**Echanges cellulaires**

**Introduction :**

La perméabilité mes membranes biologiques est très selective.Le flux des molécules et des ions entre une cellule et son environnement est contrôlé de façon précise par des transports de transport spécifiques. Ces systèmes ont plusieurs roles importants :

-ils régulent le volume de la cellule et maintiennent le pH et la composition ionique intracellulaire dans d’étroites limites, afin de créer un milieu favorable à l’activité enzymatique.

-ils extraient et concentrent les substances énergétiques ou structurales présentes dans le milieu extérieur et ils éliminent les substances toxiques.

-ils créent les gradients ioniques indispensables à l’excitabilité des nerfs et des muscles.

Les transports membranaires déplacent des ions ou des molécules au travers des membranes biologiques séparant le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire ou séparant deux compartiments subcellulaires.

Ces transports perméatifs sont des transports transmembranaires qui n’impliquent pas de modifications morphologiques de la membrane. Ils se déroulent sans intervention du cytosquelette. Ils concernent les molécules non polaires de faible poids moléculaire ou des molécules dont le passage dépend de la présence de protéines intra membranaires spécialisées dans le transport spécifique de substances. Les propriétés physico-chimiques des membranes, donc leur [composition](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCellL1/1TDComparProEucar/3Figures/2Organites/1Organites.htm) en lipides et protéines, sont capitales puisqu'elles dictent les types de transport.Les membranes biologiques sont des barrières sélectives très efficaces

**Différents types de transports :**

Ils se divisent en **transports *passifs*** qui ne consomme pas d’énergie et en **transports*actifs*** consommateur d’énergie fournie par l’hydrolyse de l’ATP.

Le passage de matériel biologique trop volumineux ou trop réactif s'effectue par deux autres processus : ***l***[***'endocytose***](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCellL1/6ReponseLDL/1ReponseLDL.htm) ***et l'***[***exocytose***](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/9TraficVesiculaire/1TraficVesiculaire.htm), dans les deux cas, ce transport s'effectue par l'intermédiaire d'une vésicule lipidique, résultat d'une invagination de la [membrane plasmique](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/7MembraneLipides/1MembraneLipides.htm).

|  |
| --- |
| * Classés selon la dimension des molécules :   ***Microtransports*** «  pour les molécules simples »- ***macrotranports*** « pour les macromolécules »   * Classés selon le sens du transport : ***uniport, symport, antiport.*** * «  «***les effecteurs.***   Parmi ces transports cités ci-dessus, nous avons(fig.62 et tableau 1) :  ***\*les transports passifs : diffusion simple, filtration, osmose et diffusion facilitée.***  ***\* les transports actifs : transport actif primaire I ou osmo -osmotique et le transport actif II secondaire ou chimio-osmotique.***  ***\*transports particuliers : endocytose, phagocytose, pinocytose, exocytose, transcytose, endocytose par récepteur***  ***\*et les ionophores.***  **Fig.62** |

.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Les transports passifs*** |  | ***Les transports actifs*** |
| Ils ne nécessitent pas d'énergie car ils se font dans le sens du gradient de concentration (ou gradient électrochimique). | Ils nécessitent de l'énergie car ils se font contre le gradient de concentration (transport non spontané). |
| La diffusion directe (ou simple ou libre) : les molécules "liposolubles" diffusent dans la membrane.  La diffusion facilitée: les molécules utilisent une protéine de transport.  L’osmose: mouvement net de molécules de solvant au travers d'une membrane semi-perméable vers un compartiment contenant une concentration de soluté plus importante, afin d'égaliser la concentration de ce soluté des 2 côtés de cette membrane. La différence de concentration engendre une différence de pression (gradient de pression) : la pression osmotique qui provoque ce mouvement. | Transport actif primaire (ou direct) : l'énergie est fournie par l'hydrolyse d'un nucléotide triphosphate (exemple : pompes à ATP et hydrolyse de l'[ATP](http://biochimej.univ-angers.fr/COURS/4EnzymologieLicence/1COURS1/111Cours.html)).  Transport actif secondaire (ou couplé) : l'énergie est fournie par une différence de potentiel électrochimique (exemple : un gradient de concentration du sodium). Le terme "secondaire" signifie que cette différence de potentiel résulte d'un transport actif primaire (exemple : pompe à sodium). |

**Tableau 1.**

**I. Transports passifs :**

Les molécules passent à travers la membrane, selon les lois physiques de diffusion. Donc, les transports passifs ne consomment pas d’énergie : ils regroupent les transports par ***diffusion simple***, par modification de l’hydrophobie de la membrane, ***la filtration***et ceux effectués par l’intermédiaire de ***transporteurs*** (***protéines porteuses, perméases, canaux ioniques)*** et ***l’osmose***.

* **les échanges par diffusion simple** :

On parle de diffusion, lorsqu’il y a une différence de concentration de part et d’autre de la membrane.La molécule se déplace des régions où sa concentration est plus forte vers

les régions où sa concentration est plus faible des différentes membranes cellulaires.

**La diffusion simple concerne un très petit nombre de molécules**: O2, CO2, NO, urée, [éthanol](http://www.vetopsy.fr/biochimie/glucides/glycolyse-bilan-energetique.php#fermalcool). Les très petites particules et les particules liposolubles diffusent librement.

**La vitesse de cette diffusion dépend de :**

-la taille des molécules ;

-leur absence de [polarité](http://fr.wikipedia.org/wiki/Polarit%C3%A9_(chimie)) et de [charge](http://www.vetopsy.fr/neurophysiologie/potentiels-membranaires/electricite-notions.php#charges)([ions](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ion)…) ;

-leur coefficient de partage ou de partition (rapport solubilité dans les lipides/solubilité dans l'eau : plus elles sont liposolubles, plus rapide est leur passage entre la bicouche de phospholipides membranaires).

-La solubilité : ainsi, les liposomes traversent facilement la membrane plasmique ; ce sont des microsphères (Ǿ 50 nm) obtenues artificiellement. Ces microsphères produites dans un milieu contenant des principes actifs (enzymes, anticoagulants, etc..) sont utilisées en thérapeutique. Donc, ils servent de véhicules à des médicaments, puisqu’ils traversent facilement la phase lipidique de la membrane plasmique et libèrent leur contenu dans la cellule.

**Cette diffusion est régie par les deux**[lois de Fick](https://en.wikipedia.org/wiki/Fick%27s_laws_of_diffusion), La vitesse de pénétration d’une molécule est inversement proportionnelle à son volume (valable uniquement pour les molécules de petite dimension et non polarisée et non chargée sauf pour le CO2).

* **osmose :**

Mouvement de l’eau dans les membranes : la molécule d’eau se comporte comme un dipôle électrique ; chaque ion en solution s’entoure d’un certain nombre de molécules d’eau ; c’est ce qu’on appelle le phénomène de *solvatation* (voir propriétés électriques des solutions ioniques aqueuses).On a***4 H2O pour 1 K+ et 8 H2O pour 1 Na+.*** En milieu aqueux, la taille réelle et la mobilité des ions dépendent de ce phénomène de solvatation. **L'osmose, c'est-à-dire la diffusion de l'eau (**[solvant](http://www.vetopsy.fr/biochimie/composes-inorganiques/eau-electrolytes-solutes.php#solvantsoluteelectolytes)**)**, intervient chaque fois que la concentration de molécules dissoutes est inégale de part et d'autre de la membrane.

*Les molécules d'eau, très polaires, ne peuvent pas traverser la double couche de lipides, mais, leur petite taille leur permet de passer dans les pores de la plupart des membranes plasmiques.*

**La**[pression osmotique](http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section1/8-pression-osmotique.pdf)**se définit comme la pression minimum qu’il faut exercer pour empêcher le passage d’un**[solvant](http://www.vetopsy.fr/biochimie/composes-inorganiques/eau-electrolytes-solutes.php#solvantsoluteelectolytes)**d’une solution moins concentrée à une solution plus concentrée au travers d’une membrane semi-perméable.**

*La pression osmotique d'une solution idéale se calcule par une*[*formule développée par Van't Hoff*](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Strasbourg_Pigault_Osmose/co/06_loi_de_la%20pression_osmotique.html)*en 1886 et appliquant le*[*deuxième principe de la thermodynamique*](http://www.vetopsy.fr/modele-univers/thermodynamique-notions.php#secondprincipe)*.*

Dans la notion d’osmose, on associe la pression osmotique. La pression osmotique d’une solution molale (1 molécule-gramme dans 1 l d’eau) d’un électrolyte est de 22.4 atm à 0°c ; par contre à haute température, cette pression augmente selon **la loi de Charles**, d’où **πt1=πt2 [1+1/273 (t1-t2)]** où πt1 et πt1 sont pressions osmotiques de la même solution à t1 et t2 en degré Celsius (°c).

**La pression osmotique π =R.T (Ci-ce)** si deux concentrations sont différentes de part et d’autre de la membrane.

Si diffusion d’un seul côté de l’ion, on applique la loi de Van’t Hoff **: π =R.TC/M** où C conc. Pondérale et M masse molaire, C/M est la conc. Molaire de la solution ou nombre de molécules grammes de corps dissous.

En présence d’un gradient osmotique, si la solution extracellulaire de NaCl a une concentration < 9g/l, l’hématie (G.R) gonfle → cette solution est dite hypoosmotique ou hypotonique. Au contraire, une solution hyperosmotique ou hypertonique entraine une réduction du volume cellulaire.

Ces variations de volume traduisent des flux nets entrant et sortant d’eau, dits ***flux osmotiques,*** mesurables en termes de changement de volume (v en m3.s-1).

Exprimé en mol.s-1 ,**Jnet= k (kT/) (ci s**ol **–ce** sol)

Le coefficient **k.RT= P0** en m/s est dit ***coefficient de perméabilité osmotique***.

La perméabilité osmotique s’explique principalement par un mouvement d’eau à travers de pores de la membrane sous l’influence de force osmotique (osmose) ou hydrodynamique ***(filtration).*** Ces pores spécifiquement perméables à l’eau ont été récemment identifiés à des protéines intrinsèques appelées ***« canaux à eau*** » ou ***aquaporines***. (Voir plus loin).

* **les protéines porteuses ou perméases**  (***transport facilité***):

Ces protéines sont appelées aussi perméases, transporteurs, translocases, etc.… selon des auteurs.L’énergie est fournie par le gradient de concentration de la substance transportée. On parle ainsi, de ***transport*** ou de ***diffusion facilitée.***

Ces protéines porteuses sont aussi appelées : ***uniports***, transport d’une seule substance à sens unique du milieu extra cellulaire (plus concentré) vers le milieu intra- cellulaire (moins concentré). Le transport facilité augmente considérablement la vitesse de transport d’un soluté par rapport à la diffusion simple.

**Ces protéines sont spécifiques et appartiennent à trois grandes familles.**

***Parmi ces transports, on trouve :***

**1. Les**[**canaux ioniques**](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/canaux-ioniques/canaux-ioniques.php)**: cesont des**[protéines membranaires](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/cellule-constituants/membranes/proteines-membranaires.php)**en forme de canal qui traversent la membrane de part en part.**Les canaux ioniques  permettent la communication entre cellules. Les canaux ioniques qui s'ouvrent en réponse à un stimulus chimique ou électrique précis. Ils permettent le passage à grande vitesse d'un ou plusieurs [ions](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion).Les [canaux ioniques proprement dits](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/canaux-ioniques/canaux-ioniques.php#gatechannel) possèdent une porte (" gate ") qui bloque le canal ou se déplace pour l'ouvrir (**gated channel)**.

**Liste des canaux ioniques :**

[Courants dépendants du potentiel de membrane](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_d%C3%A9pendants_du_potentiel_de_membrane)

* + [Courants calciques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_calciques)
  + [Courants potassiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_potassiques)
  + [Courants sodiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_sodiques)
  + [Courants chlorures](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_chlorures)
  + [Courants mixtes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_mixtes)

[Courants modulés par des seconds messagers](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_modul%C3%A9s_par_des_seconds_messagers)

* + [Courants activés par les protéines G](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_activ%C3%A9s_par_les_prot%C3%A9ines_G)
  + [Courants activés par les nucléotides cycliques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_activ%C3%A9s_par_les_nucl%C3%A9otides_cycliques)
  + [Courants activé par le calcium intracellulaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_activ%C3%A9_par_le_calcium_intracellulaire)

[Courants générés par la contrainte mécanique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_g%C3%A9n%C3%A9r%C3%A9s_par_la_contrainte_m%C3%A9canique)

[Courants générés par les pompes ioniques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_de_courants_ioniques#Courants_g%C3%A9n%C3%A9r%C3%A9s_par_les_pompes_ioniques)

**Courants calciques :**

* [Courant calcique de type L](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_calcique_de_type_L) (IL)
* [Courant calcique de type P/Q](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_calcique_de_type_P/Q) (IP/Q)
* [Courant calcique de type N](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_calcique_de_type_N) (IN)
* [Courant calcique de type R](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_calcique_de_type_R)
* [Courant calcique de type T](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_calcique_de_type_T) (IT)
* [Courant calcique activé par de hautes tensions](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_calcique_activ%C3%A9_par_de_hautes_tensions&action=edit&redlink=1) (IHVA)
* [Courant calcique activé par de basse tension](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_calcique_activ%C3%A9_par_de_basse_tension&action=edit&redlink=1) (ILVA)

**Courants potassiques :**

* [courants potassiques de fuite](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courants_potassiques_de_fuite&action=edit&redlink=1) (Ileak)
* [Courant potassique de type A](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_potassique_de_type_A&action=edit&redlink=1) (IA)
* [Courant potassique de type M](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_potassique_de_type_M&action=edit&redlink=1) (IM)
* [Courant potassique rectifiant retardé](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_potassique_rectifiant_retard%C3%A9&action=edit&redlink=1) (IK)
* [Courants potassiques sensibles au calcium](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courants_potassiques_sensibles_au_calcium&action=edit&redlink=1) (IK,Ca)

**Courants sodiques :**

* [Courant sodique persistent](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_sodique_persistent&action=edit&redlink=1) (INa,p)
* [Courant sodique transitoire](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_sodique_transitoire&action=edit&redlink=1) (INa,t)

**Courants chlorures :**[Courant de la famille ClC](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_chlorure_ClC&action=edit&redlink=1)

**Courants mixtes :**[courant cationique activé par l'hyperpolarisation](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine-canal_HCN)(Ih)

**Courants modulés par des seconds messagers** **:**

Certains canaux ioniques sont modulés - activés ou inhibés - par des [seconds messagers](https://fr.wikipedia.org/wiki/Second_messager) cytoplasmiques. La partie cytoplasmique de ces canaux contient une région qui peut se lier à un second messager. Cette région peut être située dans la protéine elle-même ou bien être apportée par une protéine secondaire se liant au canal. L'origine des seconds messagers peut être multiple :

* l'activation d'un [récepteur membranaire métabotrope](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_m%C3%A9tabotrope)
* une situation de stress physiologique
* l'activation de récepteur sensoriel (cas de la perception du signal lumineux, de la température...)

### Courants activés par les protéines G(Voir les [protéines G](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_G))

### Courants activés par les nucléotides cycliques

* [Courant activé par les nucléotides cycliques](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courant_activ%C3%A9_par_les_nucl%C3%A9otides_cycliques&action=edit&redlink=1) (CNG)
* [courant cationique activé par l'hyperpolarisation](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine-canal_HCN)(Ih)
* [Canal chlorure CFTR](https://fr.wikipedia.org/wiki/CFTR)

### Courants activé par le calcium intracellulaire

* [Courants potassiques sensibles au calcium](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Courants_potassiques_sensibles_au_calcium&action=edit&redlink=1) (IK,Ca)

## Courants générés par la contrainte mécanique

## Courants générés par les pompes ioniques

- Les fonctions des canaux ioniques

Toutes les cellules animales sont protégées de leur environnement extérieur par une membrane. Celle-ci est de type [lipidique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Lipide) et on y trouvera différentes [protéines glycolysées](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glycosylation) ou non. Cette membrane à la propriété d’être hautement sélective quant à la perméabilité des différents [ions](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion) qui proviennent des milieux internes et externes. Pour maintenir cette caractéristique fondamentale, de nombreuses [protéines](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine) s’assemblent pour former un passage pour les ions, ce sont les [canaux ioniques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_ionique). On en trouve une multitude, tous sélectifs à différents ions mono et divalents. Les canaux ioniques sont présents dans la membrane de toutes les cellules. Les canaux ioniques sont des protéines qui traversent la [membrane](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_(biologie)) cellulaire et qui contrôlent de façon sélective le passage des ions à travers celle-ci. Les canaux ioniques contrôlent l'activité électrique cellulaire et sont donc impliqués dans chaque battement du cœur, dans chaque contraction musculaire et même dans chaque pensée et perception.

