

LE NOYAU INTERPHASIQUE

Le Noyau est le centre organisateur de la cellule. C'est l'organite qui a donné le nom aux eucaryotes (eu = vrai, caryos = noyau). Sa fonction est de contenir la majeure partie de l'ADN de la cellule, à l'origine des informations qui vont gouverner les fonctions de la cellule. Le noyau est présent dans la cellule en interphase, mais il disparaît au moment de la division cellulaire. Après un bref rappel du cycle cellulaire pour situer cette période d'interphase, ce chapitre décrira le noyau dans une cellule en interphase

I. Cycle cellulaire : description

On appelle cycle cellulaire la séquence ordonnée d'événements par lesquels une cellule duplique son contenu et se divise en deux. Le cycle cellulaire comporte quatre phases (figure 1) :

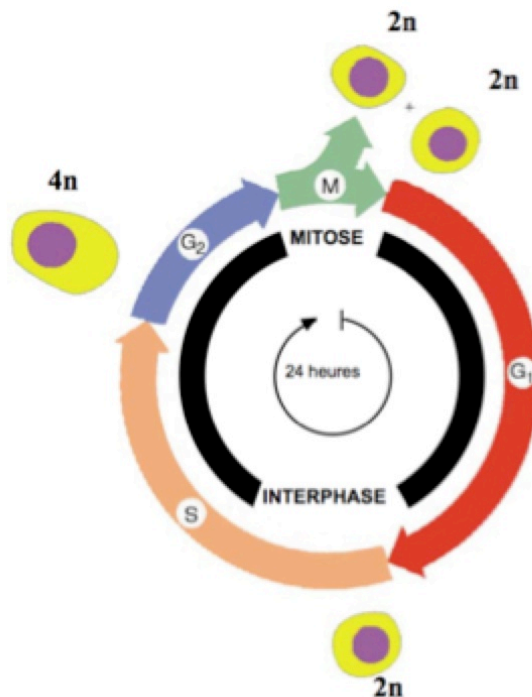


Figure 1 : les quatre phases du cycle cellulaire

- Phase M** : phase de division cellulaire proprement dite : division du noyau (mitose) et division du cytoplasme (cytodiérèse)
- Phase S** : phase de replication de l'ADN
- Phase G₁** : intervalle compris entre la phase M et la phase S.
- Phase G₂** : intervalle compris entre la phase S et la phase M.

L'intervalle de temps qui s'écoule entre la fin d'une phase M et le début de la suivante est appelé **interphase**. L'interphase est donc composée par la succession des phases G1, S et G2. L'étude morphologique des cellules en microscopie permet de déterminer si une cellule est en phase M (cf. cours division cellulaire) ou en interphase, mais des outils plus sophistiqués sont nécessaires pour distinguer les phases G1, S et G2.

La durée totale du cycle cellulaire des cellules eucaryotes varie considérablement d'une cellule à l'autre, de moins d'une heure à plus d'une année. Dans un tissu à renouvellement rapide, la durée du cycle est de 24 heures environ. Ces variations de durée dépendent essentiellement de la phase G1, car c'est la phase où la cellule décide, en fonction de sa taille, de son état, et des signaux environnementaux, de s'engager ou non vers la réplication et la division cellulaire. La phase G2 est une phase de contrôle de l'état de l'ADN (réplication complète). La phase M dure environ 1h.

Le noyau cellulaire disparaît pendant la mitose. Les fonctions nucléaires s'exercent essentiellement au cours de l'interphase :

- la réplication de l'ADN a lieu exclusivement au cours de la phase S.
- la transcription et la réparation de l'ADN, les échanges nucléo-cytoplasmiques ont lieu pendant l'interphase et au cours de la prophase (c'est-à-dire en début de phase M, avant la disparition de l'enveloppe nucléaire).

II. Le noyau interphasique : structure générale

Le noyau est le compartiment délimité par l'enveloppe nucléaire. Cette enveloppe est interrompue au niveau de pores nucléaires, par lesquels se font les échanges nucléo-cytoplasmiques. Le nucléoplasme (volume limité par cette enveloppe) renferme la quasi-totalité de l'information génétique des cellules eucaryotes (l'ADN chromosomique), et constitue le site de production des différents ARN transcrits à partir de cette information génétique. Le noyau comporte des régions spécialisées, appelées nucléoles, impliquées dans la production des sous-unités ribosomales.

