

Chapitre 6 : LE NOYAU

Plan du cours

1. Description
2. Fonctions

Objectifs du cours

- Etudier le noyau comme centre vital de la cellule
- Comprendre son rôle fondamental dans la survie cellulaire
- Etudier sa capacité de réception et de traitement des messages
- Appréhender son rôle dans la mort cellulaire programmée

INTRODUCTION

Le noyau est présent dans toutes nos cellules à l'exception des hématies et des kératinocytes de la couche cornée superficielle de la peau, en un ou plusieurs exemplaires. En effet, certaines cellules sont multinucléées, comme les cellules musculaires par exemple. Le noyau contient la presque totalité de l'information génétique, le reste étant contenu dans les mitochondries. Sa forme est diverse, sphérique ou plurilobés, et son diamètre varie de 2 à 15 μm , mais son aspect évolue selon son activité. Le noyau est le « centre vital » de la cellule. Il coordonne les activités de synthèse indispensables à la survie de la cellule et de l'individu. Il est capable de recevoir des messages, de les traiter et de coordonner les réponses appropriées destinées à des effecteurs spécifiques.

1. Description

Le noyau est délimité par une enveloppe nucléaire qui sépare son contenu du cytoplasme et est formée de deux membranes séparées par un espace périnucléaire communiquant avec la lumière du réticulum endoplasmique. La membrane externe est en continuité avec la membrane du réticulum. Le noyau renferme le nucléoplasme, la chromatine et un ou plusieurs nucléoles.

1.1. L'enveloppe nucléaire

L'enveloppe nucléaire isole l'ADN du cytoplasme et permet la conservation de son intégrité. C'est une bicouche lipidique qui délimite un espace dit périnucléaire. Elle est formée par des filaments intermédiaires qui recrutent des membranes du réticulum endoplasmique granuleux. Cependant, deux caractères de différenciation distinguent l'enveloppe nucléaire du reste du réticulum endoplasmique : d'une part, l'existence de pores nucléaires et, d'autre part, un revêtement protéique plus ou moins discret, appliqué contre la membrane interne, la lamina, face au nucléoplasme et à la chromatine. Son feuillet externe est recouvert de ribosomes. L'enveloppe nucléaire est parsemée de pores.

1.2. Les pores nucléaires

Les pores nucléaires sont constitués de nucléoporines (protéines) régulant le trafic de molécules entre le cytoplasme et le noyau. Ces nucléoporines, constituées de 8 sous-unités, forment des

anneaux et sont organisées en tunnels latéraux fins de 10 nm de diamètre à travers lesquels diffusent passivement de petites molécules, et un tunnel central large de 40 nm de diamètre assurant le transport actif de protéines de fort poids moléculaire et des sous-unités ribosomales. Des petits peptides « signaux » permettent « d'adresser » correctement les protéines vers leur destination, qu'elles aient un rôle structural ou fonctionnel.

- **Molécules entrant dans le noyau** : toutes les protéines nucléaires constitutives (les histones par exemple) ; les protéines régulant la transcription des gènes ; les enzymes (synthétisant l'ADN et les ARN).
- **Molécules sortant du noyau** : les ARN Les pores, formés par confluence des deux membranes, sont circulaires et leur diamètre est voisin de 70 nm. Ils apparaissent comme une roue avec en son centre un canal qui peut être ouvert ou fermé, de 15 à 26nm de diamètre. Il est constitué d'un assemblage complexe de protéines appelées nucléoporines.

1.3. Le nucléoplasme

C'est une solution colloïdale gélatineuse contenant des sels, des nutriments, des enzymes et des nucléotides, dans laquelle les nucléoles et la chromatine sont en suspension. Il assure une continuité entre les différents constituants moléculaires du noyau et du cytoplasme. C'est en effet le support des substances qui transitent entre la chromatine, les nucléoles et le hyaloplasme tels que les ARN messagers et de transfert, les préribosomes et de nombreuses protéines qui sont synthétisées dans le cytoplasme puis transférées dans le noyau.

Parmi ces protéines, on distingue les récepteurs aux hormones stéroïdiennes de nature lipidique qui ont traversé la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire, de certains facteurs de prolifération synthétisés dans le cytoplasme ou de vitamines. Ces récepteurs présentent des sites fonctionnels de liaison avec l'ADN d'une part et avec l'hormone d'autre part. Le complexe formé active ou inhibe des gènes spécifiques. C'est le cas des hormones sexuelles, de l'hormone thyroïdienne, de la vitamine D₃, de l'acide rétinoïque et des facteurs de prolifération des peroxysomes.

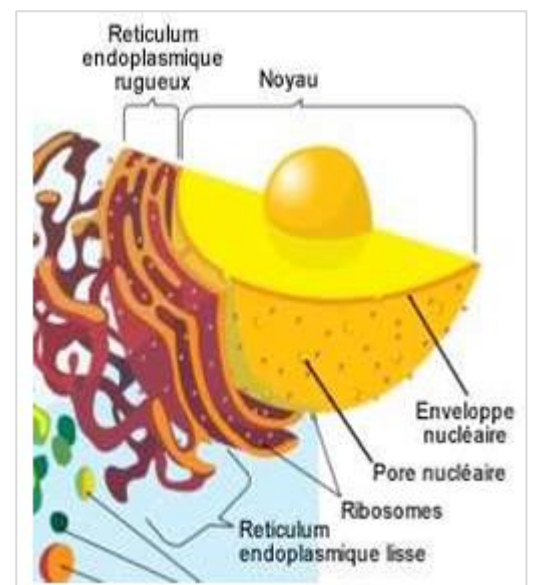


Fig.1 : Schéma du noyau au sein de la cellule.

1.4. La chromatine et les chromosomes

La **chromatine** est constituée d'ADN et de protéines. La longueur des molécules d'ADN les fragilise, et leur importance vitale nécessite de préserver leur intégrité. En effet, une cellule humaine contient 2,5 m d'ADN, contenu dans un volume moyen de 500 μm^3 . La compaction est donc indispensable et se fait à l'aide des histones, structures protéiques riches en lysine et arginine. L'ADN s'enroule autour de ces protéines et l'ensemble forme **un nucléosome** (10 nm) qui représente le premier degré de condensation. Le nucléosome est l'unité fondamentale

de la chromatine. Il est composé d'**une particule cœur** et d'**une région de liaison (ou région internucléosomale)** qui relie les particules cœurs adjacentes.

La particule cœur, dont la structure est très conservée parmi les espèces, est composée de 146 pb d'ADN enroulées selon environ 1,7 tour autour d'un octamère protéique comprenant deux exemplaires de chacune des histones H₃, H₄, H₂A et H₂B. Des analyses ont révélé d'une part, l'enroulement de l'ADN autour de l'octamère d'histones et d'autre part, les interactions entre histones/ADN et histones/histones par leur "motif histone fold" selon une configuration en poignée de mains.

La longueur de la région d'ADN internucléosomale (0 à 60-80 pb d'ADN) varie selon l'espèce et le type cellulaire. C'est au niveau de cette région que les histones internucléosomales (H1) également variables, sont incorporées. Ainsi, la longueur d'ADN caractéristique d'un nucléosome peut varier selon les espèces entre 160 et 241 pb.

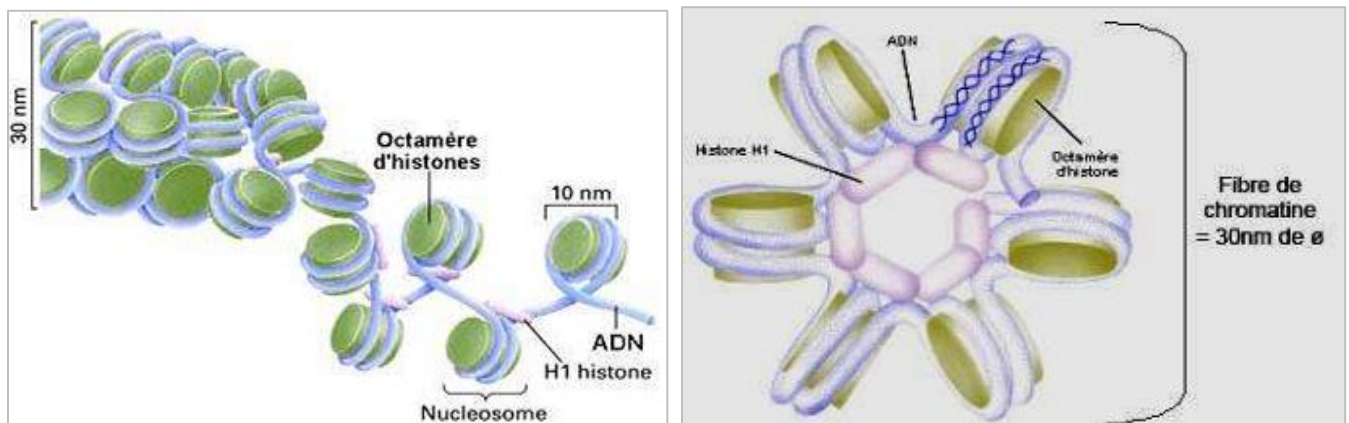


Fig. 2 : Organisation de la molécule d'ADN et des protéines associées.