Les canaux sont des facilitateurs de [diffusion](https://fr.wikipedia.org/wiki/Diffusion_de_la_mati%C3%A8re) : ils n'influent pas sur le sens de passage des ions,Leurs fonctionnements entraînent des mouvements de charges électriques à travers la membrane cellulaire et modifient la polarité de celle-ci :

* Dépolarisation par entrée d’ion positif (courant dit « entrant »)
* Repolarisation ou hyperpolarisation par sortie d’ion positif ou entrée d'ion négatif (courant dit « sortant »)

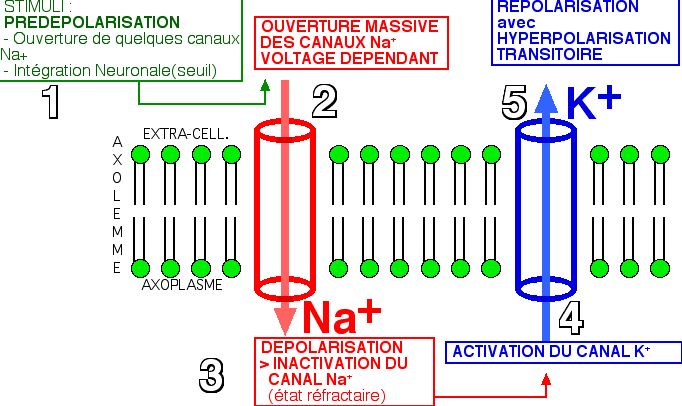
Pour maintenir le [potentiel de membrane](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_de_repos), la cellule maintient en activité permanente des protéines membranaires [enzymatiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Enzyme). Elles dégradent de l'[énergie](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89nergie) sous forme d'[ATP](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate) (elles sont dites *ATPasique*) et utilisent cette énergie pour transporter des ions contre leur gradient de concentration. ([Pompe sodium-potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pompe_sodium-potassium), [Pompe à proton](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pompe_%C3%A0_protons)…)

La fonction et la régulation des canaux ioniques ont aussi un rôle dans des perceptions sensorielles telles que la mécano-sensibilité et la douleur, dans les couplages excitation/contraction cardiaque et squelettique, dans la physiologie rénale et dans la régulation de l’excitabilité dans le système nerveux central.

Les canaux ioniques apparaissent maintenant comme des unités fonctionnelles hétéromériques très dynamiques. Les divers constituants des canaux interviennent dans leur maturation, leur trafic, leur localisation et ancrage à la membrane et l’activité du canal.

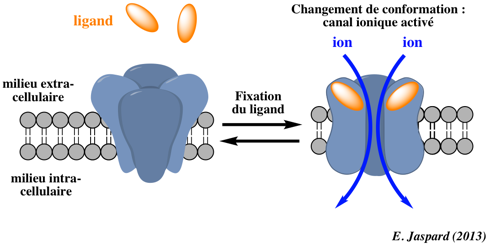
**On en distingue plusieurs catégories.**

* **Les**[**canaux de fuite** (nongated channels ou leakage channels**)**](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/canaux-ioniques/canaux-ioniques.php#canalfuite)qui**laissent passer les ions librement.**
* **les**[**canaux ioniques voltage-dépendants** oudépendants du voltage (voltage-gated)](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/canaux-ioniques/canaux-ioniques.php#receptvoltage) s'ouvrent ou se ferment en réponse à une modification de la polarisation membranaire, en fonction du [gradient électrochimique (driving force)](http://www.vetopsy.fr/neurophysiologie/potentiels-membranaires/potentiels-membranaires-techniques-mesures.php#drivingforce)



**Fig.65**

* + [**les canaux ioniques ligand-dépendants**ou**Chimio-dépendants** : dépendants du ligand (ligand-gated)](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/canaux-ioniques/canaux-ioniques.php#receptligand) s'ouvrent ou se ferment en fonction de la liaison d'un ligand au canal. il s'agit de la classe des [récepteurs ionotropes](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_ionotrope). Ces canaux participent à la construction de la [synapse](https://fr.wikipedia.org/wiki/Synapse) chimique.

**fig.66**

Ce sont des canaux récepteurs. L’ouverture se fait par la liaison ou la fixation d’un ligand (neurotransmetteur : acétylcholine, hormone) sur un ou plusieurs sites spécifiques portés par le canal. Ces canaux existent dans toutes les cellules. . Les canaux ioniques qui s'ouvrent en réponse à un stimulus chimique ou électrique précis ("*Ligand-Gated Ion Channels*"). Ce type de canal ionique [ouvert/fermé] par un ligand sont des protéines qui existent dans au moins 2 conformations : l'une de ces conformations forme un pore transmembranaire.

Le passage d'une conformation à une autre est régulé par la fixation d'un ligand spécifique : la fixation de ce ligand ouvre ou ferme ce canal La vitesse de transport des ions par les canaux ioniques est d'environ 107 - 108 ions.sec-1 Ce sont des canaux protéiques(récepteurs canaux) dont l’ouverture est par la liaison ou la fixation d’un ligand (neurotransmetteur : acétylcholine, hormone) sur un ou plusieurs sites spécifiques portés par le canal. Ces canaux existent dans toutes les cellules.

***Exemples de canaux ioniques et de ligands activateurs***(voir chap. Récepteurs) :

Les récepteurs purinergiques trimériques activés par l'ATP:

***-le*** [***récepteur P2X***](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm#Ionotrope) ionotrope- mouvement de Ca2+, de Na+ et de K+ au travers de la membrane plasmique.

-***les récepteurstétramèriques*** activés par le glutamate. Exemple : ***le récepteur NMDA***(N-méthyl-D-aspartate) - mouvement de Ca2+, de Na+ et de K+ au travers de la membrane post-synaptique.

***-le récepteur nicotinique*** de l'acétylcholine de type "[Cys-loop](http://lenoverelab.org/LGICdb/cys-loop.php)". ***-les récepteurs 5-HT3*** de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) de type "Cys-loop" : l'entrée de Ca2+ et de Na+ induit une dépolarisation du neurone post-synaptique ce qui déclenche un potentiel d'action.

*Remarque* : les autres récepteurs 5-HT1, 2, 4, 5,6 de la sérotonine sont des récepteurs couplés à des protéines G***.***

-[indirectement](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm#Exemples) : le canal Na+/Ca2+ activé par le GMP cyclique via un récepteur (rhodopsine) couplé à une protéine G (transducine).

-indirectement : le canal Na+/K+ activé par l'AMP cyclique via un récepteur couplé à la protéine GOlf.

Enfin, il faut signaler l'existence d'une classe particulière de canaux ioniques : l**es**[**connexines**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Connexine)**des**[**jonctions communicantes**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Jonction_communicante). Ces canaux font communiquer une [cellule](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_(biologie)) avec une autre, alors que les canaux ioniques classiques font communiquer la cellule avec son extérieur.

*Les canaux sont impliqués dans de nombreux phénomènes cellulaires. Le blocage des canaux peut avoir des conséquences très graves pour l'organisme, et les* [*toxines*](http://fr.wikipedia.org/wiki/Toxine) *les plus mortelles agissent en général sur eux.*

Il existe aussi des canaux activés par d'autres stimuli, tels que le froid, la chaleur, l'étirement de la membrane, le volume cellulaire (voir autres cas).

***Autres cas :***

C’est le cas par exemple des canaux TRPC1 et TRPC4, voies d’entrée du calcium dans le réticulum sarcoplasmique, ancrés à la dystrophine l par l’1-syntrophine dans les muscles squelettiques. C’est aussi le cas du canal potassium, Kv1.5 mature des cardiomyocytes auriculaires ancré à la membrane des disques intercalaires par la protéine SAP97« synapse associated protein », ou stocké dans des vésicules sous-membranaires sous la dépendance de Rab11. Elle a un effet sur les canaux K+ cardiaque. Certaines structures comprennent plusieurs types de canaux ioniques tel le canal chlore CFTR impliqué dans la mucoviscidose, TRPC6 dans les cellules épithéliales bronchiques, ou KCNQ1 et HERG, deux canaux potassium cardiaques impliqués dans le syndrome du QT long, association à l’origine de régulations réciproques.

Les canaux ioniques mécano-sensibles sont impliqués dans la transduction de la force mécanique en signaux électriques et chimiques. Ils interviennent dans la perception tactile et auditive, la déformation des endothéliums, l’étirement de la muqueuse digestive et la déformation cellulaire sous l’effet d’un choc hypoosmotique. L’identité moléculaire des canaux mécano-sensible reste cependant incertaine. Des propriétés de mécano-sensibilité sont décrites pour divers types de canaux K+, Cl-, TRP, pour le canal sodium épithélial ENaC et chez les invertébrés pour des canaux dont les équivalents chez les mammifères sont mal connus. Néanmoins ces propriétés ne reflètent que très partiellement celles des canaux mécano-sensibles de la peau ou de l’oreille interne

.

TREK-1 est un canal potassique K2P dont l’ouverture dépend de la tension membranaire. La force mécanique est transmise directement au canal par l’intermédiaire de la bicouche lipidique. De plus, TREK-1 est ouvert par la chaleur, l’acidose intracellulaire, les anesthésiques généraux volatils et les acides gras polyinsaturés. Le canal TREK-1 est donc un canal ionique sensorial polymodal modulé par des stimuli physiques et chimiques.

Le canal cationique TRPP2 (ou polycystine 2) forme le complexe polycystine avec la protéine membranaire polycystine1 (PC1). Ce complexe subit des mutations multiples dans la polykystose rénale autosomique dominante.

Le canal TRPP2 a la particularité de se localiser dans la membrane plasmique ou dans le réticulum endoplasmique. Couplées par leurs parties C-terminales, les fonctions des deux protéines sont régulées par leur interaction. La stimulation de PC1 par des facteurs mécaniques (comme le flux hydrique) dissocie le complexe et enclenche pour PC1 une fonction d’activateur des protéines G et pour TRPP2 une fonction de canal cationique.

Au niveau cardiaque, il a été démontré que le canal calcium Cav1.3 joue un rôle majeur dans l’origine de l’activité pacemaker en générant la dépolarisation diastolique dans les cellules du nœud sino-atrial.. Il était établi que pendant une arythmie avec échecs de contraction il se produit une accumulation de calcium via les récepteurs ryanodine ; cette accumulation diminue le courant potassium diastolique IK1 des myocytes ventriculaires ce qui élargit les hypothèses physiopathologiques.

Au niveau rénal, lors de la réabsorption de bicarbonate au niveau du tubule proximal, il se produit une alcalinisation qui active le courant K+2P Task2. L’absence de Task2 conduit à une acidose métabolique qui rappelle les symptômes cliniques observés dans le syndrome humain d’acidose tubulaire proximale. Le courant Task2 est essentiel pour la régulation du volume des cellules épithéliales du tubule proximal. TWIK1, un autre canal de la famille K+2P est exprimé dans le tubule proximal, la partie distale du tubule convoluté et la medulla du canal collecteur.

Pour les petites molécules non chargées, l’équilibre intervient lorsqu’ il y a différence de concentrations de part et d’autre de la membrane c’est à dire que le potentiel chimique ou la pression osmotique est nulle. Pour le cas des électrolytes, s’ajoute en plus la force électrique développée par l’ion, l’équilibre est atteint lorsque la force électromotrice est nulle.

D’où **: Le potentiel électrique (loi de Nernst) :**

**V1 – V2 = Kb.T / Q .Ln ci/ce ou 23,03 RT. Log10 ci /ce**

**ΔV = -RT/ZF. Ln c1/c2**

**ΔV = -RT/ZF. Ln c1/c2**

Si T° de l’eau est égale à 0 gains en eau et en Na+,donc perte de K+

Si réchauffement (glucose) il y a effets opposés d’où V diminue si (K+)e diminue ou (K+) i  d’où : l’énergie minimum au travail **W = RT log ci/ce + ZFV.**

[Pour les électrolytes, il faut tenir compte du Coef. de dissociation (i).]

**RT/Z log ce/ci étant la force osmotique.**

Pour le cas des électrolytes, s’ajoute en plus la force électrique développée par l’ion, l’équilibre est atteint lorsque la force électromotrice est nulle.

. Si le soluté n'est pas chargé, la force du potentiel chimique s'écrit :

**ΔG' = RT . Ln (CsI/ CsE)**

. Si le soluté S est chargé, il faut tenir compte aussi de la différence de potentiel électrique entre les deux faces de la membrane (la face de la membrane du côté du milieu intracellulaire est négative) proportionnelle au potentiel de membrane ΔVM.

La force du potentiel électrochimique s'écrit :

**ΔG' = [RT. Ln (CsI / CsE)] + (*Z*S. F. ΔVM)**

*Avec Z*S = valence du soluté S,F = constante de Faraday,potentiel de membrane : ΔVM = (VI - VE)

**Canaux potassiques** :

En [biologie cellulaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Biologie_cellulaire), les **canaux potassiques** constituent le type le plus répandu de [canal ionique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_ionique) et sont présents dans pratiquement tous les [organismes vivants](https://fr.wikipedia.org/wiki/Organisme_(physiologie)). Ils forment des pores traversant les [membranes cellulaires](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_(biologie)) et sont sélectifs aux [ions](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion) [potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potassium). On les trouve dans la plupart des types de [cellules](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_(biologie)) et ils contrôlent un large éventail de fonctions cellulaires. Ce sont les canaux protéiques formés de [macromolécules](https://fr.wikipedia.org/wiki/Macromol%C3%A9cule) qui laissent préférentiellement passer des ions K+ et qui représentent la classe de [canaux voltage-dépendant](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique_voltage-d%C3%A9pendant), les plus importants en termes de fonction et de structure. Ils sont présents dans plusieurs tissus, dont le [muscle lisse](https://fr.wikipedia.org/wiki/Muscle_lisse), le cerveau, le [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as), le rein et le [muscle squelettique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Muscle_squelettique). De façon générale, ils déclenchent la repolarisation et terminent la phase d’excitation des [cellules excitables](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_excitable).

Les canaux K+, ne sont évidemment pas toujours ouverts. Ils sont soumis à une régulation qui est sous l’influence des besoins cellulaires. Le caractère dépendant de ces canaux repose sur le potentiel de la membrane, le niveau d’[ATP cytoplasmique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate) et les concentrations de [calcium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calcium) Ca2+ transmembranaires. Les [canaux potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique) sont présents dans divers tissus, ce qui leur procure le privilège de jouer des rôles clés dans un large spectre de fonction cellulaire qui inclut l’excitabilité, la sécrétion, le transport d’ions et la [régulation osmotique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Osmor%C3%A9gulation). Principalement, dans les cellules excitables, les canaux K+ jouent un rôle important dans tous les aspects électrochimiques. Et tout cela inclut, bien sûr, le réglage du potentiel membranaire et la modulation du potentiel d’action.

Dans les cellules excitables comme les [neurones](https://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone), ils sont responsables des [potentiels d'action](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_d%27action) et définissent le [potentiel membranaire de repos](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_de_repos).

Contribuant à la régulation de la durée du potentiel d'action dans le muscle cardiaque, le dysfonctionnement des canaux potassiques peut provoquer des [arythmies](https://fr.wikipedia.org/wiki/Troubles_du_rythme_cardiaque) mortelles.

Ils interviennent également dans la régulation des processus cellulaires tels que les sécrétions d'[hormones](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone) (par exemple, la libération d'[insuline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Insuline) par les [cellules bêta](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_b%C3%AAta) dans le [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as)), leur mauvais fonctionnement pouvant entraîner des maladies comme le [diabète](https://fr.wikipedia.org/wiki/Diab%C3%A8te_de_type_2).