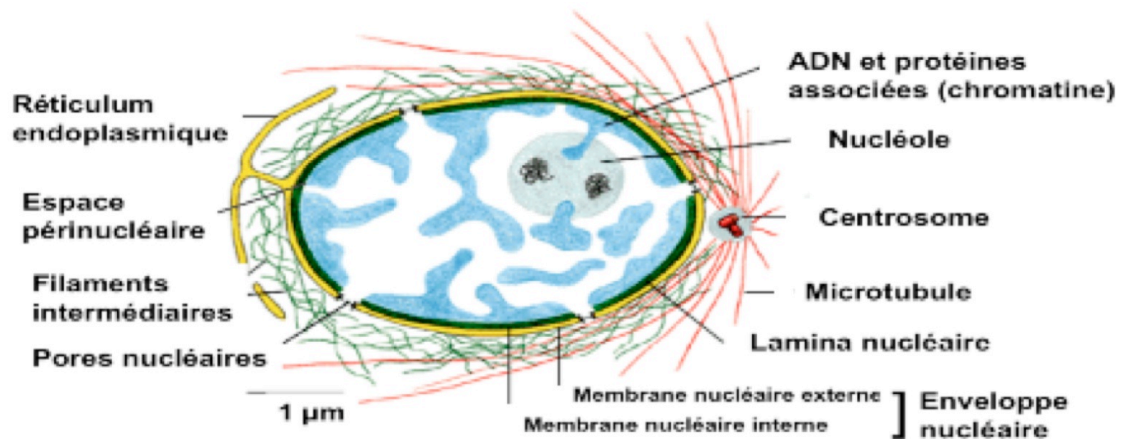


Figure 2 : Le noyau interphasique

L'enveloppe nucléaire est constituée de deux membranes concentriques : la **membrane nucléaire interne** et la **membrane nucléaire externe**, en continuité avec la membrane du réticulum endoplasmique. **L'espace périnucléaire**, limité par les deux membranes nucléaires, est en continuité avec la lumière du réticulum endoplasmique. L'enveloppe nucléaire est percée de pores nucléaires au niveau desquels les membranes nucléaires interne et externe se rejoignent (environ 3000 à 4000 pores dans des cellules de mammifères). Les membranes nucléaires contiennent des protéines spécifiques de l'une ou de l'autre de ces deux membranes. La face cytosolique de la membrane nucléaire externe est parsemée de ribosomes participant à la synthèse des protéines transportées dans l'espace périnucléaire. La face nucléoplasmique de la membrane nucléaire interne contient des protéines transmembranaires qui servent de récepteurs pour les histones (protéines associées à l'ADN) et les molécules de lamines. Les lamines A, B et C appartiennent à la classe des filaments intermédiaires et constituent un treillis (réseau à mailles carrées), appelé **lamina nucléaire**, qui tapisse la face interne de la membrane nucléaire interne. La lamina nucléaire est interrompue au niveau des pores nucléaires. Elle donne à l'enveloppe nucléaire sa forme et sa rigidité et constitue un réseau dynamique, désassemblé rapidement en début de mitose, et réassemblé à la fin de la mitose (figure 2).

III. L'ADN chromosomiques et son empaquetage

A- L'ADN chromosomique

L'ADN chromosomique est un polymère constitué de deux chaînes polynucléotidiques complémentaires et antiparallèles, enroulées en hélice. Il contient plusieurs millions de nucléotides arrangés selon une séquence ordonnée qui contient **l'information génétique**. Chaque molécule d'ADN est empaquetée dans un chromosome séparé.

L'information génétique stockée dans les chromosomes d'une espèce constitue **le génome**. Le génome humain contient 3×10^9 paires de nucléotides, contenues dans 24 chromosomes différents (22 autosomes et 2 chromosomes sexuels). **Les organismes diploïdes** possèdent deux copies de chaque autosome, une copie héritée du père et l'autre de la mère. Les mâles possèdent de plus un chromosome Y provenant du père, et un chromosome X provenant de la mère ; et les femelles deux chromosomes X, l'un d'origine paternel l'autre d'origine maternelle. Une cellule humaine diploïde contient 46 chromosomes et 6×10^9 paires de nucléotides. Les chromosomes humains contiennent chacun 50×10^6 à 250×10^6 paires de nucléotides, ce qui correspondrait, si les molécules d'ADN étaient déroulées, à une longueur de 1,5 à 8,5 cm.

La fonction principale du génome est de produire des molécules d'ARN : ARN messagers (ARNm) codant les protéines ou ARN de structure comme les ARN de transfert (ARNt) ou

les ARN ribosomiaux (ARNr). Il a été montré que quelques pour cent seulement du génome jouaient un rôle dans la production des ARN. Chaque région de l'ADN qui produit une molécule fonctionnelle constitue **un gène**. Chez les eucaryotes, les gènes ont des longueurs souvent supérieures à 10^5 paires de nucléotides et certains peuvent contenir jusqu'à 2×10^6 paires de nucléotides. Or, une protéine de taille moyenne (300 à 400 acides aminés) est codée par 10^3 paires de nucléotides. Les molécules d'ARN synthétisées par l'ARN polymérase à partir de tels gènes (les transcrits primaires) sont modifiées au cours du processus d'épissage (action du spliceosome) pour garder des portions relativement courtes, appelées **exons**, et éliminer de longs segments d'ADN non codants, appelés **introns**, lors de leur conversion en ARNm. Les gènes de grande taille se composent donc d'un long chapelet d'exons et d'introns alternés, la plus grande partie du gène étant constituée d'introns (figure 3).

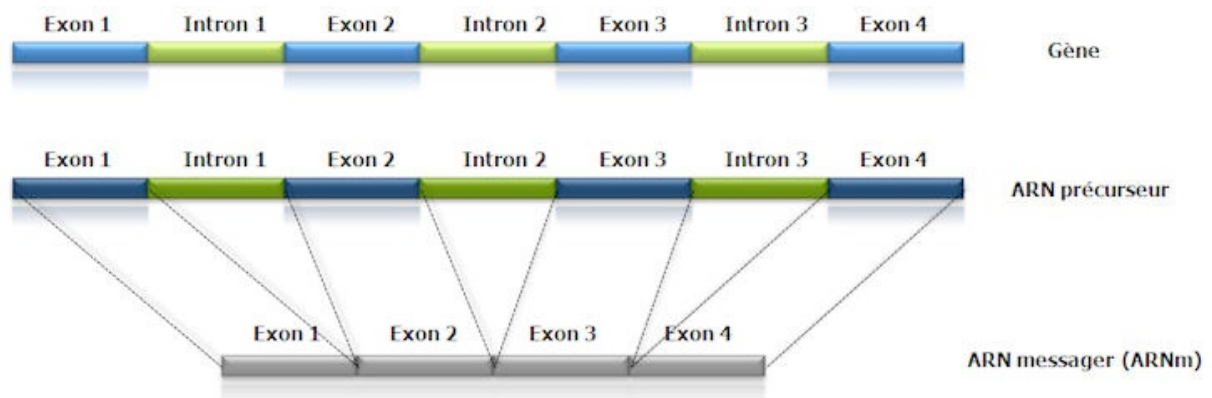


Figure 3 : Synthèse et maturation de l'ARN

De plus, chaque gène contient des séquences de régulation qui fixe des protéines contrôlant la transcription du gène en ARN. De nombreuses séquences régulatrices sont localisées en amont du site où commence la transcription ; d'autres peuvent être situés en aval du site où se termine la transcription, dans les introns ou les exons.

B- L'empaquetage de l'ADN

Le génome des cellules eucaryotes est soumis à trois contraintes : il doit permettre la transcription des gènes, pouvoir être répliqué, et être contenu dans un volume limité. L'ADN de tous les chromosomes est empaqueté dans une structure compacte grâce à des protéines spécialisées : 1) les histones, présentes en grande quantité, principalement impliquées dans la compaction de l'ADN ; 2) les protéines chromosomiques non histones, principalement impliquées dans la transcription et la réplication. Le complexe formé par l'ADN et ces deux classes de protéines est appelé **chromatine**. Il existe des relations importantes, structurales et fonctionnelles, entre la façon dont l'ADN est compacté et l'activité transcriptionnelle.