Au-delà des nucléosomes, les histones internucléosomales contrôlèrent le degré d'enroulement des nucléosomes et donc interviendront dans les processus de condensation et de décondensation par des mécanismes biochimiques de phosphorylation et de déphosphorylation. Ainsi, le nucléofilament se compacte pour former la fibre de 30 nm, le **solénoïde**, qui s'organise en **boucles** de 250 nm pendant l'interphase pour atteindre un niveau de compaction maximum dans le **chromosome métaphasique** (850 nm).

Les fibres nucléosomiques portent le génome nucléaire. Elles présentent toutes un centromère qui unit les deux chromatides du chromosome de la fin de la phase S jusqu'à la scission en anaphase de division, et des extrémités appelées télomères qui sont constituées d'ADN monocaténaire et permettent la fixation des fibres sur la lamina nucléaire.

En microscopie électronique, les fibres sont organisées en **euchromatine** et **hétérochromatine**. L'euchromatine, au centre, constituée de fibres A de 3,5 à 10 nm de diamètre, est lâche (déspiralée), peu colorée et active génétiquement. L'hétérochromatine, à la périphérie, constituée de fibres B épaisses de 25 à 30 nm de diamètre, est condensée donc globalement inactive. L'hétérochromatine est divisée en deux types :

- **L'hétérochromatine constitutive** qui contient peu de gènes, formée principalement de séquences répétées et dont les plus grandes régions sont situées à proximité des centromères et des télomères ;
- **L'hétérochromatine facultative** qui contient des régions codantes pouvant adopter les caractéristiques structurale et fonctionnelle de l'hétérochromatine, comme le chromosome X inactif chez la femelle des mammifères.

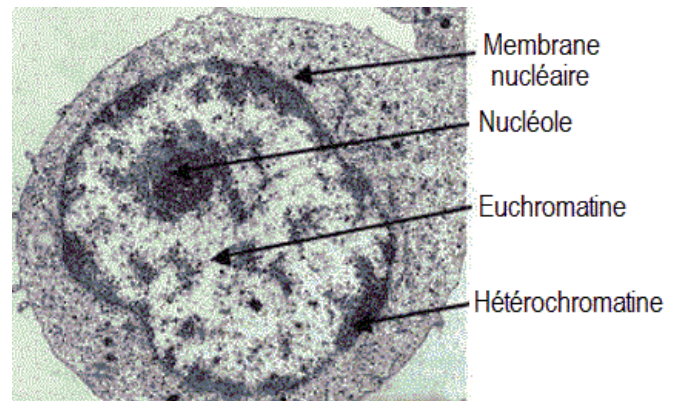


Fig.3 : Les différents types de chromatines.

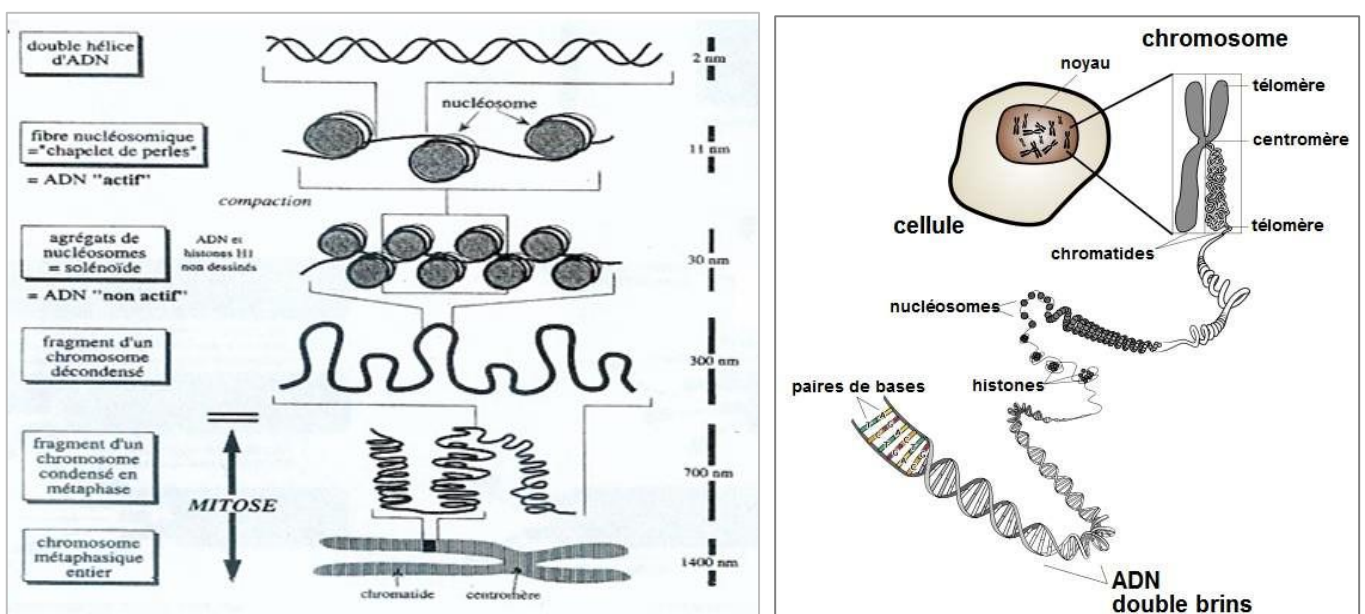


Fig. 4 : Les différents niveaux de compaction de l'ADN par les protéines associées.

L'état de condensation de la chromatine dépend de l'activité de la cellule. Une cellule en période d'intense synthèse protéique présente un taux important de chromatine décondensée « claire » formée d'euchromatine et d'hétérochromatine facultative. A l'inverse, une cellule en état de faible activité présente un taux important d'hétérochromatine condensée.

Les fibres chromatiniennes s'individualisent lors des divisions cellulaires, devenant des chromosomes visibles au microscope optique. Ils sont alors formés de deux molécules d'ADN ou chromatides, réunies par le centromère. Les chromosomes permettent alors la réalisation du **caryotype** qui est la carte d'identité chromosomique de l'individu. Le caryotype est caractéristique d'une espèce. Les chromosomes métaphasiques, à 2 chromatides et au maximum de leur condensation, sont rangés par paires d'homologues, selon leur ordre de taille décroissant et leur indice centromérique, c'est-à-dire la position du centromère. Selon cet indice, on distingue des chromosomes métacentriques, submétacentriques et télacentriques. Le caryotype permet de distinguer les autosomes et les chromosomes sexuels également appelés

hétérochromosomes ou gonosomes). Chez l'homme, le caryotype $2n = 46$ chromosomes dont 2 chromosomes sexuels est dit **diploïde** et caractérise les **cellules somatiques**. Les **cellules sexuelles** (les gamètes : ovocytes ou spermatozoïdes) contiennent un nombre **haploïde** de chromosomes ($n=23$).

Remarque : La réalisation du caryotype du fœtus permet de détecter des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 21 ou syndrome de Down, la monosomie sexuelle XO correspondant au syndrome de Turner, ou encore la trisomie sexuelle ou syndrome de Klinefelter.

1.5. Le nucléole

En général unique dans les cellules, Le nucléole est très visible lorsque le noyau est riche en euchromatine, c'est-à-dire lorsque la transcription est active. C'est une structure dynamique, il disparaît avant la division cellulaire et réapparaît juste après. Chaque nucléole comprend un centre fibrillaire constitué d'ADN, une zone fibrillaire dense de transcription d'ARN et une zone granulaire formée d'ARN et de protéines responsables de la mise en forme des sous-unités ribosomales. Ils s'organisent autour d'**organiseurs nucléolaires**, chacun étant constitué de gènes répétitifs codant pour des ARN ribosomiaux.

2. Fonctions

2.1. L'enveloppe nucléaire

Les lamines (protéines) constituent une couche-la lamina- qui tapisse la face intérieure du noyau et lui confère sa forme. Avec d'autres protéines, les lamines constituent le nucléosquelette.

- Les lamines nucléaires liées à l'enveloppe interviennent dans la dynamique du cytosquelette et sont essentielles aux échanges au niveau des pores nucléaires. Elles permettent la reconstitution de l'enveloppe et la mise en place des pores en fin de mitose.
- Les lamines nucléaires non liées à l'enveloppe participent à la dynamique des chromosomes et à leur condensation, autorisant ou non l'expression de certains gènes, de même qu'elles interviennent dans les processus de duplication et de réparation de l'ADN.

Les pores nucléaires permettent les échanges entre le nucléoplasme et le hyaloplasme. Ils sont le siège d'un trafic sélectif et à double sens, permettant l'entrée d'enzymes, d'ATP, de nucléotides et de facteur de transcription, et la sortie des ARN.

Il existe un lien étroit entre des défauts de l'enveloppe et de nombreuses pathologies, lesquelles touchent la quasi-totalité des tissus.



La Progeria

C'est une forme grave de vieillissement précoce et accéléré. L'espérance de vie des enfants malades est de 13 ans. Elle est la conséquence d'une mutation dans un des gènes codant pour une lamine, entraînant une altération de l'épissage et la suppression d'une portion d'exon (voir paragraphes suivants).

Dans les tissus à fort pouvoir mitotique tels que la peau et la moelle osseuse rouge, la dynamique du noyau est perturbée au cours des divisions successives, et le renouvellement cellulaire finit par s'arrêter.

2.2. Le noyau renferme l'ADN, support de l'information génétique

2.2.1. L'ADN et les gènes

Un **gène** est une séquence d'ADN codant pour une protéine (gène de structure), ou une séquence intervenant dans l'expression des gènes de structure (gène de régulation). Les portions d'ADN codant pour des protéines ne représentent que 1,2 % du génome, soit 25 000 à 30 000 gènes.