Il existe quatre grandes classes de canaux potassiques :

* Les canaux potassiques activés par le calcium, ouverts en réponse à la présence d'ions [calcium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calcium) (ou d'autres molécules activatrices).
* Les canaux potassiques à rectification interne : un courant facilite le passage vers l'intérieur de la cellule.
* Les canaux potassiques à quatre segments transmembranaires sont constitutivement ouverts ou possèdent une haute activation basale. Appelés aussi canaux potassiques de repos ou canaux de fuite, lorsqu'ils sont ouverts, ils permettent aux ions potassium de traverser la membrane à une vitesse comparable à une diffusion dans de l'eau pure.
* Les canaux potassiques dépendants du potentiel sont des canaux ioniques voltage-dépendants qui s'ouvrent ou se ferment en réponse à des changements dans le potentiel transmembranaire.

Le tableau suivant présente une comparaison des principales classes de canaux de potassium .

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Classes de canaux potassiques, rôle et pharmacologie** | | | | |
| **Classe** | **Sous-classes** | **Fonction** | **Bloqueurs** | **Activateurs** |
| [activés par le calcium](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Canaux_potassiques_activ%C3%A9s_par_le_calcium&action=edit&redlink=1)  6[T](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Transmembrane_helix&action=edit&redlink=1) & 1[P](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pore-forming_loop&action=edit&redlink=1) | * [BK channel](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=BK_channel&action=edit&redlink=1) * [SK channel](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=SK_channel&action=edit&redlink=1) | * Inhibition suite à des stimuli augmentant le [calcium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calcium) intracellulaire | * [charybdotoxine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Charybdotoxine), [ibériotoxine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ib%C3%A9riotoxine) * [apamine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Apamine) | * 1-EBIO * NS309 * CyPPA |
| [à rectification interne](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canaux_potassiques_%C3%A0_rectification_interne)  2[T](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Transmembrane_helix&action=edit&redlink=1) & 1[P](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pore-forming_loop&action=edit&redlink=1) | * [ROMK](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=ROMK&action=edit&redlink=1) (Kir1.1) | * Recyclage et sécrétion de [potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potassium) des [néphrons](https://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9phron). | * Non sélectif : [Ba](https://fr.wikipedia.org/wiki/Baryum)2+, [Cs](https://fr.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9sium)+ | * aucun |
| * [Courant potassique rectifiant activé par les protéines G](https://fr.wikipedia.org/wiki/Courant_potassique_rectifiant_activ%C3%A9_par_les_prot%C3%A9ines_G)(Kir3.x) | * Médiation de l'effet inhibiteur de nombreux [récepteurs couplés aux protéines G](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteurs_coupl%C3%A9s_aux_prot%C3%A9ines_G) (RCPG). | * [RCPG antagonistes](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_coupl%C3%A9_aux_prot%C3%A9ines_G#%C3%89volution_des_mod%C3%A8les) * [ifenprodil](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ifenprodil&action=edit&redlink=1)[5](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique#cite_note-pmid16123769-5) | * [RCPG agonistes](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_coupl%C3%A9_aux_prot%C3%A9ines_G#%C3%89volution_des_mod%C3%A8les) |
| * [ATP-sensitive](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=ATP-sensitive_K%2B_channels&action=edit&redlink=1)(Kir6.x) | * Fermé quand la concentration en [ATP](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate) est suffisamment forte pour provoquer la sécrétion d'[insuline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Insuline). | * [glibenclamide](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glibenclamide) * [tolbutamide](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tolbutamide) | * [diazoxide](https://fr.wikipedia.org/wiki/Diazoxide) * [pinacidil](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pinacidil) |
| [à domaines en tandem](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Canaux_potassiques_%C3%A0_pores_%C3%A0_domaines_en_tandem&action=edit&redlink=1)  4[T](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Transmembrane_helix&action=edit&redlink=1) & 2[P](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pore-forming_loop&action=edit&redlink=1) | * TWIK ([TWIK-1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK1&action=edit&redlink=1), [TWIK-2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK6&action=edit&redlink=1), [KCNK7](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK7&action=edit&redlink=1))[6](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique#cite_note-pmid20393194-6),[7](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique#cite_note-pmid17652773-7) * TREK ([TREK-1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK2&action=edit&redlink=1), [TREK-2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK10&action=edit&redlink=1), [TRAAK](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK4&action=edit&redlink=1)) * TASK ([TASK-1](https://fr.wikipedia.org/wiki/KCNK3), [TASK-3](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK9&action=edit&redlink=1), [TASK-5](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK15&action=edit&redlink=1)) * TALK ([TASK-2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK5&action=edit&redlink=1), [TALK-1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK16&action=edit&redlink=1), [TALK-2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK17&action=edit&redlink=1)) * THIK ([THIK-1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK13&action=edit&redlink=1), [THIK-2](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK12&action=edit&redlink=1)) * [TRESK](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KCNK18&action=edit&redlink=1) | * Contribue au [potentiel de repos](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_de_repos) | * [bupivacaine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bupivacaine)[quinidine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Quinidine) | * [halothane](https://fr.wikipedia.org/wiki/Halothane) |
| [dépendants du potentiel](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_potassique_voltage-d%C3%A9pendant) 6[T](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Transmembrane_helix&action=edit&redlink=1) & 1[P](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pore-forming_loop&action=edit&redlink=1) | * [hERG](https://fr.wikipedia.org/wiki/HERG) (Kv11.1) * [KvLQT1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=KvLQT1&action=edit&redlink=1) (Kv7.1) | * [Repolarisation](https://fr.wiktionary.org/wiki/repolarisation) des [potentiels d'action](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiels_d%27action) * Limite la fréquence des potentiels d'action (cause [dysrythmie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dysrythmie)) | * [tétraéthylammonium](https://fr.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9tra%C3%A9thylammonium) * [4-aminopyridine](https://fr.wikipedia.org/wiki/4-Aminopyridine) * [dendrotoxines](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dendrotoxine)(quelques types) | * [rétigabine](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9tigabine)(Kv7) |

Voir définitions des termes/partie lexique et glossaire.

Dans les cellules excitables comme les [neurones](https://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone), ils sont responsables des [potentiels d'action](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_d%27action) et définissent le [potentiel membranaire de repos](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_de_repos).

Contribuant à la régulation de la durée du potentiel d'action dans le muscle cardiaque, le dysfonctionnement des canaux potassiques peut provoquer des [arythmies](https://fr.wikipedia.org/wiki/Troubles_du_rythme_cardiaque) mortelles.

Ils interviennent également dans la régulation des processus cellulaires tels que les sécrétions d'[hormones](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone) (par exemple, la libération d'[insuline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Insuline) par les [cellules bêta](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_b%C3%AAta) dans le [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as)), leur mauvais fonctionnement pouvant entraîner des maladies comme le [diabète](https://fr.wikipedia.org/wiki/Diab%C3%A8te_de_type_2).

Le cœur n’échappe pas à cette diversité et on y trouve différents canaux K+ qui jouent un rôle important dans la repolarisation. Ils contribuent à la sortie puis à la rentrée du K+ sous le contrôle des conditions physiologiques. La phase de long plateau implique notamment des canaux potassiques qui déterminent la performance cardiaque. En effet, le niveau de contractibilité de base et la concentration de calcium intracellulaire recyclée est gouvernée par la repolarisation des canaux K+ par la stimulation des [ß-adrénorécepteur et a-adrénorécepteur](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_adr%C3%A9nergique). On trouve plusieurs types de canaux K+ dans le cœur :

* Les Ik, qui s’ouvrent après un délai avant d'être inactivés par des variations du voltage de dépolarisation. Ils sont primordiaux dans le contrôle du départ de la repolarisation du [potentiel d’action](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_d%E2%80%99action) et sont responsables du « notch » initial et de la repolarisation cardiaque.
* Les Ito activés et inactivés rapidement après la dépolarisation. Ils sont responsables du maintien du potentiel membranaire et de la médiation de la repolarisation finale.
* Les Iki qui s'ouvrent lorsque le potentiel membranaire est négatif. Dans des situations pathologiques, ces canaux K+ATP-sensible s’ouvrent quand les niveaux d’ATP chutent dans les cellules.

Les propriétés électro physiques des différents canaux déterminent leur fonction dans la régulation de l’évènement électrique.

Dans le cœur, il existe cinq types de canaux voltage-porte dépendants qui ont été découverts dans les [cardiomyocytes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cardiomyocyte) : Ito, IKur, Icr, Iks et Ik.

Ils vont tous affecter la durée et la fin du potentiel d’action cardiaque chez l’humain. Tous les canaux vont faire partie d’au moins l’une des huit sous-classes Kv1 à kv8. Les [gènes](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8nes) provenant de ces familles codent la formation d’un [pore](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pore_(cristallographie)) ou d’une sous-unité alpha du canal K+ cardiaque. Bien sûr, il y a d’autres canaux K+ modulés par des ligands (ATP, Ca2+, etc.), qui sont aussi sensibilisés au voltage. Sept gènes différents de canaux K+ voltage-porte dépendant ont été clonés à partir du tissu cardiaque; kv1, kv2, kv4, kv5. Originalement à partir d’un cerveau de rat.

Les canaux kv5 sont intéressants. À partir de la technologie du RT-PCR, il a été démontré la présence de kv1.5 dans le ventricule et de façon plus abondante dans l’atrium humain. Les kv1.5 sont des activateurs lents des Ik, dans le cœur des mammifères. Ils ont été mis aussi en relation avec la présence d’une activation rapide et d’une activation lentes des canaux, IKur dans le cœur humain. Les canaux kv1.5 ont été clonés chez la souris et le lapin et étaient sensibles à des faibles concentrations de 4-aminopiridine, mais pas à la tétraéthlamonium, 4-AP. C’est la présence d’une activation rapide des canaux IKur dans l'atrium humain, une sensibilité à de faibles concentrations de 4-AP et de quinidine et à l’inactivation du gène codant l’ARNm de la protéine kv1.5 par des oligonucléotides antisens dirigé contre le gène qui ont permis de confirmer que les canaux kv1.5 avaient une grandeimportance dans le cœur. Tous ces éléments ont permis de conclure que ces canaux sont activés rapidement et jouent un rôle capital dans le contrôle du potentiel d’action et de la repolarisation chez l’humain au niveau du battement cardiaque.

Plusieurs études ont d’ailleurs été faites afin de démontrer l'importance de ces canaux dans le cœur d'une part, mais aussi dans d'autres tissus comme le muscle lisse.

**Pathologie :**

Au niveau pathologique, il y a une séquence de trois [acides aminés](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acides_amin%C3%A9s), glycine-tyrosine-glycine trouvé dans tous les clones de canaux K+. Cette séquence est impliquée dans la filtration des ions. Une mutation à ce niveau peut avoir comme résultat une perte de sélectivité en ion K+. Les [arythmies](https://fr.wikipedia.org/wiki/Arythmie) sont les principales complications associées aux canaux kv1.5. De sévères arythmies au niveau ventriculaires sont souvent le résultat d’un désordre ou d’un problème au niveau de la repolarisation dans certains tissus endommagées. Le changement dans la longueur du cycle et l’altération de la période réfractaire ont un rôle substantiel dans la propagation des arythmies.

**2. Les transporteursuniports (passifs) sont également des protéines transmembranaires, mais qui ne fonctionnent pas comme les canaux ioniques.**

Lorsqu'il s'active, le transporteur présente un site de fixation à l'ion ou à la molécule à transporter. Il subit alors un changement de conformation qui lui permet de déverser l'ion ou la molécule fixé de l'autre côté de la membrane.

**-Les pores sélectifs** : **les porines**

Chaque type de porine transporte sélectivement un groupe de molécules ou une molécule unique.Parmi, ces transporteurs, on cite ***: les GLUTs*** (transporteurs de glucose). **Les aquaporines (AQPs)** perméases des molécules d’eau d’une manière spécifique.

**\*LesGLUTs** (pour glucose transporter), elles fonctionnent dans les 2 sens (entrée et sorties du glucose) en fonction du gradient de concentration. Elles appartiennent à la superfamille MFS (Major Facilitator Superfamily)-type passive transporters, trouvées dans le règne animal et végétal.

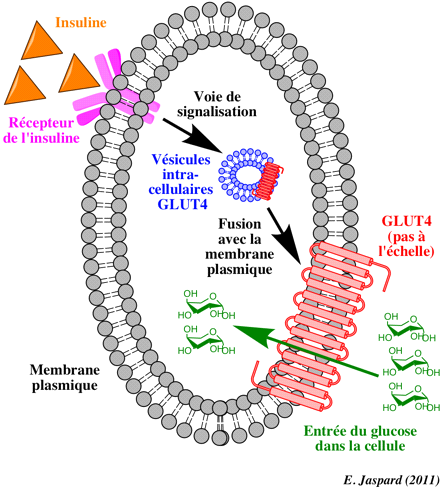
Il existe 6 isoformes fonctionnels :

**-Glut 1**, rencontrées partout dans les cellules (ubiquitaires) et surtout les érythrocytes.si le taux du glucose sanguin est élevé, les GLUTs des cellules hépatiques le font entrer dans la cellule. Pendant la période de jeûn : si le taux du glucose chute, les cellules hépatiques convertissent leur stock de glycogène en glucose.

-**Glut 2**, rencontrées au niveau des membranes plasmiques des cellules libérant du glucose dans le sang (cellules tubulaires rénales, hépatiques, érythrocytaires) ; les cellules β pancréatiques libèrent l’insuline. Elles transportent le fructose et le galactose.

**- Glut 3**, se trouvent au niveau du cerveau et les neurones.

-**Glut 4**, fig.67  «  «  «  «  des muscles squelettiques, le cœur et cellules adipeuses.Hautement spécifique du glucose : KMglucose ≈ 5 mM. Il transporte aussi le mannose, le galactose, l'acide déshydro-ascorbique et la glucosamine. Dans une cellule non stimulée ou quand la concentration en insuline est faible, le transporteur insulinodépendant du glucose GLUT4 est localisé dans des vésicules de stockage des cellules hépatiques et musculaires. Quand le niveau de glucose circulant est élevé, l'insuline est libérée par les ilots de Langerhans elle augmente la synthèse du transporteur GLUT4 : la translocation de ce transporteur des compartiments endosomiques vers la membrane plasmique

**fig.67**

.

Ces motifs dirigent probablement les aspects cinétiques de l'endocytose et de l'exocytose dans un système continu de trafic de recyclage.

Ainsi, une aminopeptidase ("Insulin-Regulated Amino Peptidase" - IRAP), de manière semblable dans les adipocytes, est séquestrée dans des membranes intracellulaires enrichies en GLUT4 et sujette à l'/TexteTD/ModuleSBG/ZsuiteTDSBG/[RoleInsulinGlucagon/](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\RoleInsulinGlucagon\)[RoleInsulinGlucagon.htm"action de l'insuline](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\RoleInsulinGlucagon.htm%22action%20de%20l'insuline).

|  |
| --- |
|  |
| Rérégulation de l'activation de GLUT4 et rôle inhibiteur de l'ATP :  Pour être fonctionnel, GLUT4 doit être activé au niveau de la membrane plasmique. |
| La fixation de l'ATP sur GLUT1 (transporteur du glucose des érythrocytes) supprime son activité de transport quand l'ATP est fixé, |

**-Glut 5**, « «  «  «   de la membrane des globules rouges, et celles des spermatozoïdes. Elles ont une grande affinité pour ***le fructose*** (2 g/l de fructose dans le liquide spermatique où les spermatozoïdes puisent leur énergie)

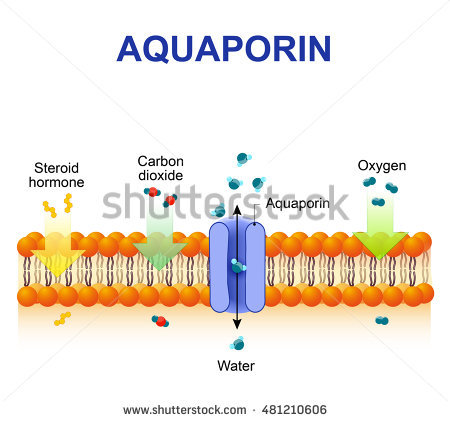
-**Glut 6**, sont transcrit essentiellement dans le cerveau et les leucocytes(GB)

**- Glut 9,** sont transcrit essentiellementdans les reins le foie, et le placenta .Elles transportent le glucose à faible vitesse. Elles transportent aussi l’urée et le fructose.