B1. Les histones

Les histones sont des protéines de petite taille (100 à 220 acides aminés), spécifiques des cellules eucaryotes, constituées d'une forte proportion d'acides aminés chargés positivement (lysine et arginine). Ces charges leur permettent d'interagir avec les groupements phosphates de l'ADN. On distingue cinq types d'histones qui se classent en deux groupes :

Les **histones nucléosomiques** sont au nombre de quatre : H₂A, H₂B, H₃ et H₄. Dans le noyau, elles s'associent entre elles pour former des disques octamériques contenant deux copies de chacune d'entre elles. Les histones H3 et H4, protéines très conservées au cours de l'évolution, forment le cœur de l'octamère.

Les histones H1 constituent une famille de six molécules étroitement apparentées. Elles sont formées d'une partie centrale globulaire et de deux bras déployés correspondants aux extrémités NH₂ et COOH terminales.

B2. Le nucléosome

L'unité de base d'empaquetage de l'ADN est le **nucléosome**, constitué de deux tours complets d'ADN enroulés autour d'un octamère d'histones nucléosomiques (perle du nucléosome) et de l'ADN adjacent. Un nucléosome contient environ 180 paires de nucléotides (figure 4).

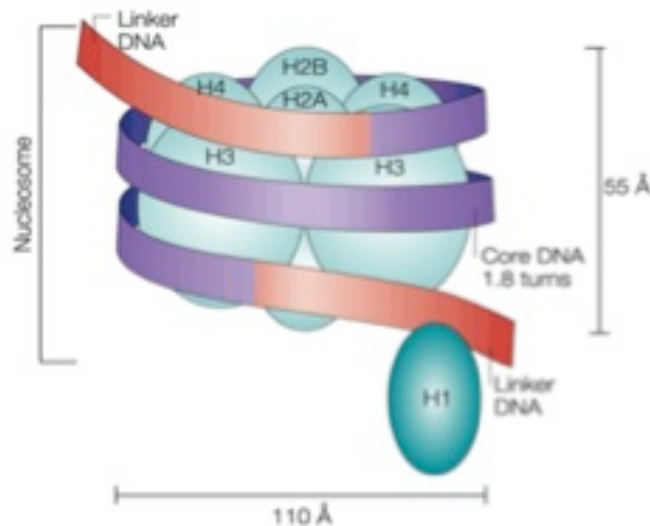


Figure 4 : Organisation des histones au sein du nucléosome (l'ADN du nucléosome : core DNA ; l'ADN reliant deux nucléosomes : linker DNA)

Cette organisation donne à la chromatine un **aspect en collier de perles**. Le positionnement des nucléosomes sur l'ADN est déterminé par la propension de l'ADN à former des boucles serrées et par la présence d'autres protéines liées à l'ADN. Cette

structure de l'ADN, en chapelet nucléosomique, permet la transcription et la réplication de l'ADN.

B.3 La fibre chromatinienne

Le nucléosome ne représente que le premier niveau d'organisation de la chromatine. La grande majorité des nucléosomes sont empilés les uns sur les autres en solénoïde, formant une fibre de 30 nm de diamètre (figure 5). Cette structure chromatinienne très compacte, fonctionnellement inactive, fait intervenir les histones H1. La partie globulaire des histones H1 se lie à un nucléosome, près du site où l'hélice d'ADN entre et sort de l'octamère d'histones nucléosomiques, et ses « bras » interagissent avec les histones H1 situées sur les nucléosomes adjacents.

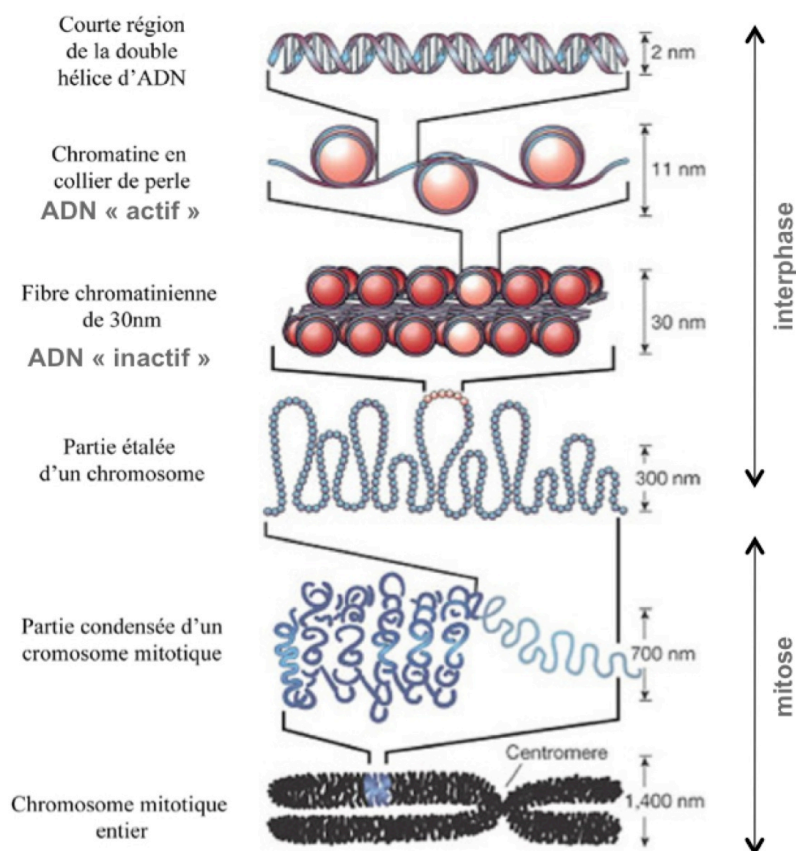


Figure 5 : compactage de l'ADN, la fibre chromatinienne

B.4 Les boucles chromatinienes

L'organisation de la chromatine en fibre de 30 nm réduit la longueur d'un chromosome à 0,1cm. Comme le diamètre d'un noyau est de quelques microns, des niveaux supplémentaires de compaction sont nécessaires. L'analyse de certains chromosomes (ovocytes d'amphibiens, cellules géantes de glande salivaire de larves de Drosophiles) a montré que la fibre de 30 nm est repliée en une série de boucles contenant chacune de 20.000 à 10.000 paires de nucléotides, dont les bases sont ancrées au niveau de la matrice

nucléaire (figure 5). Ces boucles chromatinienne peuvent être transcriptionnellement actives ou inactives, et représentant des domaines du génome qui sont topologiquement indépendants. L'organisation de la chromatine et son état transcriptionnel sont liés. En effet, il a été montré que l'acétylation de la partie NH₂-terminale des histones modifie la structure nucléosomale, de telle sorte que l'acétylation totale entraîne une instabilité structurale permettant la transcription, alors que la désacétylation permet la fixation de protéines stabilisant les nucléosomes et inhibant la transcription.