De nombreuses portions d'ADN ne sont pas répertoriées comme étant des gènes et sont des séquences non codantes caractérisées par la répétition de nucléotides.

Les éléments transposables (transposons) représentent 40 % de l'ADN et correspondraient à des séquences susceptibles de se dupliquer et de se positionner à d'autres endroits du génome. Ces portions d'ADN sont initialement inactives, mais pourraient s'exprimer sous l'action de stimuli extérieurs.

- Les gènes de structure

Ils gouvernent, par l'intermédiaire d'ARN messagers, la synthèse de protéines en déterminant la mise en place des acides aminés dans un ordre précis. Ces protéines, à leur tour, imposent les propriétés de chaque cellule. Ces gènes de structure comprennent des portions codantes ou **exons** qui seront exprimées en succession d'acides aminés dans la protéine, et des portions non codantes ou **introns** dont les transcrits seront éliminés.

Les gènes de structure se divisent en deux grandes classes : (i) les gènes constitutifs constamment exprimés, dont ceux codant pour les ARN ribosomiaux, les ARN polymérases ou encore les enzymes du cycle de Krebs ; (ii) les gènes inductibles qui sont naturellement inactifs ou peu actifs et qui s'expriment en réponse à des signaux divers.

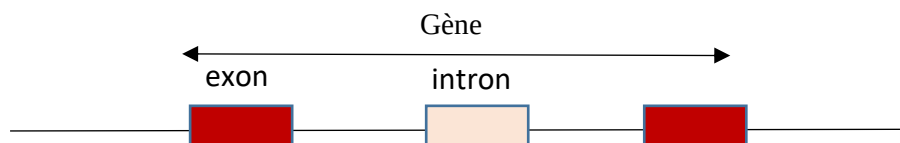


Fig.5 : Schéma de la structure d'un gène.

- Les gènes de régulation

Les gènes de régulation initient ou inhibent la synthèse protéique, c'est-à-dire l'expression d'un gène. Un gène n'est en conséquence transcrit que lorsqu'un complexe protéique spécifique (facteur de transcription) se fixe sur une région régulatrice ou promoteur. Ils sont situés à proximité des gènes de structure, en ce qui concerne les promoteurs et régulateurs basaux et proximaux, soit à une certaine distance pour les régulateurs distaux.

Les facteurs de transcription peuvent être toujours actifs ou inductibles. Les premiers sont indispensables à l'action des ARN polymérases et les seconds sont présents sous forme inactive et ne sont activés qu'à la suite de processus cellulaires ou de stimulations hormonales.

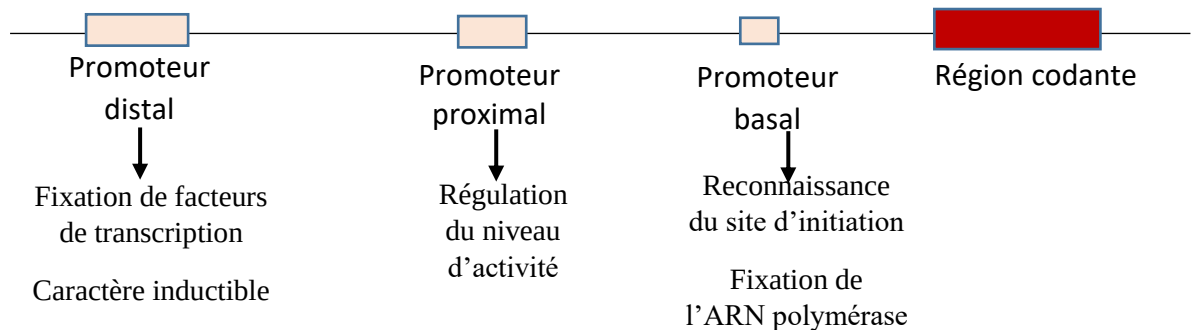


Fig.6 : Schéma de la structure d'un gène.

- Les gènes de développement

Ces gènes appelés **homéotiques** permettent la mise en place du plan d'organisation de l'organisme durant le développement embryonnaire. Ainsi, ils informent les cellules de leur positionnement au cours de la formation des organes par rapport aux deux axes de l'organisme : dorso-ventral et antéro-postérieur. Ils codent des protéines appelées **homéoprotéines**, qui sont des facteurs de transcription. Ces protéines possèdent un homéodomaine d'une soixantaine d'acides aminés (codé par une homéoboîte de 180 paires de nucléotides) qui se fixe sur les gènes de régulation ou des gènes de structure.

Ces gènes sont regroupés en complexes localisés sur des chromosomes différents. Les complexes homéotiques les plus étudiés à ce jour sont les complexes **HOX** (élaboration du plan d'organisation) et **PAX** (développement du système nerveux central), mais on connaît près de 500 homéoprotéines différentes.

Remarque : Les dents ont disparu chez les oiseaux voici 70 à 80 millions d'années. Cependant, l'embryon d'oiseau met en place durant son développement des structures rudimentaires au niveau de la future mâchoire, ressemblant aux bourgeons dentaires de la souris. Les gènes de formation des dents sont présents mais restent silencieux. Des cellules de la crête neuronale impliquée dans le développement du bourgeon dentaire ont été prélevées chez l'embryon de souris, puis transplantées chez l'embryon d'oiseau. Dès le second jour, ces cellules ont colonisé les formes primitives du maxillaire et de la mandibule, et ont contribué à la formation de bourgeons dentaires chez l'oiseau. Des signaux moléculaires intercellulaires ont donc activé les gènes précédemment silencieux.

- Les gènes de susceptibilité

Ce sont des gènes de prédisposition génétique qui restent silencieux dans des conditions normales, mais qui sont sensibles aux modifications de l'environnement et peuvent alors s'exprimer, provoquant des dysfonctionnements cellulaires à l'origine des pathologies. Parmi les gènes de susceptibilité, les **oncogènes** sont des portions d'ADN dont l'expression génère l'apparition de cancers.

Les cellules normales possèdent des proto-oncogènes codant pour des protéines essentielles à la vision, la croissance et l'adhérence cellulaire. Ces gènes possèdent des sites fragiles qui se brisent lorsqu'ils sont exposés des cancérigènes. Ils deviennent alors oncogènes codant pour

des protéines anormales à l'origine des cancers. Lorsque les mécanismes normaux de régulation n'ont plus d'effet sur la division des cellules, celles-ci se reproduisent de façon excessive.

Certains facteurs physiques (rayonnements, traumatismes mécaniques) comme certaines infections virales (hépatites B et C) et de nombreuses substances chimiques (goudrons, saccharine...) provoquent des modifications de l'ADN qui altèrent l'expression de certains gènes. Il faut cependant une suite de plusieurs changements génétiques pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse.

Remarque : il existe naturellement des **anti-oncogènes** qui contribuent à la réparation de l'ADN et facilitent la destruction des cellules cancéreuse par le système immunitaire.

2.2.2. L'expression de l'information génétique

Les trois types d'ARN (messager, ribosomal et transfert) sont synthétisés par le mécanisme de transcription qui repose sur le principe de la complémentarité des bases.

L'hélice d'ADN se déroule ponctuellement et l'un de ses brins, appelé **brin sens**, sert de matrice pour la synthèse de l'ARN, l'autre brin étant **antisens**.

La synthèse s'effectue dans le sens 5'→3'. Trois enzymes, les ARN polymérases, interviennent dans la synthèse de l'ARN.

- L'ARN polymérase I (dans le nucléole) catalyse la synthèse de la majeure partie des ARN ribosomaux.
- L'ARN polymérase II catalyse la synthèse des ARN pré-messagers et des ARN de petite taille intervenant dans les processus d'épissage.
- L'ARN polymérase III est responsable de la synthèse d'un ARN ribosomal et de tous les ARN de transfert.

2.2.2.1. L'obtention de l'ARN pré-messager, transcrit primaire

Les triplets de désoxyribonucléotides de la séquence d'ADN ou gène sont transcrits en triplets de ribonucléotides ou codons. Tous les ARNm débutent par un codon initiateur AUG, et se terminent par l'un des trois codons stop ou non-sens que sont UAG, UGA, UAA. Des facteurs de transcriptions ou **facteurs transrégulateurs** sont des structures protéiques capables de se lier spécifiquement par leurs hélices α à des séquences d'ADN. Ils exercent leurs effets sur l'ARN polymérase en favorisant sa fixation sur le promoteur, la boîte TATA, adjacente à la séquence d'initiation de la transcription. Un complexe se forme entre cette boîte et l'enzyme. L'ARN polymérase se déplace ensuite le long de l'ADN, ouvrant progressivement la double hélice. Des ribonucléosides triphosphatés (ATP, CTP, GTP et UTP) se positionnent de manière complémentaire devant le brin transcrit et les liaisons phosphodiester sont créées (à raison de 60 par seconde). La transcription s'arrête après la rencontre des triplets ATT, ATC ou ACT. La molécule d'ARN pré-messager quitte l'ADN qui se réenroule.