**Les aquaporines** (**AQP**) : ce sont des pores spécifiques à l’eau. ([Peter HYPERLINK "http://fr.wikipedia.org/wiki/Peter\_Agre"Agre](http://fr.wikipedia.org/wiki/Peter_Agre), [1992](http://fr.wikipedia.org/wiki/1992))

Les aquaporines sont une classe de 39 %A[ine"protéines](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\ine%22prot%25E9ines) membranaires qui forment des « [pores](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pore_%28peau%29) » perméables aux molécules d'[eau](http://fr.wikipedia.org/wiki/Eau) dans les membranes biologiques.

En 1992, une protéine de la membrane du globule rouge dénommée CHIP 28(Channel like integral protein 28 kda) a été purifiée. Elle est dénommée maintenant Aquaporine 1 (AQP1) perméables à l’eau et non aux ions. Il existe deux autres types : AQP2, AQP3.



**fig.68*Coupe schématisée d'une aquaporine***

Les aquaporines permettent le passage de l'eau de part et d'autre de la membrane tout en empêchant les [ions](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ion) de pénétrer dans la [cellule](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_%28biologie%29). En 2009, environ 500 aquaporines ont été découvertes aussi bien dans le règne végétal qu'animal, dont 13 chez l'[Homme](http://fr.wikipedia.org/wiki/Homo_sapiens).

Ce sont des protéines de 250 à 300 %A[s"acides aminés](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\s%22acides%20amin%25E9s) et 25 à 35 kda Elles sont constituées de 6 hélices *alpha* s'insérant dans la bicouche lipidique constituante de la membrane

Les aquaporines sont des homotétramères indépendants, c'est-à-dire qu'elles sont composées de 4 monomères capables de transporter les molécules d'H2O individuellement. On pourrait les comparer à un sablier qui ferait passer une à une les molécules.

**Mécanisme de fonctionnement**

L'eau liquide est constituée de molécules d'eau significativement liées les unes aux autres par des liaisons chimiques entre atomes d'oxygène et d'hydrogène « 3%A8[ne"liaisons hydrogène](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\ne%22liaison%20hydrog%25E8ne) ».

Des profils réalisés à l'aide de rayon-X montrent que les aquaporines possèdent deux entrées coniques. Cette forme de sablier pourrait être le résultat d'un processus de sélection naturelle qui a entrainé une optimisation de la permittivité hydrodynamique. Il a, en effet, été montré que des entrées coniques avec un angle d'ouverture bien choisi permet une large augmentation de la permittivité hydrodynamique d'un canal.

Les aquaporines expliquent la plus ou moins grande %Aabilit%C%A[\_%28fluide%29"perméabilité](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\_(fluide)%22perm%25E9abilit%25E9) des [membranes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_%28biologie%29) cellulaires biologiques à l'eau. Elles permettent aux cellules des organes d'absorber, conserver ou excréter l’eau et jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'hydratation des organismes vivants et dans la circulation de l'eau entre différents organes ou différentes parties d’une cellule. Elles permettent à l’eau d'entrer et/ou sortir d'une cellule, sans laisser passer d'autres molécules (toxiques à maintenir à l'extérieur des cellules, ou au contraire essentielles aux cellules et à maintenir dans celles-ci).

Leur fonctionnement est contrôlé par des [hormones](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone) ([vasopressine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Vasopressine) chez les %A[re"mammifères](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\re%22mammif%25E8res)) et peut être inhibé par certains [toxiques](http://fr.wikipedia.org/wiki/Toxique) ([mercure](http://fr.wikipedia.org/wiki/Mercure_%28chimie%29) par exemple).

Elles sont essentielles à l'activité d’organes, tel que le [rein](http://fr.wikipedia.org/wiki/Rein) (dont les cellules comportent 3 sortes d'aquaporines différentes).

Elles sont impliquées dans des fonctions biologiques comme les [pleurs](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pleur).

Un défaut %An%C%A[tique"génétique](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\tique%22g%25E9n%25E9tique) dans l'expression de ces protéines a été associé avec certaines [maladies](http://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie) humaines.

Par exemple une mutation de l'AQP2 est responsable au niveau du rein d'une %A[shydratation"déshydratation](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\shydratation%22d%25E9shydratation) sévère. Cette AQP2HYPERLINK "http://fr.wikipedia.org/wiki/Aquaporine", si elle est présente en surnombre, est également responsable d'%92d%C%A[me"œdème](file:///C:\Users\ASUS\AppData\Roaming\Microsoft\Word\me%22œd%25E8me) (⇒[insuffisance cardiaque](http://fr.wikipedia.org/wiki/Insuffisance_cardiaque)).

L'AQP0, quant à elle est responsable de la [cataracte](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cataracte_%28maladie%29) si elle est mutée.

**Quelques aquaporines***(*Encyclopaedia Universalis, 2009).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Protéine | Activité identifiée | Espèces exclues | Inhibition par les sels de mercure | Localisation principale |
| **AQP0** | Canal hydrique |  |  | Œil |
| **AQP1** | Canal hydrique (polyols à 3C) | Ions, urée, polyols à 4C | oui (sur Cys189) | Erythrocytes ([groupe sanguin](http://fr.wikipedia.org/wiki/Groupe_sanguin)), rein, œil, cerveau (plexus choroïde), cœur, poumon, etc |
| AQP2 | Canal hydrique | Urée | oui | Rein (tube collecteur) |
| AQP3 | Canal hydrique (glycérol, urée) | acides aminés, ions, sucres | oui | Erythrocytes (groupe sanguin 029 GIL), rein, appareil gastro-intestinal, poumon, vessie |
| AQP4 | Canal hydrique | Ions, urée, glycérol | non | Cerveau, œil, rein, poumon, intestin |
| AQP5 | Canal hydrique |  |  | Glandes lacrymales et salivaires |
| alpha-TIP | Canal hydrique | ions |  | Vacuoles des graines |

**Le canal calcium** ou **canalcalcique** est une protéine transmembranaire responsable du passage facilité de l’ion Ca2+ du milieu extracellulaire vers le cytoplasme.

La concentration du Calcium dans le milieu extracellulaire est de 2,5 mmol/l. Celle du cytoplasme est relativement très faible, environ 1 mmol/1. De ce fait, le Calcium tend à diffuser spontanément à travers le canal qui ne sert qu’à perméabiliser la membrane à l’ion Ca2+. C’est un mécanisme de diffusion facilitée.

**Cas des mitochondries :**Les transports au travers des membranes mitochondriales.

Les canaux ioniques "[Voltage-Dépendent Anion-selectif Channel proteins](http://www.uniprot.org/uniprot/P21796)" (VDAC) sont des [porines](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/9Porines/1Aquaporine.htm) de la membrane externe de la mitochondrie qui constituent la voie principale pour l'échange d'un grand nombre de métabolites. Il existe 3 isoformes de VDAC chez l'homme. Ils permettent le transport de métabolites (exemples : acides gras, pyruvate, acides aminés, nucléotides, ions ...). Le changement de conformation de ces canaux anioniques dépend du potentiel de membrane : ils sont ouverts pour un potentiel nul et fermés pour un potentiel de 30 - 40 mV. (Brenner et al. 2011).

VDAC est associée à : L'[adénine nucléotide translocase](http://www.uniprot.org/uniprot/Q56YY2) (ANT) : l’ANT est une protéine constituée de 6 hélices α- transmembranaires sous forme de dimère). L’ANT échange l'ADP et l'ATP via un transport actif. C'est un antiport : l'ADP est transporté du cytoplasme vers la matrice mitochondriale et l'ATP en sens inverse. C’est le [potentiel de membrane](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/1Respiration/Z999suite/3ChaineRespiratoire/1ChainRespiratoire.htm) (gradient de protons) qui est la force motrice.

On trouve la cyclophiline D (CypD - peptidyl-prolyl cis-trans isomérase) située dans la matrice mitochondriale. L’ensemble VDAC, ANT et CypD forme ce que l'on appelle le "Permeability Transition Pore complex".

***Cas du chlore*** : **La** **mucoviscidose :**[G. Fanconi](https://fr.wikipedia.org/wiki/Guido_Fanconi) en [1936](https://fr.wikipedia.org/wiki/1936).

Elle est identifiée deux ans plus tard par [D.H Andersen](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dorothy_Hansine_Andersen) comme une [entité pathologique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie) atteignant le [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as) d'où son nom historique ***de fibrose kystique du pancréas.***  « Maladie des mucus visqueux » **fibrose kystique** (*Cystic Fibrosis)*, c’est une [maladie génétique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_g%C3%A9n%C3%A9tique), affectant les [épithéliums glandulaires](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pith%C3%A9lium#.C3.89pith.C3.A9liums_glandulaires) de nombreux organes.

C'est la maladie génétique [létale](https://fr.wikipedia.org/wiki/L%C3%A9tale) à [transmission autosomique récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) la plus fréquente dans les populations de type [europoïde](https://fr.wikipedia.org/wiki/Europo%C3%AFde), alors qu'elle est très rare dans les populations africaines et asiatiques.

Elle est liée à des [mutations](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mutation_g%C3%A9n%C3%A9tique) du [gène ***CFTR***](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne_et_prot%C3%A9ine_CFTR) sur le [chromosome](https://fr.wikipedia.org/wiki/Chromosome_7_humain) , entraînant une altération de ***la***[***protéine***](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine)***CFTR*** (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator****).*** *Cette protéine est un*[*canal ionique*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_ionique)*perméable au*[*chlore*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Chlorure)*, au*[*thiocyanate*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Thiocyanate)*dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les*[*membranes cellulaires*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_(biologie))*.*

*Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du*[*mucus*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mucus)*et son accumulation dans les*[*voies respiratoires*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Voies_respiratoires)*et*[*digestives*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_digestif_humain)*.* La maladie touche de nombreux [organes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Organe) mais les [atteintes respiratoires](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pneumologie) sont prédominantes et représentent l'essentiel de la [morbidité](https://fr.wikipedia.org/wiki/Morbidit%C3%A9). La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs et [troubles de la croissance staturo-pondérale](https://fr.wikipedia.org/wiki/Retard_de_croissance_staturo-pond%C3%A9rale). D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance même s'il existe des formes frustes de diagnostic tardif.

La [protéine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine) [CFTR](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne_et_prot%C3%A9ine_CFTR) (168 kDa)  est une [protéine transmembranaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_transmembranaire)située au pôle apical des cellules épithéliales et se comporte comme un [canal ionique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_ionique) laissant passer l'[ion chlorure](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion_chlorure), [thiocyanate](https://fr.wikipedia.org/wiki/Thiocyanate) selon un [gradient électrochimique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gradient_%C3%A9lectrochimique)(transport actif secondaire,tirant son énergie du gradient électrochimique favorable à l'entrée de l'ion sodium dans la cellule entretenu par l'activité de la [pompe sodium-potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pompe_sodium-potassium) .

Outre sa fonction canal chlore, la protéine CFTR régule également d'autres canaux comme le canal sodium épithélial, et des canaux potassium à rectification entrante. D'autres fonctions sans rapport avec la régulation des canaux ont aussi été décrites comme le transport d'ATP, la modulation des phénomènes d'exocytose et endocytose, la régulation du pH des organites intracellulaires. Ce qui fait de la protéine CFTR une protéine multifonctionnelle.

Le défaut de synthèse de la protéine entraîne un déficit en chlore extracellulaire, en [thiocyanate](https://fr.wikipedia.org/wiki/Thiocyanate) et donc un défaut d'hydratation du mucus, une hyperviscosité des sécrétions épithéliales liée à une réabsorption exagérée de l'eau secondaire à la rétention cellulaire de l'ion chlore et au non passage des composés nécessaires à la défense immunitaire du poumon. Ainsi, le composé [hypothiocyanite](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hypothiocyanite) ne peut être produit du fait du déficit en thiocyanate n'étant pas transféré par le CFTR

L'insuffisance de fonctionnement des [glandes exocrines](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_exocrine) se remarque surtout au niveau du [poumon](https://fr.wikipedia.org/wiki/Poumon), du [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as) et du [foie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Foie). Les atteintes digestives sont les plus précoces, donc *la mucoviscidose est une maladie du tissu*[*épithélial*](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pith%C3%A9lium)*des glandes*[*exocrines*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Exocrine)*de l'organisme*. Ce tissu se retrouve dans de nombreux organes comme les voies respiratoires ([bronches](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bronche), cavités nasales…), le [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as), le [foie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Foie) et l'[arbre biliaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Voies_biliaires), l'[intestin grêle](https://fr.wikipedia.org/wiki/Intestin_gr%C3%AAle), les [canaux déférents](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_d%C3%A9f%C3%A9rent) des [organes génitaux](https://fr.wikipedia.org/wiki/Organes_g%C3%A9nitaux) masculins, les [glandes sudoripares](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_sudoripare) de la [peau](https://fr.wikipedia.org/wiki/Peau)

#### Au niveau du pancréas :

Les [enzymes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Enzyme) du [pancréas](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pancr%C3%A9as), comme la [lipase](https://fr.wikipedia.org/wiki/Lipase) et la [trypsine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Trypsine), qui servent à la [digestion](https://fr.wikipedia.org/wiki/Digestion) sont mal excrétées dans la lumière intestinale parce que les canaux pancréatiques se bouchent du fait d'une sécrétion trop épaisse. Les enzymes agressent alors directement le tissu pancréatique, contribuant à la fibrose. Des kystes peuvent éventuellement se former. « Insuffisance pancréatique ».

Le pancréas est atteint dans sa fonction exocrine et endocrine de deux manières :

-atteinte de la fonction [exocrine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_exocrine) : la réduction ou l'absence d'arrivée d'enzymes de digestion dans la lumière intestinale conduit à un [syndrome de malabsorption](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_malabsorption) pouvant avoir un retentissement sur le développement staturo-pondéral et pubertaire des enfants.

-atteinte de la fonction [endocrine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_endocrine) : la destruction des cellules bêta des [îlots de Langerhans](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%8Elots_de_Langerhans) conduit à un défaut de sécrétion d'[insuline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Insuline) et un diabète La viscosité de la [bile](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bile) est augmentée par les efficace.

La clairance mucociliaire est le débit de liquide de surface transporté par les cellules ciliées de l'arbre bronchique. L'évacuation de dysfonctionnements de la protéine CFTR des cellules épithéliales biliaires. Les canaux qui transportent la bile vont se boucher à cause de ce liquide trop épais. La répétition de ces obstructions conduit à des phénomènes de [cirrhose](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cirrhose) localisée et d'[hépatomégalie](https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patom%C3%A9galie).

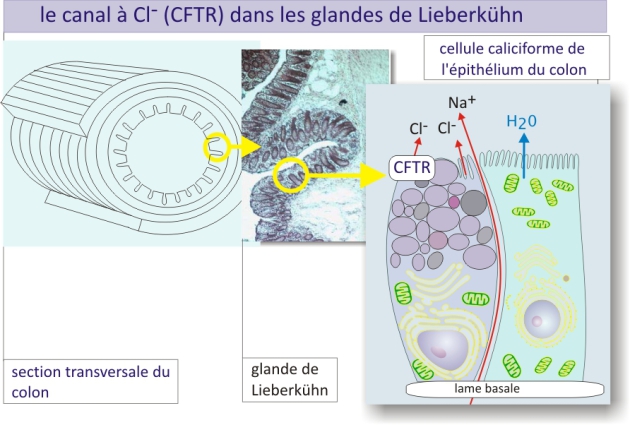
#### Au niveau du poumon :

Le [liquide de surface](https://fr.wikipedia.org/wiki/Surfactant) tapissant l'arbre bronchique se compose d'eau et de mucus. Les canaux [CFTR](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne_et_prot%C3%A9ine_CFTR) servent à la sécrétion active de chlore vers ce liquide, Ce mouvement de chlore entraîne un mouvement de sodium et d'eau. Cette sécrétion d'eau permet d'hydrater le liquide de surface bronchique et de lui maintenir des propriétés rhéologiques adéquates pour une clairance [mucociliaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_muco-ciliaire). Ce liquide permet l'élimination des poussières et des agents infectieux vers le système digestif.