IV. Organisation de la chromatine

A. Matrice nucléaire et organisation topologique du noyau

La matrice nucléaire est constituée par les lamines, un réseau granulo-fibreux, et des molécules « insolubles » (particules ribonucléiques). Elle forme un échafaudage dynamique qui contrôle l'organisation topologique de l'ADN et la compartimentalisation des réactions métaboliques. Les structures visibles dans un noyau interphasique sont appelées corps nucléaires. Ces structures (nucléoles, corps de Cajal, et « Interchromatin Granule Clusters ») ne sont pas limitées par une membrane, se forment d'une manière dynamique et reflètent l'organisation de la production et de la maturation des ARNs dans le noyau (figure 6).

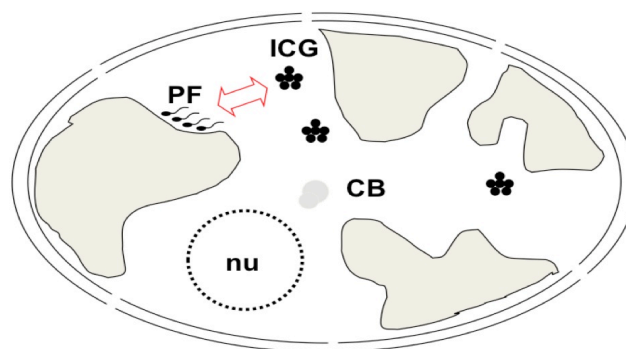


Figure 6 : Organisation du noyau. Nu : nucléole ; CB : corps de cajal (ou Coiled Bodies) ; ICG : granules interchromatiniens ; PF : fibres périchromatiniennes. Les zones grisées représentent les territoires chromosomiques

Il a été montré que les ARNs et les protéines diffusent librement et rapidement (quelques secondes pour une protéine monomérique, quelques minutes pour un complexe multimoléculaire) dans l'espace interchromatinien (volume accessible environ 85% du noyau). Les structures observées résultent de l'association de molécules impliquées dans un même processus (sur une base d'auto-organisation) et leurs constituants sont en échange permanent avec le nucléoplasme.

Dans une cellule en interphase, chaque chromosome occupe un territoire défini. Les gènes transcrits de manière active sont localisés à la périphérie des territoires chromosomiques,

formant les « fibres périchromatiniennes ». La maturation des ARNs messagers (coiffe, épissage, polyadénylation) est couplée à la transcription. De nombreux facteurs d'épissage apparaissent concentrés dans des domaines constitués de granules électrodenses (ICG). Ces domaines constituent des sites d'assemblage et de stockage de snRNPs (small nuclear ribonucleoproteins) secondairement recrutées au niveau des sites de transcription active. Les corps de Cajal (« coiled bodies ») semblent impliqués dans la synthèse de snoRNPs (small nucleolar ribonucleoproteins) et souvent localisés à proximité des nucléoles. Ces structures pourraient également jouer un rôle dans l'assemblage et le recyclage de snRNPs.

B. Notion d'euchromatine et d'hétérochromatine

L'examen en microscopie électronique de **cellules interphasiques** montre que la chromatine à différents aspects structuraux (figure 7) :

- **L'hétérochromatine**, représentant environ 10% du génome, est très dense aux électrons parce qu'elle est très condensée ; cette chromatine, située principalement en périphérie du noyau, est inactive pour ce qui concerne son activité transcriptionnelle ;
- **L'eurochromatine** est moins dense aux électrons que l'hétérochromatine car elle est moins condensée ; toutefois, seulement 10% de l'eurochromatine est active. L'eurochromatine active est la forme la plus condensée de la chromatine, **l'eurochromatine inactive** ayant un niveau de condensation intermédiaire entre l'eurochromatine et l'hétérochromatine.

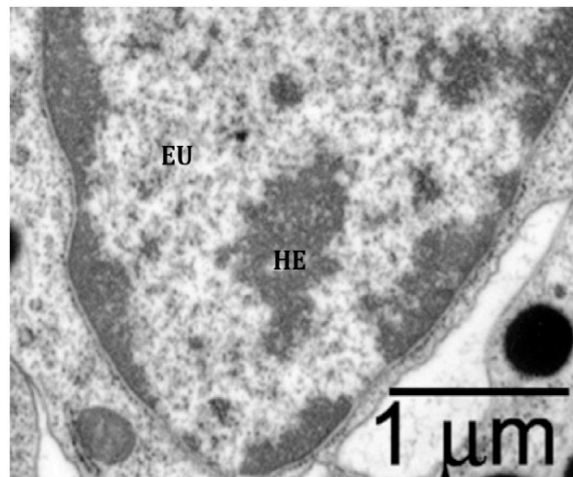


Figure 7 : Euchromatine (EU) et hétérochromatine (HE) dans le noyau

V. Chromosomes et caryotype

Pour former un chromosome fonctionnel, une molécule d'ADN doit pouvoir se propager de façon fiable d'une génération à l'autre. Cela nécessite trois types de séquences nucléotidiques : 1) des origines de réplication ; 2) un centromère, région d'étranglement

d'un chromosome mitotique. Cette région permet l'attachement au fuseau mitotique ; 3) deux télomères, situés à chaque extrémité de la molécule d'ADN (figure 8). Ces séquences répétitives sont allongées par une enzyme, la télomérase, afin de compenser la perte d'ADN inhérente au processus de réplication.