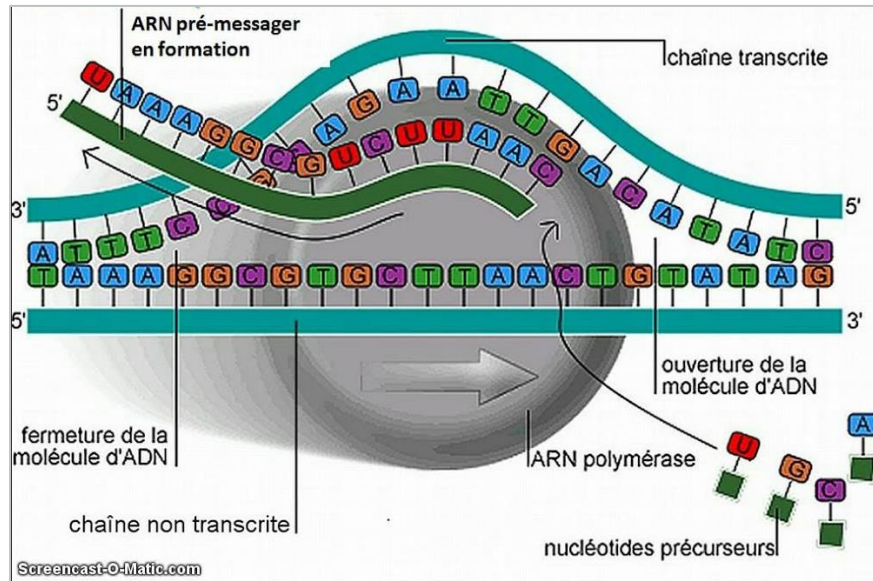


Fig.7 : Mécanisme de transcription de l'ADN.

2.2.2.2. La maturation : l'excision et l'épissage constitutifs

Après leur synthèse par différentes ARN polymérases, les ARN subissent une maturation post-transcriptionnelle.

Les **transcrits d'introns** sont éliminés à l'aide de complexes formés de 50 protéines et de ribonucléoprotéines, les **particules d'épissage** ou spliceosomes : c'est l'**excision**.

Les **transcrits d'exons** sont ensuite épissés, donnant naissance à la molécule d'ARN messager mature : c'est l'**épissage**. L'ARNm obtenu va gagner le cytoplasme, sous forme de complexe ribonucléoprotéique, à travers les pores nucléaires.

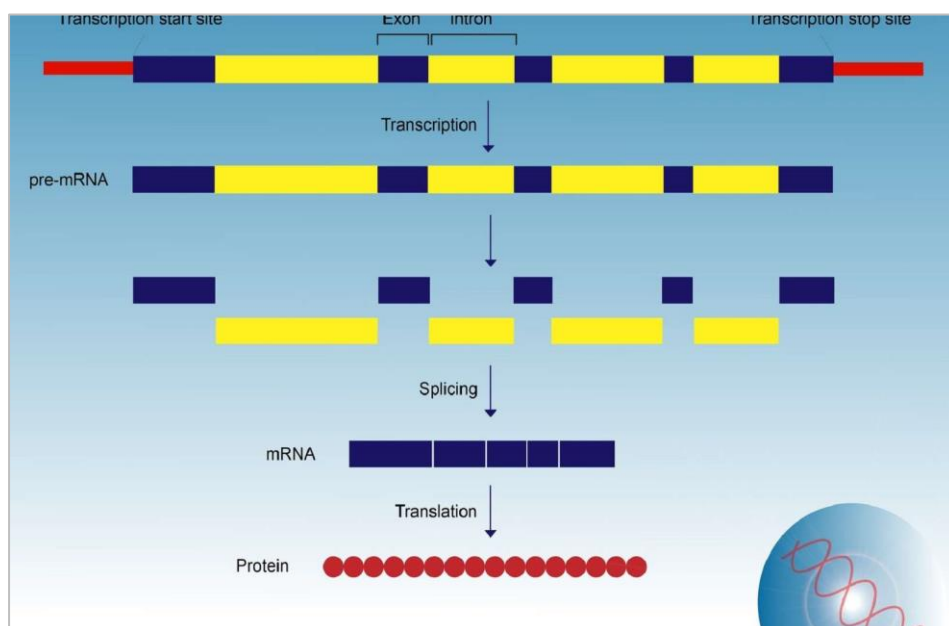


Fig.8 : Schéma traduisant la maturation post-transcriptionnelle de l'ARNpre-m.

2.2.2.3. L'épissage alternatif

Chez l'homme, le nombre d'ARN messagers différents est supérieur à 100 000, alors que le nombre de gènes n'est que de 25 000 à 30 000. Cela ne peut s'expliquer que par les remaniements que subissent les ARN pré-messagers lors des étapes de leur maturation. Selon le contexte cellulaire, et pour au moins 60 % des gènes, certains transcrits d'exons sont conservés et d'autres sont éliminés comme les transcrits d'introns. Un même gène peut donc coder pour plusieurs protéines différentes. Par exemple, le gène de la neurexine, protéine participant à la formation des synapses, peut être à l'origine de plus de 2000 ARNm différents.

Des séquences de l'ARN pré-messager, appelées activateurs, participent à l'épissage alternatif en agissant à distance. Elles sont activées par des protéines issues d'une cascade de réactions biochimiques intracellulaires après notamment fixation d'un ligand sur un récepteur membranaire.



Plus de 10 % des maladies génétiques sont associées à des mutations se réalisant au niveau des jonctions entre introns et exons, entraînant la synthèse de nouvelles isoformes dysfonctionnelles : c'est le cas des **myopathies**, des **maladies neurodégénératives** et de la **maladie d'Alzheimer**.

2.2.3. Le cycle cellulaire

Il correspond à l'ensemble des événements cellulaires se déroulant depuis l'apparition d'une cellule jusqu'à sa propre division en deux cellules filles.

Hormis les cellules souches, les cellules normales ne dépassent pas une centaine de divisions en moyenne. Elles entrent ensuite en **apoptose**.

Remarque : Les cellules tumorales ont des capacités de division illimitées. Les facteurs de régulation du cycle sont défectueux et l'apoptose diminue.

Un cycle comporte une interphase et une phase de division appelée **mitose**. L'interphase est elle-même subdivisée en 3 phases :

- Une phase G1 de vie cellulaire ;
 - Une phase S de réplication de l'ADN ;
 - Une phase G2 de préparation de la division mitotique.
- (Phase G pour gap ou intervalle)

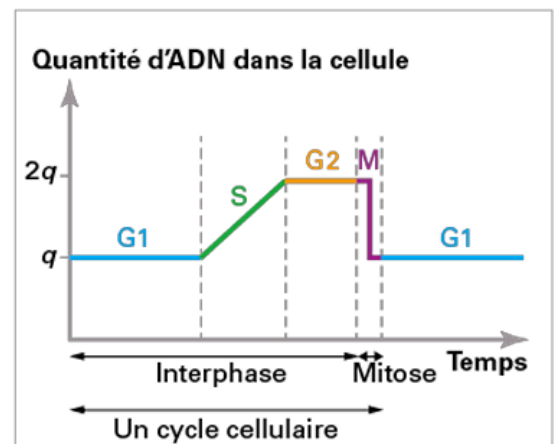


Fig.9 : Evolution de la quantité d'ADN durant un cycle cellulaire.

La durée de la phase G1 est caractéristique de la cellule et dépend de sa fonction. La réplication comme la mitose ont une durée relativement constante et non spécifique de la cellule. La mitose est la phase la plus courte d'environ 1 heure 30.

2.2.3.1. La phase G1

Les synthèses protéiques et lipidiques sont intenses, aussi bien pour assurer le renouvellement moléculaire de la cellule que pour répondre à son activité spécifique.

2.2.3.2. La réplication

Le processus commence simultanément sur plusieurs filaments de chromatine et se poursuit jusqu'à ce que tout l'ADN ait été recopié, c'est-à-dire en 8 heures. A chaque site où débute la réplication se forme un « œil de réplication », comportant à chaque extrémité une région appelée « fourche de réplication ». Les bases des désoxyribonucléotides libres sont positionnées par complémentarité face aux brins matrice. Les brins néoformés sont alors synthétisés grâce à l'**ADN polymérase**.

Étapes

1. Déroulement des hélices d'ADN à l'aide d'une enzyme, l'**hélicase**, et maintien de la structure déroulée par des protéines de liaison aux brins d'ADN. Chaque brinde nucléotides devient une matrice. Les fourches de réplication sont initiées par des protéines se fixant sur des séquences particulières. L'hélicase se lie ensuite aux complexes protéonucléiques formés.
2. **Amorce** : fixation d'une petite molécule d'ARN de 10 nucléotides sur l'ADN, servant de signal pour l'ADN polymérase.
3. Positionnement par complémentarité des bases des désoxyribonucléotides libres face aux brins matrice, et synthèse de brins néoformés grâce à l'**ADN polymérase**. Cette enzyme ne peut fonctionner que dans une seule direction, aussi la synthèse de l'un des brins, le **brin avancé**, se poursuit de façon continue à partir de la fourche de réplication, alors que celle du **brin retardé** s'effectue par segments d'une centaine de nucléotides, les fragments d'Okazaki, dans la direction opposée. Une amorce d'ARN est nécessaire pour chaque fragment.
4. Ces segments seront liés plus tard par l'**ADN ligase**.

Remarque : Il existe 5 ADN polymérases. Les enzymes α et δ catalysent la réplication de l'ADN nucléaire, la polymérase χ celle de l'ADN mitochondrial, et les polymérases β et ϵ catalysent la réparation de l'ADN nucléaire.