L'altération fonctionnelle des canaux CFTR entraîne une déshydratation du liquide de surface bronchique. Les modifications des propriétés du mucus, et notamment l'augmentation de sa [viscosité](https://fr.wikipedia.org/wiki/Viscosit%C3%A9) rendant plus difficile son évacuation par les cils, conduit à une obstruction chronique des [bronches](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bronche) ainsi qu'à la non évacuation des poussières et bactéries. De plus les propriétés antibactériennes du mucus sont diminuées. Tous ces éléments favorisent l'apparition d'une infection précoce devenant rapidement chronique associée à une réaction inflammatoire marquée. Dans ce cas, la forte viscosité du mucus favorise les infections par les pathogènes ce qui représente la plus commune cause de décès dans cette maladie génétique.

* **Au niveau des intestins :**

La sécrétion du suc intestinal, due aux glandes de Lieberkühn de la muqueuse intestinale, joue un rôle important dans la digestion (enzymes) et dans la progression du bol alimentaire due au péristaltisme. La fluidité du suc est directement dépendante de sa teneur en eau qui est en partie régulée par la présence de NaCI dans la lumière intestinale. Un taux élevé de NaCI attire l'eau et augmente la fluidité. Au niveau de la membrane baso-latérale des cellules des glandes de Lieberkühn se trouve un co-transporteur Na+/2CI-/K+ mise en jeu par le gradient Na+/K+. Le CI- accumulé dans la cellule trouve sa voie vers la lumière intestinale par un canal CI- . L'accroissement de CI- en résultant entraîne un flux de Na+ dans le même sens, causant ainsi une nette augmentation de la concentration en NaCI.

[](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/res/fig16_1.jpg)

***Fig. 69Transport du Cl- par le canal CFTR présent dans la cellule caliciforme de l'épithélium du colon***

Une autre conséquence du dysfonctionnement du canal est que la sueur de ces patients contient un taux anormalement élevé de NaCI (100 mM) résultant en une perte importante de sel lors de l'activité physique.

**Canalopathies :**Les canalopathies sont l'ensemble des maladies en rapport avec un dysfonctionnement des [canaux ioniques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Canal_ionique) [membranaires](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_(biologie)).Le nombre très important de maladies génétiques liés à des troubles de fonctionnement des canaux ioniques a conduit à créer le terme de canalopathie pour désigner l'ensemble de ces maladies.

Plus de 20 maladies génétiques sont en rapport avec un dysfonctionnement de canaux ioniques se manifestant par des troubles de la rythmicité cardiaques et de la contraction musculaire, mais aussi certaines [épilepsies](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pilepsie), maladies neurodégénératives…

Jusqu'en 1982, l'étude des bases physiologiques de l'activité électrique cellulaires était basée sur des modèles physiques, notamment l'étude des muscles striés des batraciens. Le clonage de la sous-unité alpha du récepteur de l'[acétylcholine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tylcholine) fut une étape majeure de la compréhension et de la découverte de l'ensemble des gènes codant le fonctionnement des canaux ioniques membranaires.

En 1998, la découverte de la structure cristalline des canaux potassiques bactériens permit de comprendre les différentes altérations pouvant conduire à une anomalie de fonctionnement.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Canalopathies sodiques musculaires** | | | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | **Transmission** | | |
| [Paralysie périodique hyperkaliémique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Paralysie_p%C3%A9riodique_hyperkali%C3%A9mique) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| [Paramyotonie d'Eulenburg](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Paramyotonie_d%27Eulenburg&action=edit&redlink=1) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| [Myotonie aggravée par le potassium](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Myotonie_aggrav%C3%A9e_par_le_potassium&action=edit&redlink=1) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| [Paralysie périodique hypokaliémique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Paralysie_p%C3%A9riodique_hypokali%C3%A9mique) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| [Hyperthermie maligne](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hyperthermie_maligne) Susceptibilitè | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| [Syndrome myasthénique](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_myasth%C3%A9nique&action=edit&redlink=1) SCN4A dépendante | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | |
| **Canalopathies sodiques cardiaques** | | | | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | | | **Transmission** | |
| [Syndrome de Romano-Ward](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Romano-Ward) | | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | |
| [Syndrome de Brugada](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Brugada) | | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | |
| [Bradycardie sinusale familiale](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bradycardie_sinusale_familiale&action=edit&redlink=1) | | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) | |
| [Syndrome de la mort subite du nouveau-né](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_de_la_mort_subite_du_nouveau-n%C3%A9&action=edit&redlink=1) | | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) Sporadique | | | | |
| [Bloc cardiaque progressif familial](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bloc_cardiaque_progressif_familial&action=edit&redlink=1) | | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | |
| **Canalopathies sodiques cérébrales** | | | | | | | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | | **Transmission** | | | | | | |
| [Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie_myoclonique_s%C3%A9v%C3%A8re_du_nourrisson&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | | | |
| [Épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie_g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9e_avec_convulsions_f%C3%A9briles_plus&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | | | |
| [Convulsions infantiles bénignes familiales](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Convulsions_infantiles_b%C3%A9nignes_familiales&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | | | |

.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Canalopathies sodiques nerveuses périphériques** | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | | **Transmission** | |
| [Érythromélalgie](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89rythromelalgie_primaire_familiale) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | |
| [Douleur rectale familiale](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Douleur_rectale_familiale&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | |
| **Canalopathies calciques** | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | | | **Transmission** |
| [Dysplasie ventriculaire droite arythmogène](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dysplasie_ventriculaire_droite_arythmog%C3%A8ne) | | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) |
| [Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tachycardie_ventriculaire_polymorphe_cat%C3%A9cholergique) | | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) |
| [Syndrome de Timothy](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Timothy) | | | [Dominante ?](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) |
| [Ataxie paroxystique héréditaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ataxie_paroxystique_h%C3%A9r%C3%A9ditaire) | | |  | |
| [Migraine hémiplégique familiale](https://fr.wikipedia.org/wiki/Migraine_h%C3%A9mipl%C3%A9gique_familiale) | | |  | |
| [Ataxie cérébelleuse type 6](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ataxie_c%C3%A9r%C3%A9belleuse_type_6) | | |  | |
| **Canalopathies potassiques** | | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | **Transmission** | | | | |
| [Fibrillation auriculaire familiale](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fibrillation_auriculaire_familiale&action=edit&redlink=1) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | |
| [Syndrome de Romano-Ward](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Romano-Ward) | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | | |
| [Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Jervell_et_Lange-Nielsen) |  | | | | |
| [Acouphènes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acouph%C3%A8nes) |  | | | | |
| **Canalopathies chlorures** | | | | | |
| [**Pathologie**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pathologie) | | **Transmission** | | | |
| [Mucoviscidose](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mucoviscidose) | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) | | | |
| [Maladie de Dent](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maladie_de_Dent&action=edit&redlink=1) | | [Récessive lée à l'X](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_r%C3%A9cessive_li%C3%A9e_%C3%A0_l%27X) | | | |
| [Ostéopétrose maligne autosomique récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ost%C3%A9op%C3%A9trose_par_mutation_du_g%C3%A8ne_CLCN7) | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) | | | |
| [Maladie de Thomsen](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myotonie_cong%C3%A9nitale) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | |
| [Maladie de Becker](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myotonie_cong%C3%A9nitale) | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) | | | |
| [Néphrolithiase type 1](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=N%C3%A9phrolithiase_type_1&action=edit&redlink=1) | | [Récessive lée à l'X](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_r%C3%A9cessive_li%C3%A9e_%C3%A0_l%27X) | | | |
| [Épilepsie myoclonique juvénile](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pilepsie_myoclonique_juv%C3%A9nile) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | |
| [Épilepsie grand mal](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie_grand_mal&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | |
| [Épilepsie-absence de l'adolescence](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie-absence_de_l%27adolescence&action=edit&redlink=1) | | [Dominante](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_dominante) | | | |
| [Syndrome de Bartter](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Bartter) | | [Récessive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transmission_autosomique_r%C3%A9cessive) | | | |

**Voir définitions /partie glossaire et lexique.**

**II. Transports actifs :**

Le transport actif agit contre les lois physiques de la diffusion, donc c’est un transport transmembranaire qui s’effectue contre le gradient de concentration ou chimique (cas d’une molécule non chargée) ou contre le gradient électrochimique

Le transport I peut aussi être couplé à un transport passif comme dans le cas des Co- transports (ex. du Co-transport du glucose avec l’ion sodium, c’est le gradient osmotique).

Ils couplent les transports passif et actif dans le même sens.

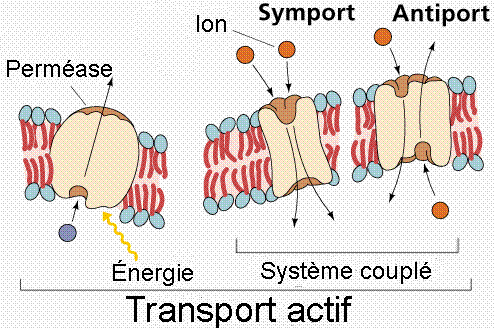
**On connaît deux types :**

**Les**[**pompes (**ou**transporteurs primaires**)](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/pompes.php) utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour faire traverser la membrane plasmique à la molécule (ATPases).Les pompes se différencient des canaux par le fait que ce n'est plus le [gradient électrochimique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Gradient_%C3%A9lectrochimique) des molécules qui assure le mouvement ionique mais le couplage du transport à une réaction enzymatique [exergonique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Exergonique), comme l'hydrolyse de l'[ATP](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate). Le mouvement de la molécule devient donc unidirectionnel et peut même se produire contre le gradient électrochimique. Le transport est ici actif et non plus passif comme pour les canaux.

La vitesse de transport des ions par les pompes est d'environ 102 - 103 ions.sec-1.

Il existe une très grande variété de pompes.

Les pompes ioniques ou ATPases ionophores : l'énergie qu'elles libèrent en hydrolysant l'ATP est utilisée pour le transport d'ions.



Les ***différentes ATPases*** sont :

Lorsqu’une ATPase est phosphorylée sur un acide aminé (aspartate) est ***dite de type P.*** quand elle n’est pas phosphorylée, elle est dite ***de type V*** (pour vacuolaire).

•de ***type "P***" ou pompes ioniques ou **ATPases de type "P"** :

Ce sont des transporteurs de cations avec formation d'un intermédiaire phosphorylé à haut potentiel énergétique. Ce sont soit des monomères d'environ 100 kDa ou des oligomères.Ce sont des transporteurs de cations avec formation d'un intermédiaire phosphorylé à haut potentiel énergétique.

Elles transportent le calcium, les protons ou échangent le sodium et le potassium à travers la membrane plasmique des [Eucaryotes](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/5TDBioCellL1/1TDComparProEucar/1TDCompProEucar.htm)

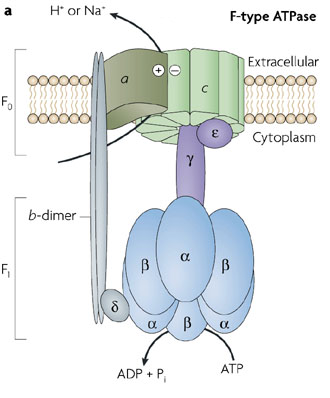
* pompe à calcium ou ATPase pompe à calcium ou ATPase - Ca2+ (uniport) de la membrane plasmique et celle du réticulumendoplasmique
* pompe sodium - potassium ou ATPase - [Na+/K+] (antiport)
* pompe protons - potassium ou ATPase - [H+/K+] (antiport)
* A cela s'ajoutent les ATP/ADP : antiport qui échange ATP4- contre ADP3- ===> électro- génique / le potentiel de membrane ([mitochondrie](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/1Respiration/8MITOCHONDRIES/1MITO.htm)) est en faveur de l'export de l'ATP.

•de ***type "V***" ou pompes à protons ouATPases de type "V" (ou vacuolaire) : ce sont des pompes à protons que l'on trouve dans les membranes des vacuoles, des lysosomes, de l'appareil de Golgi et des endosomes,

Il n'y a pas de phosphorylation intermédiaire de l'enzyme.

•***de type "F***" à laquelle l'ATP synthase ou *ATPases de type "F" (ou FoF1-ATPase)* : L’ATPases de type "F" (ou FoF1-ATPase) se trouve dans la membrane plasmique des bactéries, membrane interne de la mitochondrie, membrane des thylacoïdes et des chloroplastes. L'ATP synthase FoF1 : ne pas la confondre avec les FoF1-ATPases car elle fonctionne à l'envers des pompes ioniques. En effet, le complexe V de la [chaîne respiratoire](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/1VELATPOxRedNAD/2OxRedNAD.htm/222OxydoRedNAD.htm), appelé ATP synthase F0F1, utilise le gradient de concentration de protons comme source d'énergie pour synthétiser l'ATP. Le sigle "F" désigne un facteur de couplage, selon la nomenclature des enzymes.

Il couple la phosphorylation de l'ADP en ATP à l'oxydation de substrats par la mitochondrie.

fig.70

\* Les [**transporteurs ABC**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transporteurs_ABC) ([*ATP*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate)*-binding cassette*). Il s'agit d'une très grande famille de pompes présentes dans tout le Vivant qui utilisent l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie pour assurer le transport.

|  |
| --- |
| ***\*Autres types d'ATPases*** :   * ***de type "M"*** : transporteur de drogues * ***de type "H***" : activité ATPase des protéines de choc thermique * ***de type "C***" : impliquées dans les phénomènes de contraction (myosine) |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| * ***Pompes phosphotransférases*** chez Escherichia coli : mécanisme par translocation d'un groupe phosphoryle / la source d'énergie est le [phosphoénolpyruvate](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/1RegulGlycolyse/1RegulGLYCOLYSE.htm). * ***Pompes photosensibles*** chez les bactéries halophiles : la bactériorhodopsine (pompe à H+) et le halo-rhodopsine (pompe à Cl-) / mécanisme : couplage direct d'énergie lumineuse avec un transport actif de protons. Voir le mécanisme dans le cas de la vision de l'œil : [photon / rhodopsine / transducine / canal ionique](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm#Exemples).   ***Autres rôles****:*  *En biologie, l'****efflux****est un mécanisme par lequel les*[*cellules*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_(biologie))*rejettent à l'extérieur des composés toxiques :*[*antibiotiques*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique)*, métaux lourds, drogues... L'efflux est un mécanisme de*[*transport actif*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transport_actif)*, énergie-dépendant, assuré par des*[*protéines trans-membranaires*](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_transmembranaire)*appelées* ***pompes d'efflux.***  On trouve des nombreux systèmes d'efflux chez les [bactéries](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bact%C3%A9rie), mais aussi chez les cellules [eucaryotes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Eukaryota). Les mécanismes d'efflux contribuent entre autres à l'émergence de résistances à différents traitements pharmacologiques comme la [résistance aux antibiotiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9sistance_aux_antibiotiques) ou résistance aux [chimiothérapies](https://fr.wikipedia.org/wiki/Chimioth%C3%A9rapie) anticancéreuses. Le spectre large de certaines pompes d'efflux peut conduire à l'apparition de [phénotypes](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9notype) de multi résistance.  ***Systèmes d'efflux chez la plupart des bactéries*** :  Il existe différents types de pompes d'efflux qui se différencient par leur structure, leur organisation dans la membrane, la source d'énergie utilisée pour le pompage et les molécules qu'elles effluent.  On les classe en cinq familles :   * **La famille RND** (Résistance-Nodulation-Division), spécifique des bactéries à [Gram négatif](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gram_n%C3%A9gatif). Ces pompes traversent les deux membranes de ces bactéries au moyen d'un assemblage tripartites : un étage dans la [membrane interne](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_interne) et un étage dans la [membrane externe](https://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_externe), reliés par un étage [périplasmique](https://fr.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9riplasme). Les protéines de cette famille sont largement impliquées dans l'efflux des antibiotiques. Leur source d'énergie est le gradient de proton à travers la membrane. * La **famille MFS** (*Major facilitator superfamily*), représentée chez toutes les espèces vivantes, comporte des transporteurs variés dont certains sont spécialisés dans l'efflux de drogues. Ces protéines sont des [cotransporteurs](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cotransport) couplés au gradient de protons à travers la membrane. * **La famille SMR** (*Small multidrug resistance*). * **La famille MATE** (*Multidrug and toxic compound extrusion*)   *Le principal système d'efflux chez l'homme est la*[***glycoprotéine P***](https://fr.wikipedia.org/wiki/Glycoprot%C3%A9ine_P)*qui appartient à la famille des transporteurs ABC.* |

**Les**[**co-transporteurs (ou transporteur**s**secondaires**)](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/co-transporteurs-symports-antiports.php)**sont des protéines transmembranaires qui couplent le passage de la molécule avec celui d'un ion** **(généralement H+ et Na+) :** l'énergie, qui provient du déplacement de l'ion selon son [gradient électrochimique (driving force)](http://www.vetopsy.fr/neurophysiologie/potentiels-membranaires/potentiels-membranaires-techniques-mesures.php#drivingforce), provoque le passage de l'autre substance contre son gradient propre (l'ATP n'est pas utilisée). Nous pouvons citer l’exemple de l’ion Na+ et du glucose qui pénètrent ensemble dans la cellule (voir hypothèse de Crane). .symports aussi pour Cl- qui dépend de Na+,symportsactivés par Na+ pour accumuler les acides aminés, et enfin même choses pour les oses surtout au niveau des cellules en brosse de l’intestin.