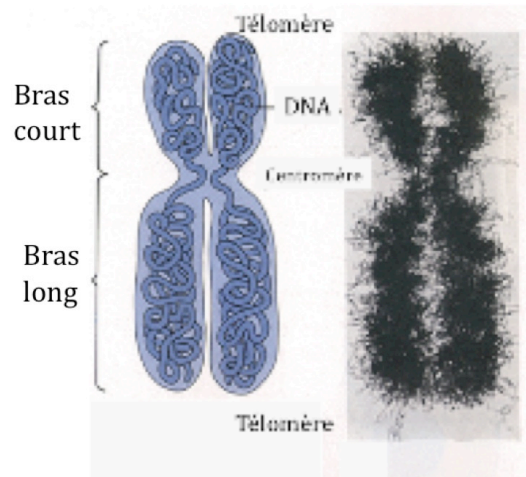


Figure 8 : Différentes régions d'un chromosome

Dans les cellules humaines, le tableau des 46 chromosomes en mitose est appelé caryotype (figure 9). Des méthodes cytologiques permettent d'identifier chaque chromosome.

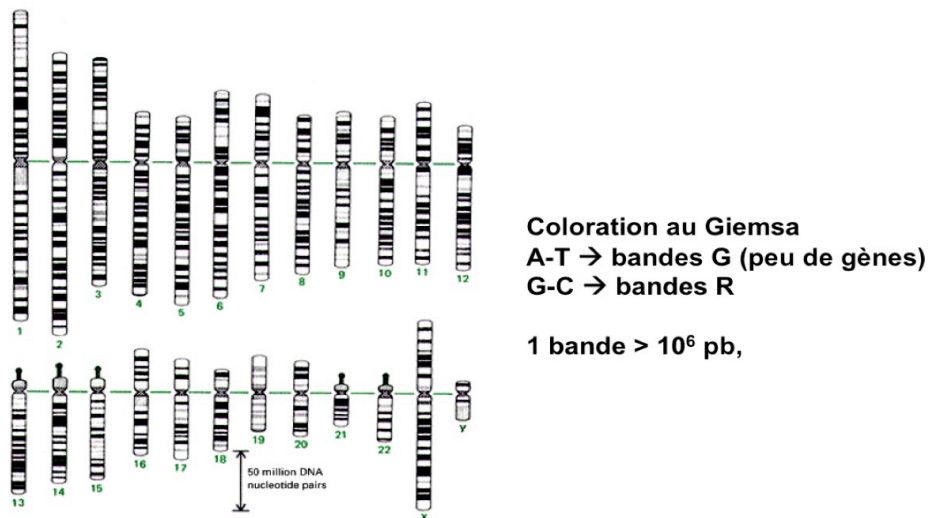


Figure 9 : Caryotype humain

Des colorants fluorescents capables de se lier aux paires de base A-T (colorant Hoescht 33258) ou aux paires C-G (olivomycine), relèvent d'une distribution unique et reproductible de bandes (bandes G avec les colorants spécifiques des bases A-T, bandes R avec les colorants des bases C-G), le long de chaque chromosome mitotique. Cette distribution

unique des bandes permet d'identifier et de numéroter chaque chromosome. Une bande R ou G contient plus d'un million de paires de nucléotides, et plusieurs centaines de gènes.

VI. Nucléole

A. Les ARN ribosomaux

La plupart des protéines sont synthétisées à partir de gènes dont il n'existe qu'une copie par génome haploïde. Un ARN messager est lu simultanément par plusieurs ribosomes. Il existe donc un phénomène d'amplification de la synthèse qui aboutit, pour les protéines abondantes, à la production de 10 molécules par minute et par molécule d'ARN messager. Ce phénomène d'amplification n'existe pas pour les ARN de structure qui sont des produits finaux. Pour cette raison, il existe dans chaque cellule de multiples copies des gènes codant pour les ARN ribosomaux.

Les cellules humaines contiennent 100 copies (par génome haploïde) d'un gène codant pour les ARNs ribosomaux 45S, réunies en groupe sur 5 chromosomes différents. Dans les cellules en mitose, ces régions chromosomiques apparaissent sous la forme d'une construction secondaire du bras court. Dans les cellules en interphase, ces régions chromosomiques forment des boucles au sein du nucléole. La transcription de ces gènes par l'ARN polymérase I donne naissance à un seul type d'ARNr de constante de sédimentation 45S. Cet ARNr précurseur 45S subit des clivages endonucléasiques et une digestion exonucléasique pour donner une molécule d'ARNr 28S (incorporée dans la grosse sous-unité ribosomale), une molécule d'ARNr 5,8S (incorporée dans la grosse sous-unité) et une molécule d'ARNr 18S (incorporée dans la petite sous-unité ribosomale) (figure 10).

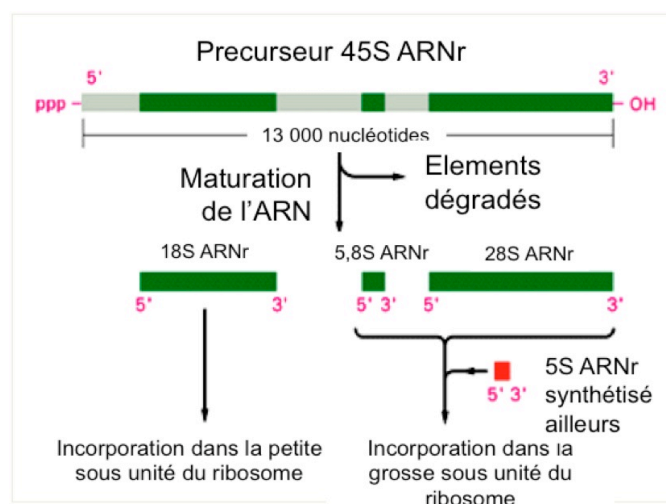


Figure 10 : maturation de l'ARN ribosomal

L'ARNr 5 S est codé par un autre groupe de gènes disposés en tandem (2000 copies chez l'homme) situés à distance des gènes codant pour l'ARNr 45S. La transcription des gènes codant pour l'ARNr 5S fait intervenir l'ARN polymérase III, et a lieu en dehors du nucléole.