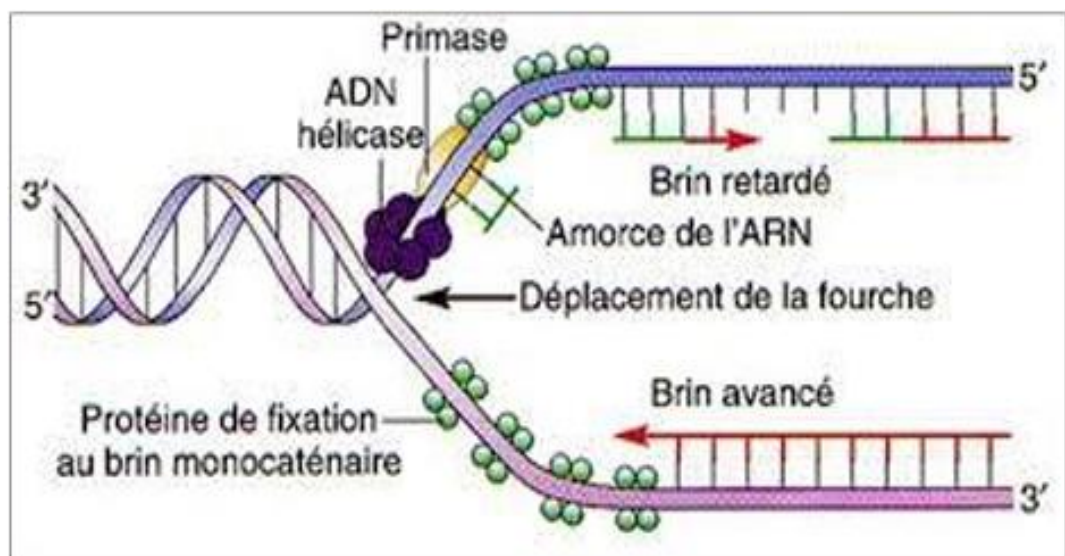


Fig.10 : Fourche de réplication.

Chaque nouvelle molécule bicaténaire est constituée d'un brin matrice et d'un brin néoformé, d'où l'appellation de **réplication semi-conservative**. Dès que la réplication est terminée, des histones s'associent à l'ADN, complétant ainsi la formation de chromatides reliées par un centromère.

La réplication s'effectue dans le sens 5'→3'. En effet, les corrections des erreurs de réplication ou erreur d'appariement (qui se font fréquemment) par l'ADN polymérase ne peuvent être réalisées que dans ce sens. Il peut arriver (mais très rarement) que certaines erreurs d'appariement ne soient pas corrigées par l'ADN polymérase. Elles constituent dans ce cas des **mutations** ; les dommages accumulés alors par les cellules somatiques au cours des cycles cellulaires successifs sont source de dysfonctionnements et donc de pathologies. Si les cellules germinales sont concernées par ces erreurs non réparées, elles peuvent transmettre un nombre important de mutations aboutissant à une descendance non viable ou être à l'origine des maladies génétiques.

Remarque : L'environnement est susceptible d'induire des erreurs de réplication. Les radiations ionisantes, les agents chimiques mutagènes comme la dégradation thermique des nucléotides en sont des exemples.

Toutes les mutations ne sont pas nocives. Certaines se révèlent bénéfiques pour la population dans un contexte environnemental précis.

2.2.3.3. La phase G2

Cette phase prépare la mitose et dure environ 4 heures. Le noyau est encore délimité par son enveloppe. Le centrosome s'est dédoublé durant l'interphase, et les microtubules rayonnent à partir des deux centrosomes formés, constituant des asters. Les événements de la division reposent sur le **fuseau de division** formé par un ensemble de fibres constituées de microtubules associées à des protéines. Les synthèses protéiques se poursuivent, notamment celles des facteurs de condensation des fibres chromosomiques.

2.2.3.4. La mitose

Il existe quelques différences majeures entre le déroulement de la mitose chez une cellule animale et chez une cellule végétale, notamment lors de la première phase (prophase) et de la dernière phase (télophase). Les détails sont donc à retrouver dans les modules de cours de « Particularités de la cellule animale » et de « Particularités de la cellule végétale » en semestre supérieur. Les modifications cellulaires affectant le noyau et le cytoplasme au cours de la mitose sont regroupés en 4 phases successives.

- La prophase

La condensation des chromosomes se poursuit grâce aux protéines H₁ associées aux nucléosomes. Chaque chromosome constitué de deux chromatides réunis par le centromère. Les nucléoles disparaissent progressivement et forment sur le chromosome l'organisateur nucléolaire.

- Pour les cellules possédant un complexe centriolaire (cellules animales) : la mitose est dite astrale : diplosomes + matériel péricentriolaire+ microtubules rayonnants = asters.
- Pour les cellules ne possédant pas de complexe centriolaire : végétaux supérieurs, inférieurs et certains protozoaires la mitose est dite anastrale.
- Pendant la 2^{ème} partie de la prophase les chromosomes s'orientent par rapport aux pôles. A la fin, le système membranaire interne se désorganise, la viscosité du cytoplasme diminue.

- **La métaphase**

Les chromosomes ont atteint le maximum de compaction, le fuseau achromatique est bien développé. La traction des microtubules amène les centromères à se disposer tout autour du fuseau au niveau équatorial. Cette répartition des chromosomes constitue la plaque équatoriale.

- **Anaphase**

Les chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent après scission du centromère et deviennent chromosomes autonomes. Une traction est exercée sur les kinétochores à la suite du raccourcissement de leurs microtubules, ce qui provoque l'ascension polaire des chromatides. Les microtubules kinétochoriens raccourcissent en se dépolymérisant alors que les microtubules polaires permettent l'allongement de la cellule.

- **La télophase**

Les chromosomes fils arrivés au pôle se décondensent, perdent leur individualité et forment un réseau. Ce dernier reconstitue la structure du noyau interphasique entouré par une enveloppe nucléaire. Chaque chromosome n'est représenté que par un chromatide. Le système membranaire interne (R.E) se reconstitue, les microtubules disparaissent, la viscosité du cytoplasme augmente. Chez les cellules animales un sillon de division apparaît dans la région médiane de la cellule avec un anneau contractile de microtubules qui va se rompre et séparer les deux cellules filles. Chez les cellules végétales : le phragmoplaste (vésicules golgiennes) va séparer les deux filles. Chaque cellule fille contient 2n chromosomes et la moitié du hyaloplasme, des organites cellulaires de la cellule initiale.

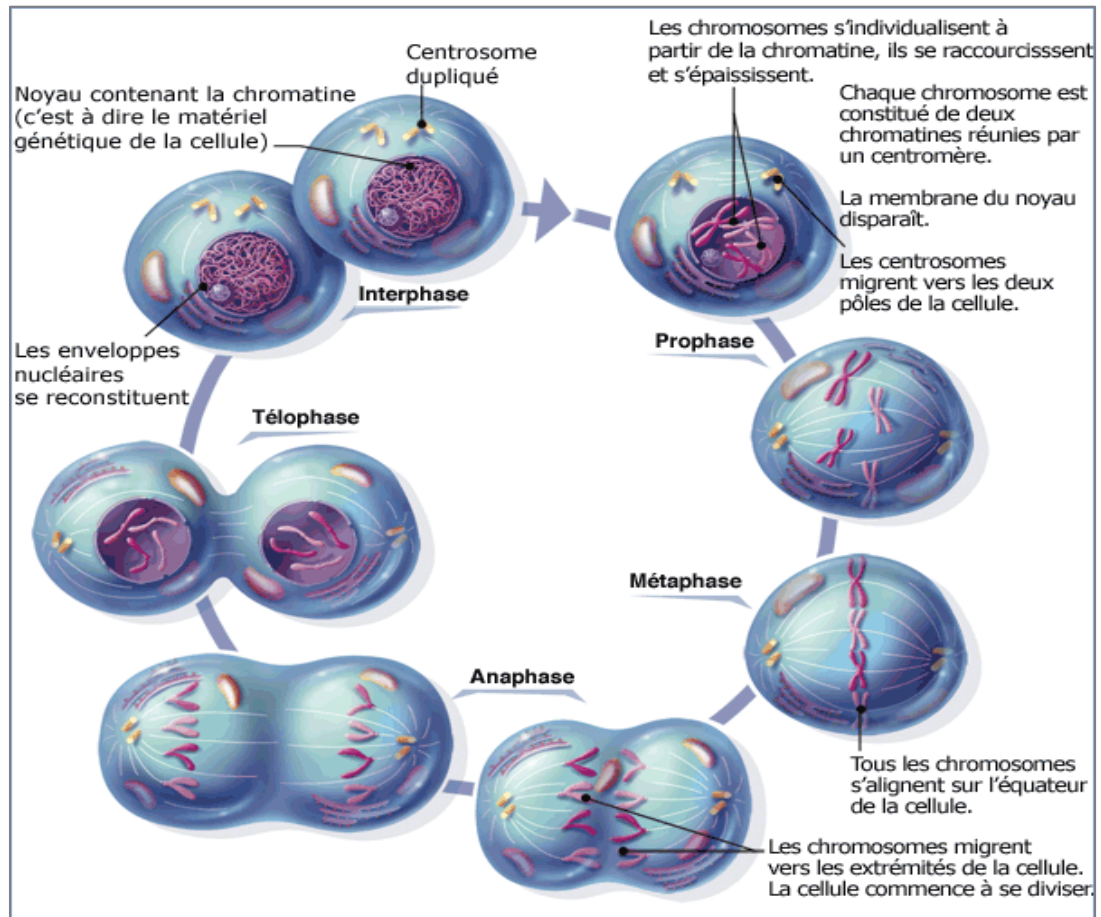


Fig.11 : Les différentes étapes de la mitose.