***La pompe à sodium*** : **L'ATPase Na+/K+ ou pompe NA+/K+**

Découverte en 1957 par Yens-Skou. Cette ATPase est ubiquitaire. Il s’agit d’un tétramère α2 β 2. Elle fonctionne comme un antiport (3 Na+i contre 2 K+e).

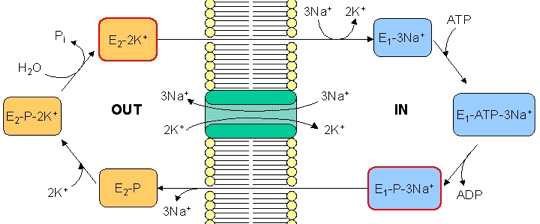
. Cette pompe à sodium est aussi appelée Na+-K+ ATPase de 270 kda de poids moléculaire. Cette molécule extrait 3 Na+ de la cellule et y fait pénétrer 2 ions K+ en présence de Mg2+. ATP + H2O Na+ K+ Mg++ ADP + Pi + H+.

***Fonctions de la pompe à sodium*** : Cette pompe assure l’homéostasie en sodium et en potassium du cytosol par rapport au plasma sanguin, participe au maintien de la composition ionique cellulaire par rapport au sang ; crée un potentiel électrique entre les surfaces externe et interne de la membrane ; permet le fonctionnement des canaux voltage dépendants et enfin elle participe au fonctionnement des symports Na+ - glucose.

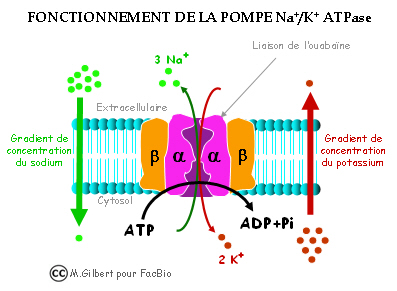
Plus de ⅓ de l’ATP consommée par un animal au repos est utilisée pour pomper ces ions, d’où l’importance physiologique de cette pompe.

L'ATPase Na+/K+ (classe P), comme la plupart des autres pompes, est constituée de trois protéines étroitement liées (sous-unités α,β et ᵧ respectivement d'un poids moléculaire de 110 kDa, 40 kDa et 8 kDa). Son mécanisme moléculaire de transport exige trois étapes :fixation des ions à haute affinité ; transfert des ions au travers de la membrane, réduction d'affinité qui permet la libération des ions.

Ce dynamisme est engendré par la fixation de l'ATP et son hydrolyse subséquente, qui se traduit par une phosphorylation transitoire du transporteur sur le résidu aspartate. Il est vraisemblable que l'ensemble hydrolyse/phosphorylation/déphosphorylation soit nécessaire au transport des ions. Expérimentalement il est possible d'inhiber l'ATPase Na+/K+ par l'ouabaïne, glycoside extrait de la digitale.



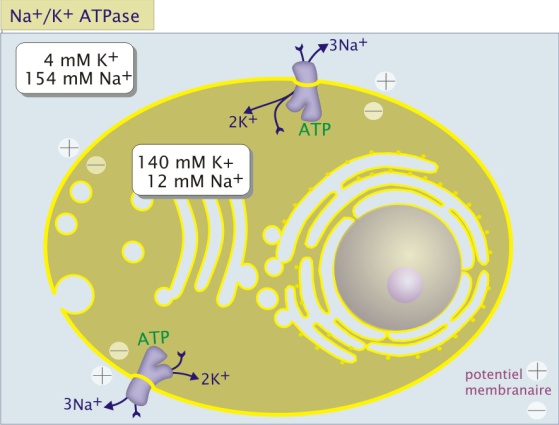
**fig.71**



Le gradient Na+/K+ généré de part et d'autre de la membrane est essentiel au fonctionnement de la cellule. Il est impliqué dans diverses fonctions :Régulation du pH,régulation du volume cellulaire,transport de nutriments tels que glucose et certains acides aminés et transmission du signal dans le système nerveux (potentiel d'action).

La concentration en K+ est typiquement 30 à 40 fois plus élevée à l'intérieur des cellules qu'à l'extérieur, alors que la situation est inversée pour Na+ ([voir le tableau](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_3.html#footnotesN1cf)). Ces différences sont engendrées et maintenues par une ATPase de la membrane plasmique qui se comporte comme une pompe expulsant activement 3 ions Na+ vers l'extérieur de la cellule et important deux ions K+ vers l'intérieur.

L'ATPase Na+/K+ diminue ainsi la concentration intracellulaire d'ions positifs. Elle est donc électrogénique (et impliquée dans la mise en place d'un potentiel électrique membranaire). Le transport de Na+ et K+ est étroitement couplé à l'hydrolyse de l'ATP pour le transfert des deux ions contre leur gradient électrochimique (transport actif primaire).



***Fig. 72 Fonction de la pompe Na+/K+-ATPase***

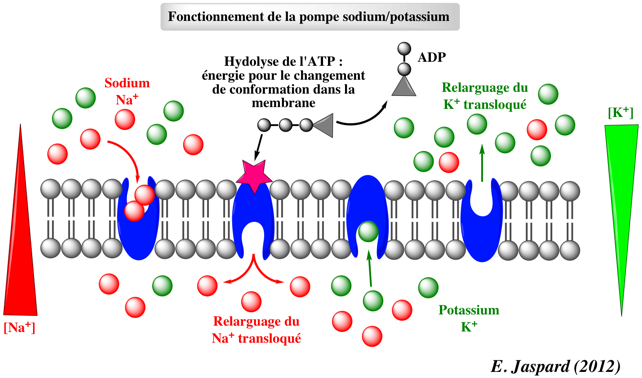


fig.73

Le vanadate n’inhibe la pompe Na+ -K+ et l’ATPase que s’il est à l’intérieur de la cellule. (Voir schéma)

L’ouabaïne et la digitaline sont utilisées en médecine, comme tonicardiaque d’urgence dans les insuffisances cardiaques.

***La Pompe Ca2+***ou Ca2+ ATP ase:(chez les eucaryotes)

Les ATPases Ca2+ (classe P) sont des protéines de poids moléculaire d'environ 110kDa. Elles sont situées dans la membrane plasmique mais aussi dans la membrane du réticulum endoplasmique (réticulum sarcoplasmique pour les cellules musculaires ou l'ATPase Ca2+ représente 90% des protéines membranaires).

Les cellules animales maintiennent des concentrations intracellulaires très faibles de Ca2+. Les ions Ca2+ sont étroitement impliqués dans les voies de signalisation commandant la contraction musculaire, l'exocytose et l'activation de divers types cellulaires en réponse à un stimulus extérieur (exemple des lymphocytes T).

***Les pompes de la membrane***

Les pompes à calcium (Ca2+-ATPase) de la membrane plasmique (ou PMCA pourplasma membrane calcium ATPase ») assurent le pompage des ions Ca2+ du cytoplasmevers le milieu extracellulaire. Elles nécessitent de l’énergie pour transporter le Ca2+ contreson gradient électrochimique. Il existe quatre isoformes (PMCA 1 à 4) qui sont codées pardes gènes distincts. La PMCA est activée par la calmoduline en présence d'ions Ca2+. Enabsence de calcium, un domaine de l'extrémité C-terminale de la PMCA est considérécomme auto-inhibiteur, la liaison de calmoduline lève cette inhibition, d'où une augmentationde la sortie de calcium (pour revue [152]).

***Les pompes du réticulum endoplasmique***

Les pompes Ca2+-ATPase du réticulum endoplasmique (SERCA) ont été découvertes àl’origine au niveau de la membrane sarcoplasmique de cellules musculaires striées. Ellesappartiennent à la famille des ATPases de type P, et elles hydrolysent une molécule d’ATPpour le transport de deux ions Ca2+.

La protéine SERCA de 110 kDa et ilen existe 10 isoformes. La protéine SERCA a une structure asymétrique et comprend troisdomaines :

-le domaine cytoplasmique qui représente 70% de la protéine,

-un domainetransmembranaire à la structure complexe comprenant 10 hélices, dont certaines sontimpliquées dans la fixation du Ca2+,

-et un court domaine se situant au niveau de la lumièredu réticulum. Le domaine transmembranaire forme également un canal dans lequel transitele Ca2+ intracellulaire.

La thapsigargine est un inhibiteur spécifique des pompes

La thapsigargine est un inhibiteur spécifique des pompes SERCA qui provoque uneaugmentation du Ca2+ intracellulaire par vidage du réticulum endoplasmique

Les ATPases Ca2+ sont différentes selon leur localisation comme le montre l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques. Par exemple, l'ATPase Ca2+ du réticulum endoplasmique, spécifiquement inhibée par la thapsigargine, est, par ailleurs, régulée par une petite protéine membranaire qui s'assemble en homo-pentamère, le phospholambane.

Cette pompe est une ATPase qui maintient une faible concentration des ions calcium dans le cytosol (< 1 µm) alors qu’elle est de 1.8 mM à l’extérieur. Cette pompe ne fonctionne qu’à la suite d’un signal : la calmoduline (pour la membrane plasmique) et le phospholambane (pour le réticulum endoplasmique). Les 2 protéines sont fixées sur la face interne de la membrane.

Le phospholamban (PLB) est une protéine de 52 acides aminés qui est associée aux SERCAs à l’état déphosphorylé.

Cette protéine peut être phosphorylée par différentes protéines kinases (PKA, PKC, PKG et Ca2+/Calmoduline kinase II : CaMK II). Dans son état déphosphorylé, elle a une forte affinité pour les SERCAs et sa liaison va provoquer une baisse de l’entrée de calcium dans le réticulum. Une fois phosphorylée elle va perdre son affinité avec les SERCAs et le transport du calcium va être accéléré.

SERCAs= sarco-endoplasmic reticulum Ca2+ ATPase ou SR-ATPase ou pompe à calcium du réticulum sarcoplasmique et endoplasmique .

La famille des pompes à calcium [activées par la calmoduline](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/2Calmoduline/1Calmodulin.htm), à laquelle appartiennent les Ca2+-ATPases de la membrane plasmique ("Plasma-Membrane Ca2+-ATPase"), sont des régulateurs clé de la concentration intracellulaire de calcium chez les Eucaryotes.

Contrairement aux autres ATPases de type P, les Ca2+-ATPases contiennent un domaine N-terminal (chez les plantes) ou C-terminal (chez les mammifères) responsable de l'auto-inhibition. Le domaine N-terminal auto-inhibiteur contient plusieurs acides aminés basiques conservés capitaux pour l'auto-inhibition : Arg58, Arg61, Lys67 et Lys68.

* membrane plasmique des bactéries
* membrane interne de la mitochondrie, membrane des thylacoïdes des chloroplastes
* Les ions calcium sont des messagers secondaires de nombreuses voies de [transduction du signal](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/0IndexRegulMetab.htm).

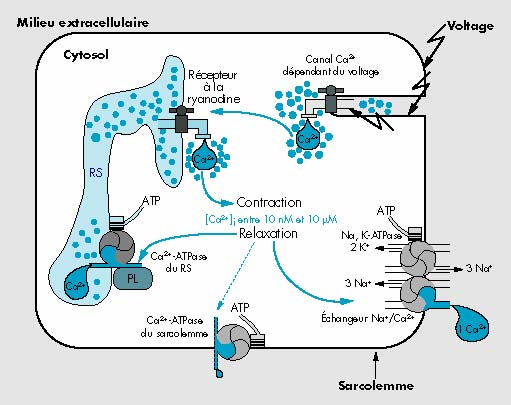
1er temps : quand la concentration en calcium augmente, le complexe Ca2+-CaM se fixe d'abord au premier site de fixation à haute affinité (CaMBS1 - "CaM Binding Site 1" Cette fixation déplace ce site dans la région entre les domaines A et N et permet les mouvements des domaines cytoplasmiques nécessaires au pompage des ions quand la concentration du calcium est basale.

Les **inhibiteurs calciques** ou **antagonistes du calcium** ou **bloqueurs des canaux calciques** (**BCC**) sont des molécules de natures chimiques diverses mais essentiellement d’origine [pyridinique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pyridine). Ils sont indiqués dans le traitement de troubles cardiaques divers tels que l'[angine de poitrine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Angine_de_poitrine), les [arythmies](https://fr.wikipedia.org/wiki/Arythmie), l’[hypertension artérielle](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hypertension_art%C3%A9rielle). Ces composés sont classés en deux groupes selon leurs sites d’action. Ils agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l’entrée normale d'ions calcium au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et striées cardiaques. Des effets indésirables ont été décrits ainsi que quelques cas d’intoxications sévères. Les inhibiteurs calciques servent à diminuer la fréquence cardiaque en agissant sur le centre rythmogène du cœur

**Ex. Dans les fibres musculaires striées,** le réticulum sarcoplasmique est une réserve pour le calcium. 60 à 80% des protéines membranaires sont représentées par des pompes Ca2+ ATPase Mg2+ dépendantes.

Le calcium accumulé contre son gradient chimique dans le réticulum sarcoplasmique se lie à une protéine de 60 kda appelée Cal-séquestrine. Lorsque l’influx nerveux sous forme d’une inversion de la polarité, parvient à la triade, il agit sur une protéine, la triadine qui se lie aux canaux calcium portés par les citernes qui s’ouvrent. Le Ca2+ passe dans le cytosol et en se liant à la troponine, permet la contraction musculaire.

Fig.78



|  |
| --- |
| Les cellules investissent beaucoup d'énergie dans le contrôle et le maintien d'un gradient entre la concentration intracellulaire (≈ 0.1 μM) et extracellulaire (≈ 2 mM) de calcium.  La famille des pompes à calcium [activées par la calmoduline](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/2Calmoduline/1Calmodulin.htm), à laquelle appartiennent les Ca2+-ATPases de la membrane plasmique ("Plasma-Membrane Ca2+-ATPase"), sont des régulateurs clé de la concentration intracellulaire de calcium chez les eucaryotes. |

.

Le Ca2+ du cytoplasme est normalement accumulé (séquestré) dans les citernes du réticulum endoplasmique par une pompe à Ca++ (ATPase).