B. Le nucléole

Le nucléole est un sous-compartiment organisé du noyau non limité par une membrane et c'est dans le nucléole que commence l'assemblage des sous-unités ribosomales. La transcription et le clivage des ARNr précurseurs 45S ont lieu dans le nucléole. Au cours de ce processus, les ARNr s'associent à 80 protéines ribosomiques et sont l'objet de modifications nucléotidiques covalentes sur des sites sélectionnés par les snoRNAs. L'ARNr 5S est produit en dehors du nucléole ; il migre dans cette région spécialisée du noyau pour s'intégrer dans la grosse sous-unité ribosomale. Les sous-unités ribosomales immatures sont exportées individuellement dans le cytoplasme, où elles s'assemblent en ribosomes fonctionnels (figure 11).

La formation de structures nucléolaires nécessite la transcription des gènes ribosomiaux (le nucléole disparaît au début de la mitose, et se reconstitue à la fin de celle-ci).

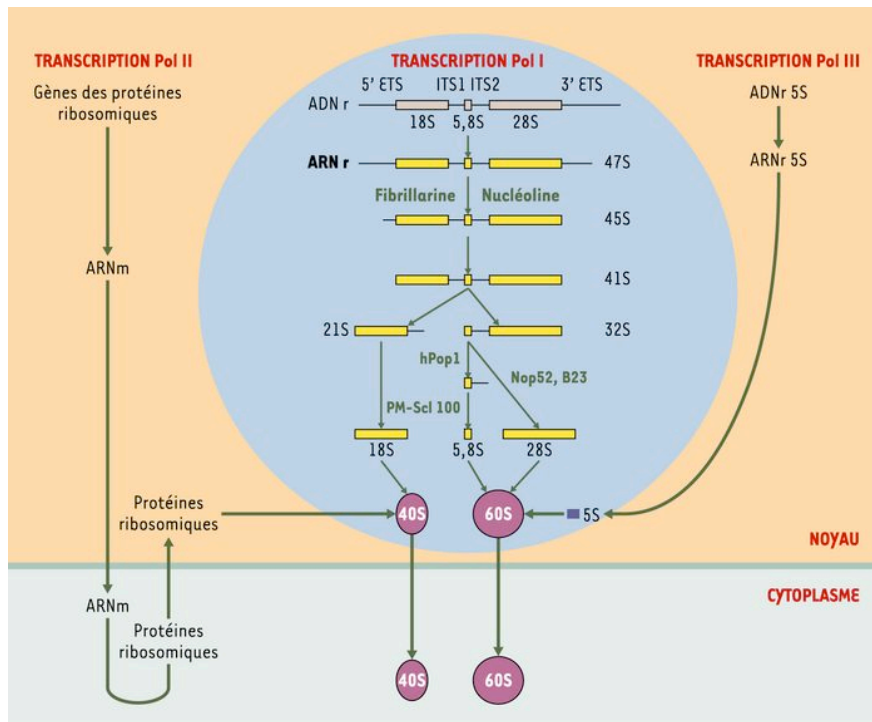


Figure 11 : Synthèse des ARN ribosomiaux dans le nucléole. Les deux sous unités du ribosome sortent du noyau et s'associent avec différents composants (protéines et ARNr 5S) pour donner des sous unités ribosomales matures.

En microscopie optique, le nucléole apparaît de grande taille et de forme sphéroïdale. En microscopie électronique, le nucléole apparaît constitué de trois éléments : un composant granulaire qui occupe la plus grande partie du nucléole et qui est constitué de particules ribosomales en maturation ; des fibrilles correspondant aux ARNr en train d'être synthétisés ; et un composant fibrillaire peu dense correspondant à de l'ADN qui n'est pas transcrit.

La taille du nucléole varie suivant l'activité des cellules. Il est de petite taille dans les cellules peu actives et, à l'inverse, peut occuper près de 25% du volume du noyau dans des cellules qui synthétisent des quantités importantes de protéines.

VII. Pore nucléaire et échanges nucléo-cytoplasmiques

Il existe une circulation bidirectionnelle intense et continue entre le cytosol et le noyau. Les multiples protéines qui fonctionnent dans le noyau (histones, ADN et ARN polymérase, protéines intervenant dans la régulation transcriptionnelles...) doivent être importées du cytosol vers le noyau. Réciproquement, le noyau exporte vers le cytosol des ARNt et des ARN messagers complexés à des protéines (particules ribonucléoprotéiques) et des sous-unités ribosomales. L'enveloppe nucléaire de tous les eucaryotes est percée de pores nucléaires par lesquels s'effectuent les échanges nucléocytoplasmiques.

A. Structure du pore nucléaire

Le pore est formé par une structure complexe appelée **complexe du pore nucléaire**. Le pore nucléaire se présente en microscopie électronique, comme une structure de symétrie octogonale, de 120 nm de diamètre externe, et environ 100 nm d'épaisseur. Le complexe du pore nucléaire est constitué des éléments suivants (figure 12) :

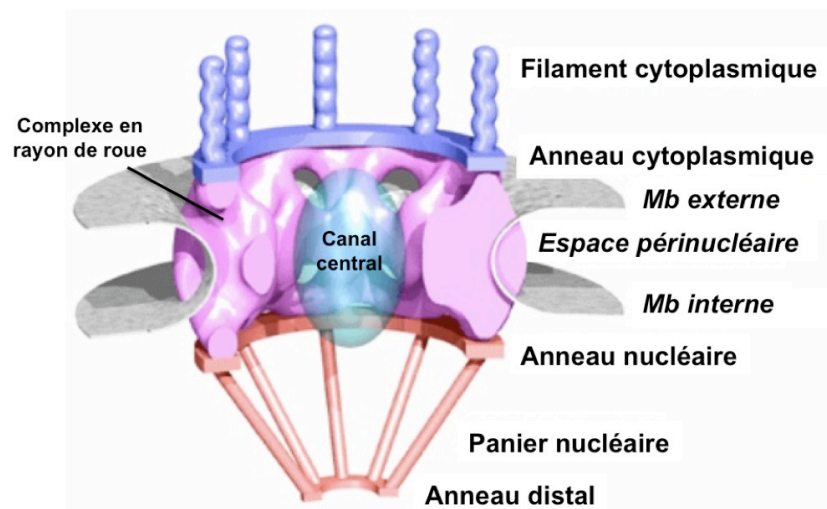


Figure 12 : Structure du pore nucléaire

- deux anneaux circulaires ancrés au niveau de la face cytoplasmique (**anneau cytoplasmique**) et de la face nucléoplasmique (**anneau nucléaire**) de l'enveloppe nucléaire.
- une charpente comportant un **complexe en rayons de roue**, ancré dans l'enveloppe nucléaire, et un **canal central**.