2.2.3.5. La régulation du cycle cellulaire

Le rythme varie selon le type cellulaire. En effet, les cellules souches de l'épithélium, des hématies (érythroblastes) se divisent souvent, de même que les cellules embryonnaires. Les mitoses sont aussi très fréquentes dans les organes en croissance, dans les processus spécifiques (réaction immunitaire, régénération, cicatrisation, prolifération tumorale) etc... Les cellules hépatiques se renouvellent lentement en fonction de l'environnement. Les neurones et les myocytes ne se divisent pas.

Ce rythme est dépendant de **médiateurs** qui sont des signaux cytoplasmiques (molécule particulière ou encore une modification du milieu affectant le pH ou la concentration en ions et en petites molécules).

Le renouvellement cellulaire est également sous contrôle hormonal. C'est le cas du renouvellement de l'endomètre utérin après les menstruations, sous l'action de l'œstradiol.

Les facteurs extrinsèques tels que la richesse en nutriments, la lumière, la température et le rythme biologique ont également un rôle non négligeable.

Durant leur cycle cellulaire, toutes les cellules doivent franchir des **points de restriction** leur permettant d'accéder à la phase suivante.

- Le point **G1/S** encore appelé **point R** (restriction) ou **rapport nucléocytoplasmique** contrôle la sortie de la phase G1 et l'entrée en réplication.
- Le point **G2/M** doit être franchi pour permettre le début de la mitose ou de la méiose. En fin de phase G2, un complexe protéique MPF (*Maturation promoting factor*) atteint une concentration critique, ce qui stimule la prophase mitotique. De même, sa diminution en fin de mitose signale le début du prochain cycle cellulaire. Le MPF est une protéine kinase cycline-dépendante (Cdk) dont l'activation provoque la phosphorylation de protéines de la chromatine entraînant la condensation des chromosomes, et stimule également la désagrégation de l'enveloppe nucléaire.

La mitose peut être inhibée sur une phase donnée. En effet, une trop grande densité tissulaire bloque les divisions mitotiques par **inhibition de contact**. Par ailleurs, la synthèse de l'ADN est perturbée par les rayons X, UV, les produits chimiques (hydroxyalamine, 5-fluorodéoxyuridine, 5-bromodéoxyuridine). Il existe aussi des inhibiteurs de la synthèse des protéines, lesquels, administrés à la cellule en phase G2 bloquent la mitose. On trouve également des poisons métaboliques tels que la colchicine et le β -mercaptoéthanol qui provoquent la désorganisation des microtubules bloquant ainsi les cellules en métaphase. L'action de tous ces facteurs physiques et chimiques est utilisée en thérapeutique pour combattre certains cas la prolifération cellulaire dans les tissus cancéreux (radiothérapie ou chimiothérapie des cancers).

2.2.3.6. Le renouvellement cellulaire et les agents mitogéniques

Les facteurs de croissance (*Growth Factors* = GF) stimulent les divisions mitotiques et sont donc à l'origine du renouvellement cellulaire des tissus.

La permission de se diviser est donnée par d'autres cellules qui secrètent des facteurs de croissance. Il existe plus de cinquante facteurs de croissance, majoritairement de nature protéique, quelques-uns étant de nature stéroïdienne. Les plus importants facteurs de croissance chez les organismes animaux sont :

- Le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dérivé des plaquettes sanguines et agissant sur toutes les cellules.
- L'EGF (*Epithelium Growth Factor*)
- Le NGF (*Neuronal Growth Factor*)
- L'EPO érythropoïétine synthétisé par les reins et le foie et agissant sur les érythroblastes.

Chez les végétaux, le facteur de croissance le plus important est le PGF (*Plant Growth Factor*)

2.2.3.7. Le vieillissement cellulaire et la mort cellulaire

- Le vieillissement cellulaire

Dans une souche cellulaire, après 5 à 100 cycles de division, les cellules se divisent avec un rythme de plus en plus lent, puis cessent leur prolifération. C'est un processus de vieillissement normal de l'organisme. Pour chaque type cellulaire, le nombre de divisions est fixé.

Le vieillissement cellulaire fait intervenir trois facteurs : la longueur des télomères ; l'activité d'une enzyme, la télomérase et le stress oxydatif.

- Les télomères chromosomiques, parties terminales non codantes des molécules d'ADN, sont formés de multiples répétitions TTAGGG et se raccourcissent de 50 à 100 nucléotides à chaque réplication. Lorsqu'ils atteignent une longueur minimale, ils émettent un signal d'arrêt des divisions.
- La télomérase est une enzyme qui protège les télomères de la dégradation et qui voit son activité diminuer au fur et à mesure des divisions cellulaires.
- Les activités biochimiques cellulaires génèrent des radicaux libres qui altèrent les protéines et l'ADN.

Le vieillissement est également dû à l'accumulation d'agressions chimiques. Le glucose par exemple tend à lier les protéines entre elles, ce qui perturbe leur fonctionnement. Des dépôts lipidiques obstruent les vaisseaux sanguins et diminuent la distribution d'oxygène aux cellules. Les pesticides, l'alcool et les toxines bactériennes altèrent le fonctionnement cellulaire. Les rayonnements provoquent la production de radicaux libres, en quantité telle que les peroxysomes sont inefficaces. Le stress psychologique induit une diminution de l'activité de la télomérase et entraîne un vieillissement précoce.

- La mort cellulaire : l'apoptose

L'apoptose est une mort cellulaire génétiquement programmée. Elle est nécessaire pour éliminer les cellules présentant un risque pour l'intégrité de l'ensemble : c'est un suicide cellulaire susceptible notamment de prévenir la malignité. C'est un moyen de protéger l'organisme contre des cellules à comportement anarchique ou contenant de l'ADN endommagé comme les cellules cancéreuses. Par ailleurs, les menstruations de la femme sont la conséquence d'une apoptose utérine. De même, durant la vie embryonnaire, les doigts se forment car les cellules séparant leurs ébauches entrent en apoptose.

L'induction de l'apoptose peut être interne, c'est alors un suicide cellulaire, ou externe, provoquée par les cellules avoisinantes.

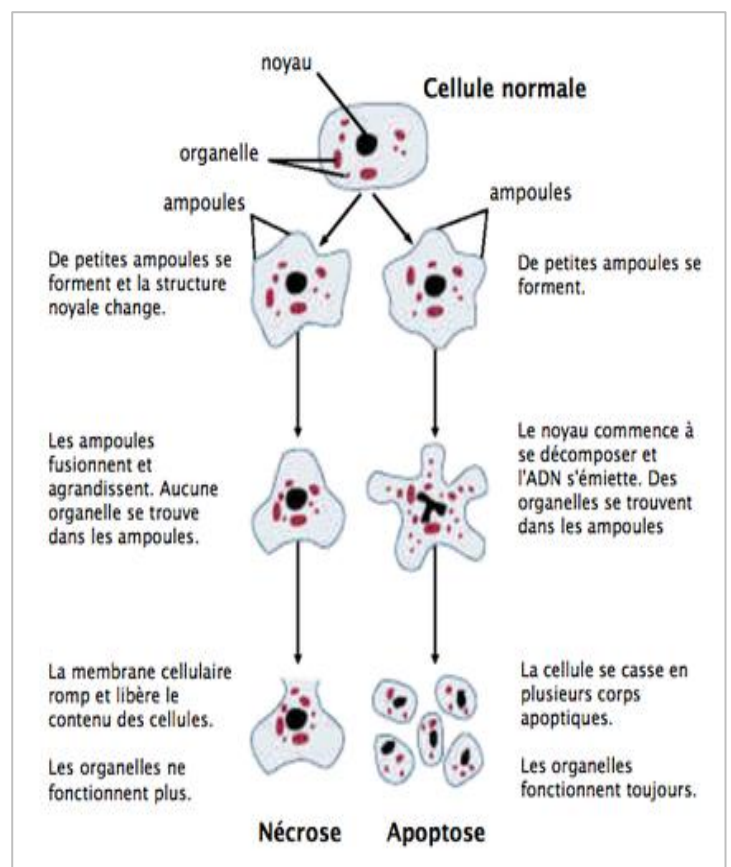


Fig.12 : Mécanisme d'apoptose comparé à la nécrose cellulaire.

Mécanismes intracellulaires

Des lésions de l'ADN comme un manque de dioxygène peuvent activer en cascade de nombreuses molécules. La protéine p53, codée par le gène p53 qui contrôle l'intégrité de l'ADN (s'assure que l'ADN est intact avant la division), est normalement présente dans les cellules à un taux très faible. Un dommage cellulaire augmente considérablement son taux et la protéine bloque alors la division.

Mécanismes extracellulaires

Ce sont des processus de fonctionnement normal des tissus et organes. Les caspases et les mitochondries jouent un rôle important. Les caspases sont des enzymes protéolytiques qui dégradent des constituants cytoplasmiques et conduisent à la synthèse de nucléases, enzymes qui sont des facteurs de fragmentation de l'ADN. Le génome est alors modifié et les cellules expriment de manière importante le gène codant pour la protéine p53. Les caspases sont présentes dans les cellules normales sous forme inactive de procaspases. Lorsqu'elles deviennent effectrices, à la suite d'un signal intercellulaire, elles provoquent des changements morphologiques cellulaires en modifiant, entre autres, la lamina nucléaire.