Le calcium est de loin le messager intracellulaire le plus répandu jouant un rôle primordial dans la signalisation intracellulaire;

Il est impliqué dans des effets électriques rapides de par sa nature ‘ionique’ dans les cellules excitables: il contribue au potentiel de membrane, il est impliqué dans la génération de potentiels d’action et de l’activité rythmique (ou pacemaker) des cellules cardiaques par exemple. c’est aussi le cofacteur de la plupart des enzymes de la cellule.

Cette implication forte dans la signalisation cellulaire exige un contrôle strict de sa concentration intracellulaire et ce malgré un fort gradient électrochimique en faveur d’une entrée dans les cellules dans les conditions physiologiques. En effet, le Ca2+ est très concentré dans le milieu extracellulaire (1 à 2mM) et très peu dans le cytosol (environ 100nM).

Il est libéré instantanément sous l’action d’un second messager : l’inositol triphosphate. Dans le cytoplasme le Ca2+ est fixé par la calmoduline, proche de la troponine C.

Liée au Ca2+ à la concentration de 10-6 M, la calmoduline :

-active la phosphodiestérase

- contracte les fibres musculaires lisses

- stimule les mouvements du fuseau achromatique

- active la glycogénolyse

- inhibe la glycogénogénèse

Lors de l’arrêt du signal Calcium, les canaux calciques se ferment dans les membranes des organites intracellulaires ou dans la membrane plasmique.

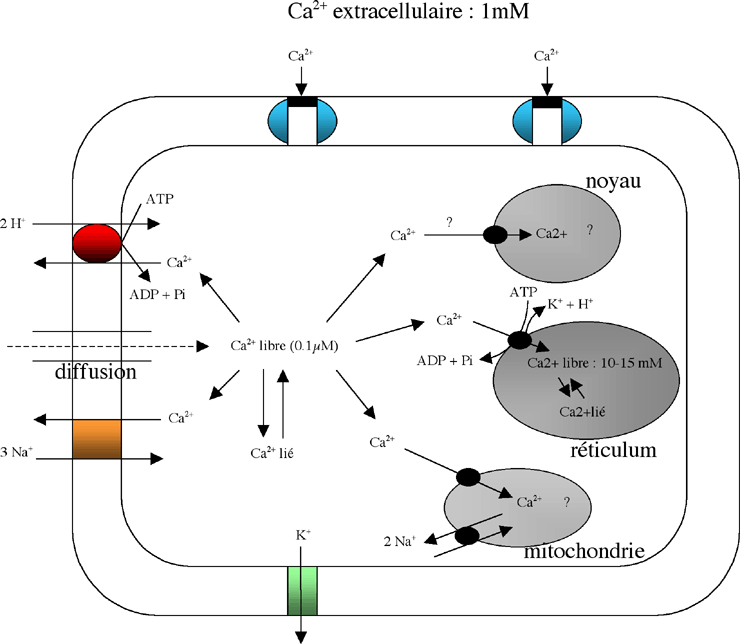
De puissants transporteurs actifs, hydrolysant de l’ATP pour fournir de l’énergie, permettent alors de vider le cytoplasme des ions Ca2+ jusqu’à l’extinction du signal.

Ces pompes à Ca2+ sont activées par la protéine kinase G.

La concentration du Ca2+ intracellulaire au repos est abaissée jusqu’à 0,15 mmol/1, très inférieure à la concentration plasmatique : calcémie = 2,5 mmol/l, dont les 2/3 sous forme ionisée.

**Mécanisme d'activation des pompes ATPases - Ca2+ par la calmoduline**

Les ions calcium sont des messagers secondaires de nombreuses voies de [transduction du signal](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/0IndexRegulMetab.htm). Les cellules investissent beaucoup d'énergie dans le contrôle et le maintien d'un gradient entre la concentration intracellulaire (≈ 0.1 μM) et extracellulaire (≈ 2 mM) de calcium.

**fig.74*Mécanisme d'activation des pompes ATPases - Ca2+ par la calmoduline***

La fixation de deux molécules de CaM complexée au calcium déplace l'hélice auto-inhibitrice du cœur catalytique, ce qui active la Ca2+-ATPase.

1er temps

Quand la concentration en calcium augmente, le complexe Ca2+-CaM se fixe d'abord au premier site de fixation à haute affinité (CaMBS1 - "*CaM Binding Site 1*"). Cette fixation déplace ce site dans la région entre les domaines A et N et permet les mouvements des domaines cytoplasmiques nécessaires au pompage des ions quand la concentration du calcium est basale.

2ème temps

Un accroissement supplémentaire de la concentration en calcium déplace le second site CaMBS2 du cœur catalytique : la pompe est alors pleinement activée. Ce mécanisme en 2 temps explique la régulation médiée par la calmoduline L'analyse des séquences indiquent que l'existence de 2 sites de fixation de la CaM n'est pas propre à *Arabidopsis thaliana* mais est trouvé chez de nombreuses plantes.

On sait depuis plusieurs décennies qu*’une élévation exagérée de Ca2+ intracellulaire est à l’origine de la mort cellulaire par nécrose et/ou apoptose.*

**Mécanisme de contraction du muscle lisse :** Les concentrations intracellulaires de Ca2+ augmentent lorsque:

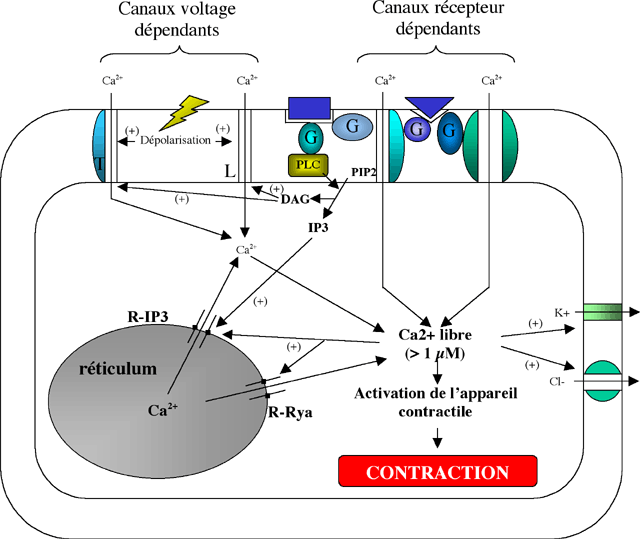
* du calcium d'origine extracellulaire entre dans la cellule, par des canaux calciques chimio-dépendants, et voltage-dépendants,
* du calcium est libéré par le [réticulum endoplasmique](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9ticulum_endoplasmique_rugueux).

Ce Ca2+ va se lier à la [calmoduline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calmoduline) (**CaM**), de telle sorte que quatre [ions](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion) soient fixés sur chaque molécule de [calmoduline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calmoduline).

Le complexe Ca2+-calmoduline va ensuite activer la kinase de la chaîne légère de myosine(***MLCK***, myosin light chain kinase).

La MLCK va ainsi pouvoir [phosphoryler](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphorylation) les chaînes légères des têtes de myosines et ipso facto, augmenter l'activité de la [myosine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myosine)[ATPase](https://fr.wikipedia.org/wiki/ATPase).

La [myosine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myosine) ainsi activée, les ponts de [myosine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myosine) actifs vont pouvoir glisser le long de l'actine et développer une tension musculaire.



**Prolongation de la phase de contraction :**

Effectivement, la tension musculaire est maintenue même après la baisse de la concentration de Ca2+ et de la phosphorylation de la MLC. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène (Woodrum et al. 2001) :   
Le premier est l’hypothèse de l’état " verrouillé " (latch-state) et la formation de latch-brigde ou formation de ponts " actine-myosine " alors que la myosine n’est plus phosphorylée. La deuxième hypothèse est plutôt centrée sur la modulation des différents filaments du cytosquelette. Les interactions protéiques entre les différentes molécules des filaments seraient régulées par l’état conformationnel des protéines constitutives et des changements conformationnels pourraient aboutir à la régulation des interactions actine-myosine. La protéine centrale de cette modulation serait la protéine HSP20.

Il y a plusieurs voies permettant une augmentation de Ca2+ dans le cytosol et de le réguler.

**Régulation de l’appareil contractile**

De même que des agonistes constricteurs sensibilisent l’appareil contractile, la désensibilisation est un phénomène possible. Différents travaux démontrent que la PKG active la MLCP. La PKG s’oppose à l’effet de la ROK en phosphorylant la sous-unité de liaison de la myosine de la MLCP ce qui l’active. La phosphorylation directe de Rho par la PKG a également été évoquée, ainsi que la phosphorylation de la télokine qui elle phosphorylerait ensuite la MLCP. Les PKA et les PKG phosphorylent la MLCK in vitro, ce qui a pour effet de diminuer l’affinité de la MLCK pour le complexe Ca2+/calmoduline. Cet effet semble cependant négligeable in vivo et n’a pas d’effet sur l’activité de la MLCK. La protéine kinase II dépendante de la Ca2+/Calmoduline (CaMK II) peut en revanche phosphoryler la MLCK ce qui réduit son activité. Cet effet pourrait être un rétro contrôle négatif pour inhiber l’activité de la MLCK dans le cas de forte hausse de Ca2+.   
L’hypothèse actuelle en ce qui concerne la régulation des filaments fins implique la protéine HSP20 (heat shock Protein 20 kDa). La HSP20 est impliquée dans la contraction des CMLV et sa phosphorylation par la PKG induit et est nécessaire à la relaxation

**Mécanisme de relaxation du muscle lisse :**

Le Ca2+ libre dans le [cytosol](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cytosol) diminue quand:

* le Ca2+ est pompé hors de la cellule, en passant à travers la membrane par un [antiport](https://fr.wikipedia.org/wiki/Antiport) Na+/Ca2+ : la sortie de Ca2+ contre son gradient électrochimique, s'effectue en même temps que l'entrée de Na+ dans le sens de son [gradient électrochimique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gradient_%C3%A9lectrochimique). Le Ca2+ peut aussi être pompé hors de la cellule grâce aux pompes calciques ([ATPases](https://fr.wikipedia.org/wiki/ATPase)),
* le Ca2+ retourne dans le [réticulum endoplasmique](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9ticulum_endoplasmique_rugueux) grâce aux pompes calciques ([ATPases](https://fr.wikipedia.org/wiki/ATPase)), qui assurent un [transport actif](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transport_actif) de Ca2+ en utilisant de l'[ATP](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate).

La MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) est très active dans les CML. Dès que la phosphorylation par la MLCK diminue, la MLCP va déphosphoryler la myosine. Cette baisse de l’activation de la MLCK est consécutive à la diminution du Ca2+ intracellulaire. Au niveau des CML, la baisse du taux de Ca2+ intracellulaire ne va pas provoquer immédiatement une relaxation. La CML a la particularité de rester pendant un certain temps dans un état contracté après un stimulus, même après l’arrêt de celui-ci. Cette particularité est encore une fois liée aux rôles fonctionnels des tissus musculaires lisses adaptés à des contractions musculaires prolongées.

|  |
| --- |
| http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cmlv/Img/fig7.gif |
| **Figure 7** : Mécanismes de la baisse de Ca2+ dans les CMLV. La phosphorylation du phosholambane (PLB) va lever l’inhibition du PLB sur les SERCAs. La phosphorylation est le fruit de l’action de protéines kinases (PK) dépendantes des nucléotides. Les PK vont également activer les canaux potassiques calcium dépendants (KCa), les canaux calciques voltage dépendants (CCVD), et la Ca2+ ATPase de la membrane plasmique. |

Le Ca2+ se détache ensuite de la [calmoduline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Calmoduline) (CaM), puis la [**myosine**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myosine)[**phosphatase**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphatase) détache le [phosphate](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphate) de la [myosine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Myosine), ce qui diminue l'activité de la **myosine ATPase**. Cette diminution progressive d'activité conduit à la diminution de la tension musculaire, à la relaxation musculaire.

**Protéines Kinases (PKA et PKG)** **:**

La phosphorylation du phospholambane est un facteur important de la vasorelaxation. Beaucoup de vasorelaxants utilisent cette voie de phosphorylation après augmentation de l’AMPc ou du GMPc intracellulaire. Des études suggèrent que le GMPc est plus efficace pour faire baisser le calcium intracellulaire que l’AMPc au niveau des CML, ce qui peut être expliqué par une plus forte abondance des PKG dans ce type cellulaire, mais aussi par le fait que la PKG va avoir d’autres cibles que le PLB. Le taux d’AMPc de la CML peut être augmenté par activation d’une adénylyl cyclase (AC) ou par inhibition de l’activité d’une phosphodiesterase (PDE) ou les deux. Le GMPc est lui produit par action d’une guanylate cyclase (GC) soluble et va également être dégradé par les PDEs. L’activation de la GC est due à une hausse de monoxyde d’azote (NO) dans la cellule, qui peut être d’origine intra- ou extra-cellulaire.   
Il existe deux types de PKA (type I et II) dont les quantités varient selon le tissu et l’espèce. De même, il existe deux types de PKG qui diffèrent dans leur domaine régulateur. Ces deux PK sont des sérine/thréonine kinases. Outre leur effet sur le PLB, les PK nucléotides dépendantes peuvent phosphoryler dans la CMLV le récepteur à l’IP3, les pompes calciques transmembranaires et la MLCK.

**Autres mécanismes impliqués dans la baisse de Ca2+:**

La baisse de Ca2+ peut être due également à une augmentation de l’efflux de Ca2+ par stimulation des Ca2+ -ATPase de la membrane plasmatique ou de l’échangeur Na+/Ca2+. La phosphorylation du R-IP3 par la PKG diminue la libération de Ca2+ du réticulum, et la production d’IP3 pourrait être inhibée. La phosphorylation par la PKG diminue le relargage du Ca2+.

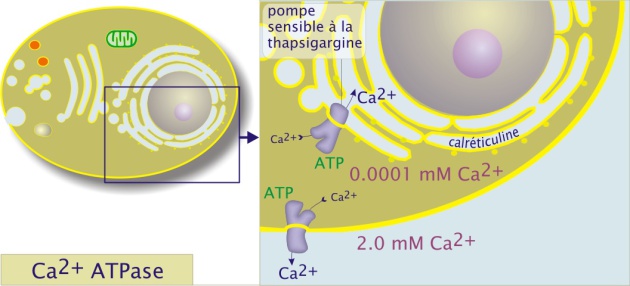
Un autre mécanisme serait une hyperpolarisation provoquée par l’activation des canaux KCa par la PKG. Cette hyperpolarisation inhibe l’entrée des ions calcium via les canaux calciques voltage dépendants. Enfin, l’inhibition de l’entrée de Ca2+ extracellulaire peut survenir par déphosphorylation des CCVDs par une protéine phosphatase A2, elle-même activée par une phosphorylation. Tous ces mécanismes sont directement activés par phosphorylation par la PKA ou la PKG (Lincoln et al. 2001). Ces mécanismes participent à la baisse de Ca2+ intracellulaire et à la relaxation. Cependant, de nombreuses études démontrent que l’augmentation des nucléotides cycliques dans la CMLV peut aboutir à une vasorelaxation sans modification de la concentration de Ca2+ intracellulaire par des mécanismes de désensibilisation.

**Déphosphorylation de la myosine par la MLCP :**

La phosphatase spécifique de la chaîne légère (Myosin Light Chain Phosphatase ou MLCP) de la myosine va, en aval de la cascade de transduction, déphosphoryler cette protéine et ainsi inhiber les interactions myosine-actine. Cette MLCP est indépendante du Ca2+ pour son fonctionnement. Ainsi en présence d’une faible concentration de Ca2+, l’équilibre est en faveur de la MLCP alors que lors d’une hausse de Ca2+, c’est l’activité de la MLCK qui prédomine.

**Stimulation cardiaque** :

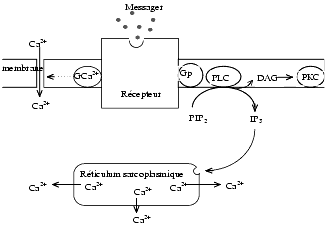
L’augmentation de la force des contractions des fibres myocardiques résulte de la phosphorylation des canaux calciques. La phosphorylation des canaux calciques favorise l’entrée de calcium; l’augmentation de la vitesse de relaxation résulte essentiellement de la phosphorylation du phospholamban. Le phospholamban non phosphorylé inhibe la pompe Ca2+-ATPase du réticulum sarcoplasmique. Sa phosphorylation lève cette inhibition et la vitesse de captation du calcium par le réticulum sarcoplasmique augmente, ce qui raccourcit la durée de la contraction.