- des filaments qui partent des anneaux cytoplasmiques et nucléoplasmiques et qui s'étendent respectivement dans le cytosol et à l'intérieur du noyau ; du côté nucléaire, ces filaments convergent pour former une structure en forme de filet ou de panier.

Le complexe du pore nucléaire est constitué par de nombreuses copies de 50 protéines différentes, appelées nucléoporines. Ces protéines sont caractérisées par la présence de motifs protéiques FG (contenant les acides aminés phénylalanine et glycine), la présence de domaines d'interaction protéique favorisant la formation de complexes multimoléculaires, et une glycosylation particulière (protéines O-glycosylées).

B. Les échanges nucléocytoplasmiques

Les échanges nucléocytoplasmiques au travers de pores nucléaires se font :

- Soit de manière passive, par diffusion simple, au travers de canaux aqueux de 9 nm de diamètre formés par le complexe du pore nucléaire. Ces canaux permettent la diffusion libre d'ions, de métabolites et de protéines dont le poids moléculaire est inférieur à 60.000 daltons.
- Soit de manière active et saturable, à l'aide de transporteurs, au travers du canal central. Ce type de transport permet le passage de particules de 25 nm de diamètre (figure 13).

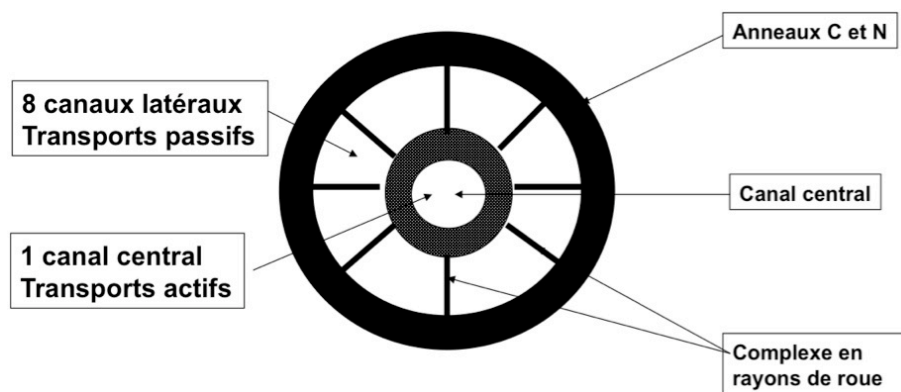


Figure 13 : zone de passage des transports actifs et passifs dans le pore nucléaire, vue à la verticale du pore (gauche) et de profil (droite)

B1. Modèle général

Le transport actif au travers du pore nucléaire (figure 13) fait intervenir :

- La présence de signaux spécifique sur chaque « cargaison »,

- La translocation de la cargaison à travers le complexe du pore nucléaire par des transporteurs, reconnaissant ces signaux spécifiques, et faisant la navette entre les deux compartiments,
- La petite protéine G à activité GTPasique **Ran**

Chaque classe de substrat possède des signaux spécifiques et utilise un transporteur particulier. La grande majorité des transporteurs identifiés (importines et exportines) appartiennent à la famille des karyophérines. Ces protéines possèdent les propriétés suivantes : liaison à la « cargaison », liaison à la RanGTP, interaction avec les nucléoporines et trafic entre les deux compartiments cellulaires.

La protéine Ran joue un rôle important dans le transport nucléocytoplasmique. Cette protéine est liée au GTP et au GDP. La transition Ran GDP-> Ran GTP est induite par un facteur d'échange nucléotidique (RCC1) associé à la chromatine, alors que la transition Ran GTP-> Ran GDP est catalysée par une protéine facilitant l'activité GTPasique de Ran (Ran GAP associée à deux autres protéines Ran BP1 et Ran BP2) localisée dans le cytosol (figure 14).

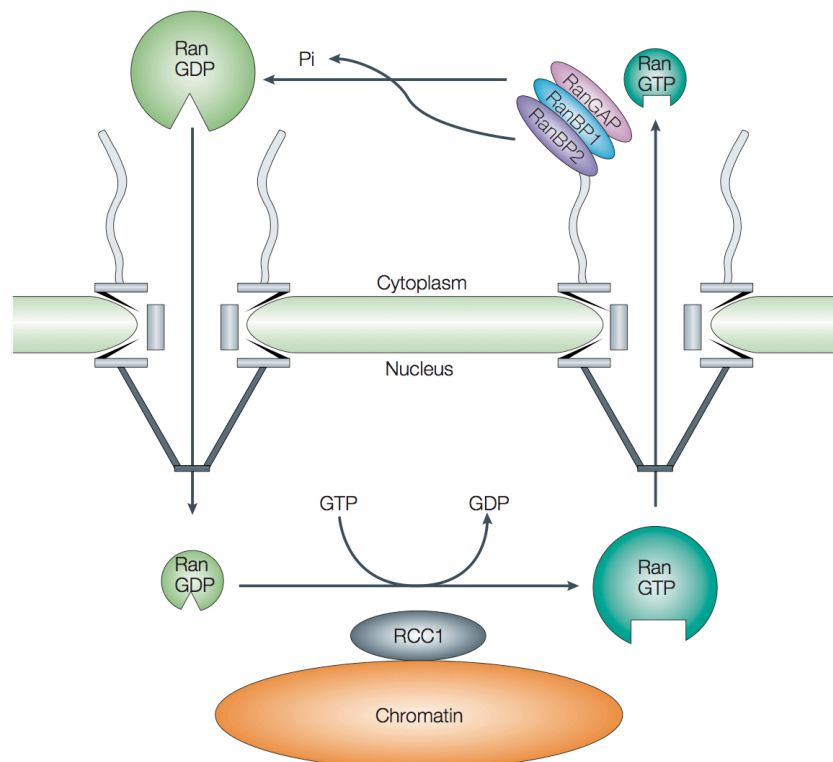


Figure 14 : Cycle de la protéine Ran au cours du transport nucléocytoplasmique (Fahrenkrog et al, Nature Reviews Molecular Cell Biology 4, 757-766)

De ce fait, Ran est essentiellement sous forme GTP dans le noyau et sous forme GDP dans le cytosol. Les importines s'associent à leur « cargaison » dans le cytosol, et la libèrent dans le noyau lorsqu'elles s'associent RanGTP. Inversement, la liaison Ran GTP stabilise les complexes exportines-cargaison dans le noyau et l'hydrolyse du GTP après export permet la libération de la cargaison dans le cytosol.