Les mitochondries possèdent des précurseurs de caspases qui sont activés par la libération d'une protéine de la chaîne respiratoire, le cytochrome C. Elles possèdent également le facteur AIF (facteur induisant l'apoptose) susceptible de se retrouver dans le cytosol et de rejoindre le noyau où il dégrade l'ADN.

Les cellules présentent trois catégories de récepteurs membranaires appelés Fas (*Factor apoptotic signal*), TNF (facteur de nécrose tumorale) et récepteur de la mort. La fixation d'un ligand sur ces récepteurs induit l'activation de caspases, ce qui conduit à la phagocytose des cellules.

Les cellules qui entrent en apoptose perdent le contact avec les cellules voisines, voient se condenser leur noyau et leur cytoplasme. Les résidus cellulaires sont intégrés dans les vésicules et sont phagocytés.

2.2.3.8. Mécanisme dérivé de la mitose : l'endomitose

La duplication de l'ADN n'est pas toujours suivie de la distribution du matériel chromosomique entre les deux cellules-filles : c'est l'endomitose. Selon les modalités, on aboutit à une cellule polyplœide ou à une cellule polyténique à partir d'une cellule diploïde.

- **Polyplœidie** : processus de mitose normale jusqu'à la séparation des chromosomes – fils. Pas de fuseau ni de cytodierèse, → une cellule tétraploïde puis polyplœide si le phénomène se renouvelle. Ex : polyplœidie dans le foie de mammifère, intestin de certains insectes, macronulés des ciliés.
- **Polyténie** : processus de mitose normale jusqu'au début de la prophase. Les chromatides dupliqués ne se spiralisent pas et au cours des endomitoses successives, les chromatides filles restent associées parallèlement et forment des chromosomes géants ou chromosomes polyténiques visibles à l'interphase. Ex cellules des glandes salivaires de drosophile.

L'endomitose entraîne la formation de cellule de grande taille avec un rapport nucléocytoplasmique comme une cellule normale.

2.2.4. Méiose, gamétogenèse et fécondation

La reproduction sexuée repose sur deux phénomènes fondamentaux : la méiose qui permet l'obtention de cellules haploïdes ou gamètes, et la fécondation qui rétablit la diploïdie par formation d'une cellule œuf, futur organisme.

2.2.4.1. Méiose

Elle se réalise dans les cellules de la lignée germinale présentes dans les gonades. C'est une suite de deux divisions (division réductionnelle et division équationnelle) précédée d'une phase de réplication du matériel génétique. En début de méiose, tous les chromosomes sont à deux chromatides.

Division réductionnelle

Elle est caractérisée par la séparation aléatoire des chromosomes doubles de chaque paire d'homologues et la séparation des chromosomes sexuels. Elle donne naissance à deux cellules haploïdes possédant chacune n chromosomes à deux chromatides.

La prophase est très longue et se subdivise en cinq stades :

- Stade leptotène : individualisation des chromosomes ;
- Stade zygotène : appariement des chromosomes homologues et des chromosomes sexuels X chez la femelle formant des bivalents ;
- Stade pachytène : individualisation et condensation des chromosomes appariés ;
- Stade diplotène : les bivalents tendent à se repousser mais restent attachés par des chiasmas (points d'attache entre deux chromatides des chromosomes appariés) ;
- Stade diacinèse : les chiasmas se déplacent vers l'extrémité des chromosomes.

En métaphase, les bivalents se disposent en plan équatorial, chaque centromère étant disposé de part et d'autre du plan. Ces bivalents se séparent en anaphase et chaque chromosome double migre vers un pôle de la cellule. Les chromosomes restent condensés en télophase, l'enveloppe nucléaire ne se reforme pas et la seconde division méiotique débute immédiatement.

Division équationnelle

Elle correspond à la scission des centromères de chaque chromosome et à la séparation des chromatides. Les cellules obtenues sont à n chromosomes simples (chromosomes à une chromatide). Elle est très comparable à une division de mitose.

La méiose est source de diversité génétique. Le positionnement aléatoire des chromosomes de chaque paire d'homologues et des chromosomes sexuels en métaphase de division réductionnelle donne un grand nombre de possibilités de répartition s'élevant à 2^n , soit 2^{23} dans l'espèce humaine. Cette répartition est appelée **brassage interchromosomique**.

D'autre part, en prophase de première division, les chromosomes homologues et les chromosomes sexuels s'apparient en des points appelés chiasmas et forme alors des bivalents ou tétrades. Ces appariements peuvent être suivis d'échanges de portions de chromatides

conduisant à des chromosomes présentant de nouvelles combinaisons alléliques, appelés **chromosomes recombinés**. Ce **brassage intrachromosomique** (ou **crossing over**) amplifie les possibilités de diversité génétique, d'autant qu'il donne lieu à un nouveau brassage interchromosomique lors de la séparation des chromatides en anaphase équationnelle.

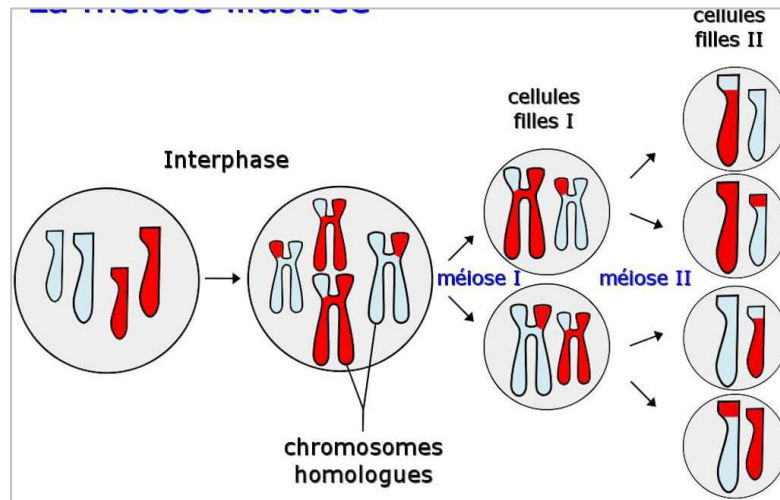


Fig.13 : Illustration de la méiose.

2.2.4.2. La gamétogenèse

- La spermatogenèse

La spermatogenèse est un phénomène continu qui se déroule dans les gonades mâles ou testicules, de la puberté à la mort, et qui dure 72 jours en moyenne. Elle se réalise dans les tubes séminifères testiculaires de manière centripète. Les cellules souches ou **spermatogonies** se multiplient activement par mitoses. Certaines d'entre elles subissent un léger accroissement, doublent leur quantité d'ADN et deviennent **les spermatocytes I** qui entre en méiose. La division réductionnelle permet l'obtention de deux **spermatocytes II** haploïdes (n chromosomes double), et la division équationnelle celle de **spermatides** à n chromosomes simples. Celles-ci subissent une différenciation ou spermiogenèse pour donner des spermatozoïdes.

Processus de la spermiogenèse :

- Élimination de la plus grande partie du cytoplasme afin d'alléger la cellule
- Formation d'un flagelle à partir du centriole distal
- Allongement de la cellule qui prend une forme « aérodynamique »
- Regroupement des mitochondries à la base du flagelle, formant un manchon mitochondrial dans la pièce intermédiaire
 - Formation d'un acrosome sur la tête du spermatozoïde par fusion de vésicules golgiennes emplies d'enzymes lytiques.

- L'ovogenèse

L'ovogenèse est un processus discontinu qui se réalise dans les ovaires, débute avant la naissance et se poursuit jusqu'à la ménopause. Chez le fœtus, les cellules souches ou ovogonies se multiplient entre le 2^e et le 7^e mois et forment un **stock définitif d'ovocytes I** qui entre en

division méiotique mais restent **bloqués en prophase de division réductionnelle** jusqu'à la puberté. A partir de la puberté, certains ovocytes I reprennent la division réductionnelle, et seul un l'achève donnant naissance à un **ovocyte II** et une petite cellule appelée **globule polaire 1**. (Cette division dissymétrique permet à l'ovocyte de conserver la totalité du cytoplasme qui servira à la nutrition de la cellule œuf.) L'achèvement de la 1ère division de méiose se réalise au cours de **l'ovulation**.

L'ovocyte II éjecté dans la trompe utérine suite à l'ovulation reste bloqué en métaphase de division équationnelle. Il ne reprendra la division que s'il y a fécondation, en émettant alors un second globule polaire.

Durant la vie fœtale, chaque ovocyte est entouré de cellules folliculaires constituant le follicule primordial. A partir du 7^e mois de gestation ; les ovocytes et les follicules commencent à dégénérer. L'ovogénèse est en effet marquée par un phénomène important d'**atrésie**, caractérisé par l'arrêt de la prolifération et la mort par apoptose.

À la naissance, le stock de follicules, localisé dans la partie corticale ovarienne, est de 1 à 2 millions. Ce sont des follicules primaires (une couche régulière de cellules) et secondaires (plusieurs assises cellulaires différenciées) contenant chacun un ovocyte I bloqué en prophase.

Durant l'enfance, 90 % de ces follicules et des ovocytes qu'ils contiennent subissent à nouveau l'atrésie.

À partir de la puberté, les follicules secondaires restants (100 000 à 400 000) poursuivent leur croissance et se creusent de cavités emplies de liquide, devenant des follicules cavitaires ou tertiaires.

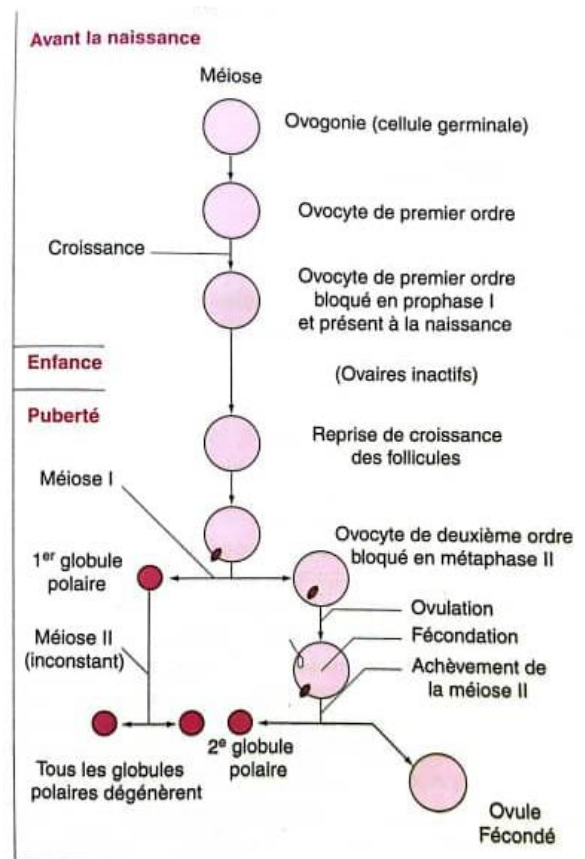


Fig.14 : L'ovogénèse.

En début de chaque cycle ovarien, plusieurs follicules tertiaires continuent de croître, mais la plupart dégénèrent et un seul, le follicule dominant donne le follicule mûr de De Graaf au moment de l'ovulation. L'ovocyte II est alors une cellule volumineuse de 100 µm de diamètre, et le follicule (15 à 30 mm de diamètre) fait saillie à la surface de l'ovaire.

L'ovulation est provoquée par l'augmentation de pression du liquide folliculaire contenu dans l'antrum. L'ovocyte II entouré d'une zone acellulaire, la zone pellucide, et de quelques cellules folliculaires, la corona radiata, est éjecté dans la trompe utérine. Il présente alors de nombreux granules riches en enzymes situés sous la membrane plasmique, appelés **granules corticaux**.

2.2.4.3. La fécondation

Elle se réalise dans le tiers supérieur de la trompe utérine. Les spermatozoïdes libérés dans le vagin lors du rapport sexuel gagnent l'utérus puis les trompes utérines. La plupart sont éliminés

au cours de leur trajet, notamment par la glaire cervicale sécrétée par les cellules du col de l'utérus ; seulement 1% des spermatozoïdes survivent.

Au cours de leur remontée dans l'utérus, les spermatozoïdes subissent des modifications structurales profondes (élimination, remaniement ou déplacement de protéines membranaires ; modification des phospholipides et élimination du cholestérol ; entrée d'ion Ca^{2+} et élévation du pH intracellulaire) les rendant « hypermobiles » et leur procurant la capacité de perforer plus tard le gamète femelle : c'est le **phénomène de capacitation**.

100 à 200 spermatozoïdes atteignent l'ovocyte II. Des interactions avec des glycoprotéines spécifiques de la zone pellucide permettent la fixation de certains d'entre eux. Les réactions acrosomiales sont alors déclenchées, correspondant à la libération des enzymes lytiques contenues dans l'acrosome, lesquelles créent des canaux dans la zone pellucide et permettent la progression des gamètes.

Un spermatozoïde voit sa membrane fusionner avec celle de l'ovocyte. Le matériel chromosomique mâle pénètre alors dans l'ovocyte (avec une petite partie du cytoplasme). L'ovocyte activé reprend et achève la division équationnelle de méiose, expulsant le second globule polaire.

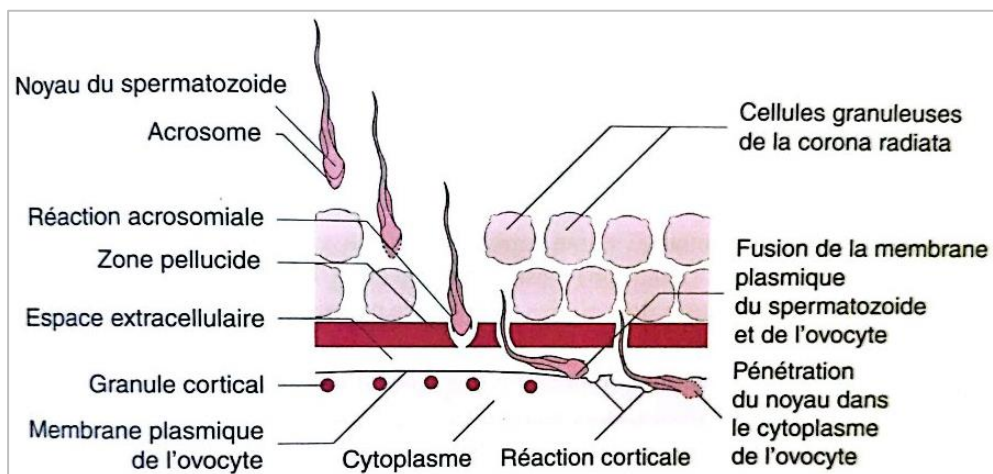


Fig.15 : La fécondation.

Le contenu des granules corticaux est sécrété, et les enzymes exocytées modifient la structure de la zone pellucide qui devient alors imperméable aux autres spermatozoïdes (membrane de fécondation), ce qui permet d'assurer la monospermie. Une enveloppe nucléaire se reconstitue autour des deux lots de chromosomes mâle et femelle qui deviennent des pronucléi. Ceux-ci fusionnent : c'est la **caryogamie** qui permet l'obtention d'une cellule œuf et rétablit la diploïdie.

2.3. Rôle du noyau dans la nutrition et la différenciation

2.3.1. Mérotomie et greffe nucléaire chez l'amibe

- **Mérotomie** : on sépare une amibe en 2 fragments : l'un avec noyau, l'autre sans noyau. Le fragment nucléé vit, augmente de volume et peut se diviser. Le fragment anucléé n'accroît pas son volume, cesse de mouvoir et meurt au bout de 20 jours. Ainsi, **le noyau est indispensable à la vie de la cellule et joue un rôle fondamental dans sa division**.

- **Grefte de noyaux - Greffe intraspécifique** : lorsqu'on transplante un noyau prélevé sur une autre amibe de la même espèce dans un cytoplasme anucléé, les activités redeviennent normales.
- **Grefte interspécifique** : le cytoplasme anucléé (A) appartient à une autre espèce que celle du noyau (B).
 - A et B sont des espèces très éloignées : l'hybride avec le noyau meurt.
 - A et B sont des espèces voisines, l'hybride est viable mais ne peut pas se multiplier.
 - A et B sont des espèces très proches, l'hybride viable est du type du noyau et peut se multiplier. Les caractères transmis sont ceux du noyau, l'action du noyau est spécifique et l'information qu'il porte est transmise aux cellules filles lors de la division cellulaire.

2.3.2. Mérotomie et greffe nucléaire chez l'*Acetabularia*

Acetabularia est une algue unicellulaire qui forme un chapeau après deux mois de croissance et la forme de ce dernier est caractéristique de l'espèce : *Acetabularia mediterranea* (chapeau à bord lisse) et *Acetabularia crenulata* (chapeau à bord crénelé).

- **Mérotomie** :
 - Expérience 1 : On effectue un découpage en 3 fragments : *seule la partie nucléée régénère en cellule complète capable de se reproduire *le segment apical croît et donne un petit chapeau puis meurt *le segment médian : ni croissance, ni régénération du chapeau.
 - Expérience 2 : Seul le segment apical est coupé. Quelques jours après le segment médian est coupé ==> il est alors capable de donner un petit chapeau puis meurt car il n'a pas de noyau.
- **Grefte de noyaux**
 - Expérience 1 : Greffe intraspécifique : noyau prélevé sur une *Acetabularia* et transplanté dans le fragment médian isolé d'une autre *Acetabularia* de même espèce : => reprise de la croissance avec rhizoïde et chapeau. → Le noyau produit une substance diffusible qui migre dans la tige et se concentre dans la région apicale. Cette substance contrôle la croissance cellulaire et la morphogenèse du chapeau. Il s'agit d'une substance relativement stable demeurant active plusieurs jours.
 - Expérience 2 : Greffe interspécifique, tige anucléée de *A. mediterranea* + rhizoïde nucléée + noyau de *A. crenulata* → chapeau forme *crenulata*. La substance diffusible issue du noyau est porteuse de l'information génétique spécifique.

2.3.3. Nature chimique de la substance active morphogène

- Action des U.V. sur la région apicale de la tige anucléée de l'Acetabularia pour détruire les acides nucléiques ==> pas de croissance et pas de chapeau.
- Action de la ribonucléase : région apicale traitée par RNase → même résultat que précédemment
- Action de l'actinomycine D (antimitotique) qui bloque la synthèse des ARNm. Acetabularia nucléées décapitée + actinomycine D est incapable de croître et de régénérer un chapeau.

Conclusion : La substance diffusible issue du noyau et porteuse de l'information génétique spécifique est l'ARNm.