B2. Import nucléaire des protéines

De nombreuses protéines transportées par un mécanisme actif dans le noyau contiennent des signaux d'importation nucléaires dits « classiques » (NLS : Nuclear Localization Sequence). Ces signaux sont constitués par une ou deux séquences peptidiques courtes contenant des acides aminés chargés positivement (lysine et arginine). Les protéines contenant une séquence NLS s'associent à un récepteur cytosolique hétérodimérique (importine alpha et beta). L'importine alpha possède un domaine reconnaissant les signaux NLS et un domaine IBB de liaison à l'importine beta.

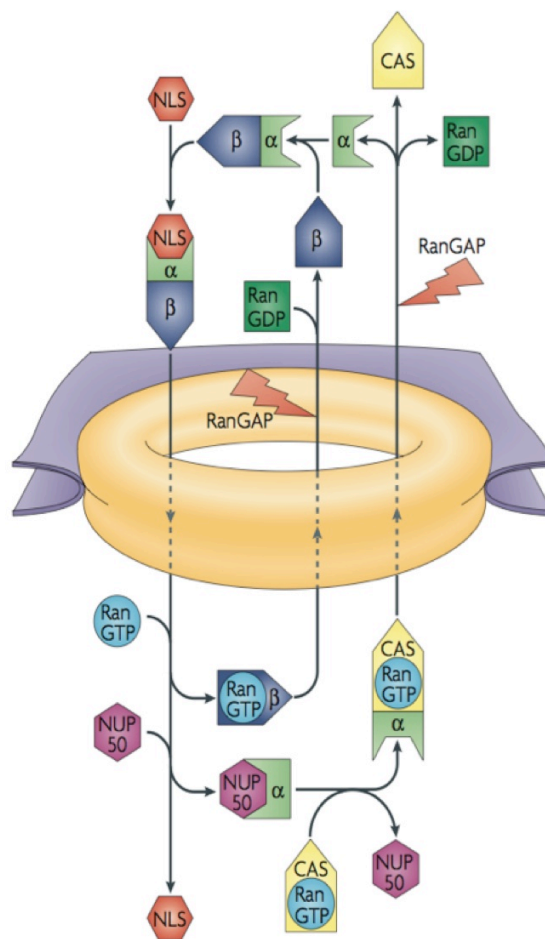


Figure 15 : Importation des protéines dans le noyau (voir texte pour la légende) (M. Stewart, Nature Reviews Molecular Cell Biology 8, 195 – 208)

L'importine β permet la fixation du complexe protéine-NLS-importines à l'anneau cytoplasmique. Le complexe est ensuite transloqué à travers le canal central (figure 15).

A la fin de la translocation, la protéine Ran-GTP se lie à l'importine beta, entraînant la dissociation du complexe importines – protéine-NLS. Les importines alpha et beta, sont rapidement recyclées de manière indépendante l'une et l'autre, vers le cytosol en mettant en jeu différentes protéines (NUP 50 et CAS).

L'importine beta peut aussi reconnaître directement certaines protéines (protéines ribosomales, protéines SMAD...) et utilisent d'autres adaptateurs pour transporter l'histone H1 (importine 7) ou certaines snRNAs (snuportines-1). D'autres transporteurs sont impliqués dans l'import des protéines. Ces transporteurs reconnaissent des signaux différents du signal NLS classique, et sont impliqués dans l'import d'autres classes de protéines (par exemple, import de l'hnRNP A1 par la transportin).

B3. Export nucléaire

L'export des sous-unités ribosomales et des molécules d'ARN du noyau vers le cytosol s'effectue au travers des mêmes pores nucléaires selon un mécanisme moins bien connu, mais probablement similaire. Les ARN sont transportés sous forme de particules ribonucléoprotéiques (RNP). Chaque classe d'ARN (ARNm, ARNr, ARNt...) fait intervenir des protéines et des transporteurs spécifiques. Les ARN de transfert matures sont exportés par interaction directe avec la karyophérine appelée exportine t. L'export des ARNm est un processus complexe faisant intervenir des protéines hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins) et d'autres protéines n'appartenant pas à la famille des karyophérines. Enfin, les mécanismes d'export des sous-unités ribosomales restent à l'heure actuelle encore très mal définis.

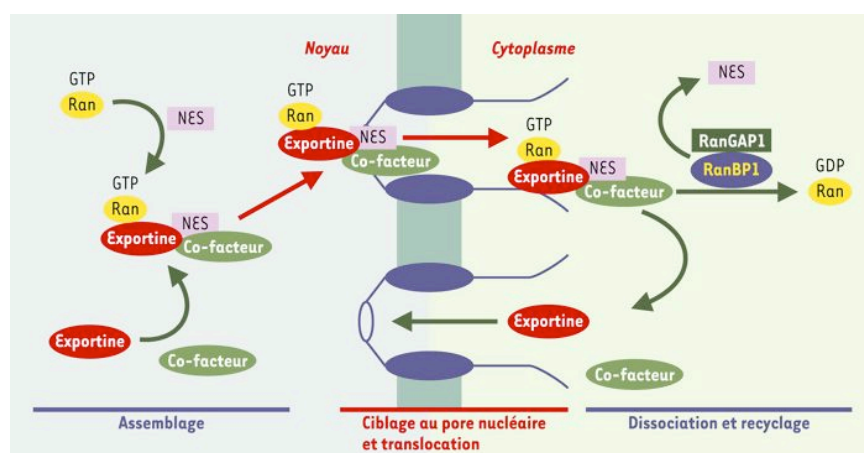


Figure 16 : Export nucléaire

L'export des ARN du virus HIV constitue un des systèmes les mieux connus. Ce virus code en effet pour une protéine, Rev, capable de se lier à une séquence spécifique des ARN viraux. Cette protéine possède de plus un domaine protéique hydrophobe, riche en leucines, appelé NES(Nuclear Export Signal), reconnu comme un signal d'export nucléaire par le transporteur Crm1 (exportin 1).