[](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/res/fig08_1.jpg)

***Fig75 Fonction de la pompe Ca2+-ATPase***

A l'intérieur du réticulum endoplasmique la concentration en Ca2+ libre est tamponnée par la calciréticuline, une protéine qui fixe 20 ions Ca2+ par molécule.

D'un point de vue structure/fonction, cette ATPase ressemble beaucoup à l'ATPase Na+/K+ mais elle est sélective du Ca2+. Son activité - déclenchée par l'hydrolyse d'ATP, suivie par une phosphorylation/déphosphorylation de l'acide aspartique 351- se traduit par le passage simultané de deux ions Ca2+.

***fig.77 Rôle de la phospholipase C, par formation de DAG et d’IP3 qui stimule la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique***

***Voies d’entrée et de sortie de Ca2+ dans une cellule***:

Le calcium accumulé contre son gradient chimique dans le réticulum sarcoplasmique se lie à une protéine de 60 kda appelée Cal-séquestrine. Lorsque l’influx nerveux sous forme d’une inversion de la polarité, parvient à la triade, il agit sur une protéine, la triadine qui se lie aux canaux calcium portés par les citernes qui s’ouvrent. Le Ca2+ passe dans le cytosol et en se liant à la troponine, permet la contraction musculaire. (Voir : cours système musculaire).

***Le signal calcique dans les cellules non-excitables: cas des cellules immunitaires :***  Les cellules non-excitables n’ont pas de canaux calciques dépendants du voltage.

Donc les entrées de Ca2+ dans ces cellules reposent essentiellement sur des canaux membranaires ouverts par différents mécanismes dont la mobilisation de

Ca2+ des réserves sensibles à l’IP3;

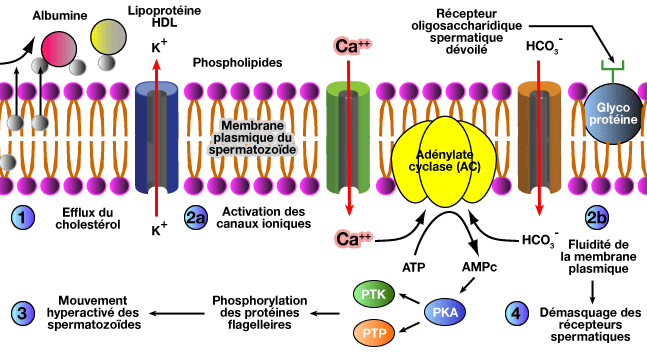
En général, la quantité de Ca2+ mobilisée des réservées sensibles à l’IP3 n’est suffisante pour déclencher une réponse cellulaire: il faut un apport du milieu extérieur; Dans plusieurs types cellulaires on a pu mettre en évidence le mécanisme dit ‘d’entrée capacitive’ de Ca2+ soit l’entrée de Ca2+ obtenue après mobilisation des réserves intracellulaires.

Ce mécanisme est particulièrement important dans les cellules immunitaires.

**Ex2**: ***cas de capacitation des spermatozoïdes lors de la fécondation :***

La mobilité des phospholipides membranaires ([composition de la membrane plasmique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Membrane_plasmique)) obtenue permet l'ouverture des canaux ioniques, et en particulier, l'entrée des ions Ca++ qui fluidifie encore plus la membrane , ainsi le calcium se lie à la [phosphatidylsérine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphatidyls%C3%A9rine) qui déstabilise la [phosphatidyéthanolamine](http://en.wikipedia.org/wiki/Phosphatidylethanolamine), qui, quittant la bicouche lipidique, forme des [micelles](http://fr.wikipedia.org/wiki/Micelles) ; elle augmente le métabolisme cellulaire de base (activation de la [PKA](http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_A)), ce qui active la motilité des spermatozoïdes ([mouvement hyperactivé](http://www.vetopsy.fr/reproduction/male/spermatozoides-mouvements.php#hyperactive)), dépendant également de la phosphorylation des protéines et de l'augmentation de l'[AMPc](http://en.wikipedia.org/wiki/Cyclic_adenosine_monophosphate)

Le démasquage des récepteurs spermatiquesest dû à la redistribution des phospholipides et l'entrée des ions Ca++ qui modifient les chaînes oligosaccharidiques des protéines de surface, les rendant ainsi visibles : par ces récepteurs spermatiques, les spermatozoïdes se fixeront à la [zone pellucide](http://www.vetopsy.fr/reproduction/fecondation/fecondation-capacitation-spermatozoide.php#fixationprimaire) (ZP3).

**Fig.80**

La fusion du spermatozoïde avec l'ovocyte provoque une libération massive de Ca2+ intracellulaire d'origine ovocytaire (entre 1 à 3 minutes après la fusion chez l’homme).

Les pulses de Ca2+ se suivent à intervalles différents selon les espèces (entre 3 et 30 minutes) sur plusieurs heures. Seul, le [spermatozoïde](http://www.vetopsy.fr/reproduction/male/spermatozoides.php), à ce stade, peut provoquer ces oscillations.

Cette élévation de Ca2+ intracellulaire est due à l'activation classique d'une protéine G et à la probable libération d'un facteur cytoplasmique protéique situé dans la tête du spermatozoïde qui déclencherait le déstockage rapide du calcium lié à la [calréticuline](http://en.wikipedia.org/wiki/Calreticulin) de la réserve du [réticulum endoplasmique](http://en.wikipedia.org/wiki/Endoplasmic_reticulum). Puis, le Ca2+ retourne dans cet organique (par les pompes à ATP) et est relargué, provoquant ainsi les oscillations.  
Cette libération de Ca2+ intracellulaire est indispensable à l'activation de l'œuf.

***La pompe proton – motrice*** : ou H+-ATPase,

Cette pompe se rencontre dans la membrane plasmique des cellules de la muqueuse gastrique (sécrétion des ions H+ dans le suc gastrique), dans la membrane interne des mitochondries et des chloroplastes, et des bactéries aérobies. Cette protéine trans-membranaire est appelée «  ATP synthétase proton- dépendante » c’est à dire qu’elle utilise l’énergie dégagée par le transport de H+ dans le sens de son gradient électrochimique pour synthétiser l’ATP à partir de l’ADP et de Pi.



**Fig.81**

***On distingue 3 types d’ATPases ion motrices dans les cellules eucaryotes*** :

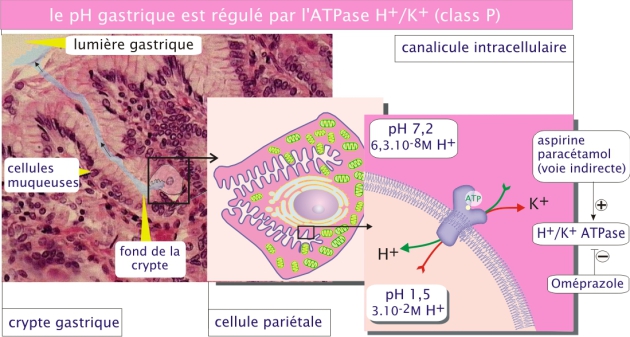
**Pompe H-K –responsable de la sécrétion gastrique acide :**

La sécrétion d’acide dans l’estomac est réalisée grâce à la H+-K+ ATPase qui ramène le pH à 1. Cette protéine catalyse l’échange électriquement neutre de H+ contre K + et consomme de l’énergie. Cette ATPase est fortement inhibée par une molécule de synthèse : l’Oméprazole. A pH acide, cette molécule se transforme et se lie de façon stable à l’H+/K+ ATPase et inhibe irréversiblement cette dernière (traitement des ulcères avec induction de la diminution de l’acidité gastrique).

Le pH bas est essentiellement destiné à éliminer les micro-organismes pathogènes qui entrent avec la nourriture.

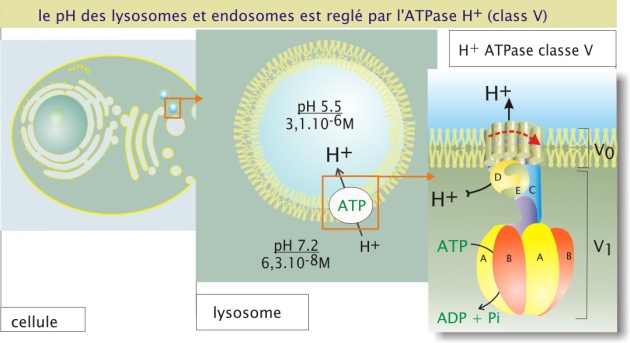
La sécrétion d’acide dans l’estomac est réalisée grâce à la H+-K+ ATPase qui ramène le pH à 1. Cette protéine catalyse l’échange électriquement neutre de H+ contre K + et consomme de l’énergie.

L'ATPase est la cible directe de l'Oméprazole, drogue inhibitrice utilisée pour traiter les ulcères gastriques. L'inhibition du fonctionnement de la pompe se traduit par une augmentation du pH de l'estomac (vers pH 4), favorable à la cicatrisation. A l'inverse, les anti-inflammatoires, comme l'aspirine et le paracétamol, augmentent par une voie indirecte l'activité de l'ATPase K+/H+ et réduisent la production de mucus et de bicarbonate. Le traitement prolongé provoque donc des ulcères gastriques (effet indésirable du médicament)

**[](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/res/fig14_1.jpg)fig.81 Acidification du contenu stomacal par la pompe H+/K+-ATPase des cellules pariétales**

**-ATPase** **H+, des lysosomes**

Le pH des lysosomes et endosomes est régulé par l'ATPase H+ (classe V), une pompe localisée dans la membrane de ces organites, qui fait entrer les protons dans ces vésicules et en acidifie le contenu (pH 5,5). Cette pompe ne ressemble pas aux ATPases telles que Na+/K+ et Ca2+. Elle est constituée de nombreuses sous-unités transmembranaires (a et c) et cytosoliques (A, B, C, D et E) lui donnant un poids total d'environ 270 kDa. L'hydrolyse de l'ATP produit le transport mais ne s'accompagne pas de la phosphorylation sur un résidu aspartate.

[](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/res/fig13_1.jpg)

**Fig82. Acidification des endosomes et lysosomes par la pompe H+-ATPase (classe V)**

Le lysosome contient environ cinquante enzymes différentes dont la plupart sont des protéases et qui agissent à un pH optimum de 5,5. Leur rôle est de détruire les déchets, qu'ils soient d'origine externe (endocytose) ou interne.

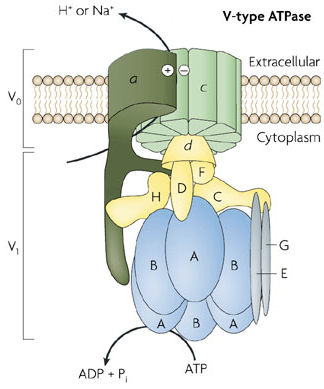
***Cas des mitochondries :***

Le résultat de ces différents processus de transport actif utilisant la force proton-motrice et le gradient électrochimique générés par la chaîne respiratoire est que plus de trois protons sont nécessaires pour produire une molécule d'ATP par [phosphorylation oxydative](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphorylation_oxydative). C'est la raison pour laquelle la production maximum d'ATP par molécule de glucose entièrement oxydée ne dépasse pas 30 molécules.

En pratique, ce rendement peut même être encore réduit en raison de fuites de protons à travers la membrane mitochondriale interne.

D'autres facteurs sont également susceptibles de dissiper le [gradient de concentration](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gradient_de_concentration) de [protons](https://fr.wikipedia.org/wiki/Proton) autour de la membrane interne de la mitochondrie, ce qui représente une dissipation d'énergie supplémentaire et induit donc une baisse du rendement énergétique global de l'oxydation de cette molécule de glucose. C'est par exemple le cas d'une [protéine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine), la [**thermogénine**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Thermog%C3%A9nine)**,**[exprimée](https://fr.wikipedia.org/wiki/Expression_g%C3%A9n%C3%A9tique) dans certains types de [cellules](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellule_%28biologie%29) et qui a pour effet de transporter des protons à travers la membrane mitochondriale interne, laquelle leur est normalement imperméable. En dissipant le gradient de concentration de protons, cette protéine découple les deux composantes de la phosphorylation oxydative : l'énergie libérée par la chaîne respiratoire sous forme d'un gradient électrochimique n'est plus utilisée pour produire de l'ATP en phosphorylant l'ADP mais est simplement convertie en chaleur. Ceci est particulièrement important pour la [thermogenèse](https://fr.wikipedia.org/wiki/Thermogen%C3%A8se) dans le [tissu adipeux brun](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tissu_adipeux_brun) chez les [mammifères](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mammif%C3%A8re) en [hibernation](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hibernation)

**Type V**. (V vacuolaire). Ce type V est spécifique aux Eucaryotes où ils jouent un rôle dans l’endocytose

fig.83

Ces ATP ases sont impliquées dans le transport des protons au travers des membranes des lysosomes, des endosomes, des glandes de sécrétions et des vésicules à clathrine (voir transport par récepteur spécifique). Elles sont responsables de l’acidification de la lumière de ces organites. A titre d’exemple, les lysosomes contiennent des hydrolases dont le pH est acide. Dans les endosomes, l’acidification (pH 6) favorise la dissociation du complexe ligand- récepteur qui a été endocyté et ainsi le récepteur devenu libre, peut être re-circulé vers la membrane plasmique.

Il n'y a pas de phosphorylation intermédiaire de l'enzyme. Elles sont constituées de 2 types de chaînes polypeptidiques (A : 78 - 89 kDa et B : 60 - 65 kda) selon une organisation qui ressemble à celle des ATPases de type "F"

**L'ATP synthase FoF1**

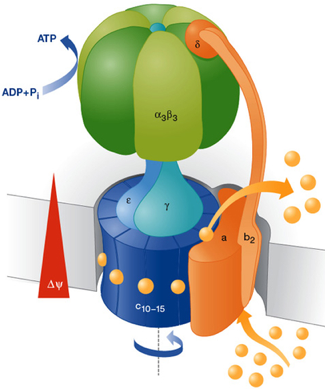
Attention : il ne faut pas la confondre avec les FoF1-ATPases car elle fonctionne

 à l'envers des pompes ioniques.

En effet, le complexe V de la [chaîne respiratoire](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/1VELATPOxRedNAD/2OxRedNAD.htm/222OxydoRedNAD.htm), appelé ATP synthase F0F1, utilise le gradient de concentration de protons comme source d'énergie pour synthétiser l'ATP.

Le sigle "F" désigne un facteur de couplage, selon la nomenclature des enzymes : en effet, l'ATP synthase couple la phosphorylation de l'ADP en ATP à l'oxydation de substrats par la mitochondrie.

Les ATP synthases sont des protéines oligomériques de masse molaire ˃ 450 kDa et de structure très complexe : les types différents de chaînes polypeptidiques qui les composent sont au nombre de 8 chez *E. coli*, 8 ou 9 dans le chloroplaste, 10 ou plus dans la mitochondrie et au moins 13 pour celle du cœur de bœuf.

fig.84[Dimroth *et al*. (2006)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1456893/)

* F1 est l'élément qui catalyse la synthèse de l'ATP.
* le composant F1 de l'ATP synthase d’E*. coli* a une stoechiométrie α3β3γδε (chaque lettre indiquant un type différent de sous-unité)
* le composant F1 de l'ATP synthase d’E*. coli* déborde dans le cytosol et celui de la mitochondrie déborde dans la matrice
* F0 constitue un "tunnel" à protons sur toute l'épaisseur de la membrane interne de la mitochondrie. Il a été baptisé ainsi du fait de sa sensibilité à l'oligomycine, antibiotique qui en se fixant à F0 empêche la synthèse d'ATP
* le composant F0 de l'ATP synthase d’E*. coli* a une stoechiométrie a1b2c10-15
* la structure et la composition oligomérique du composant F0 de la mitochondrie est plus complexe que celui d’E*. coli*

**Les ATPases ABC*membranaires***:(ABC pour ATP Biding Cassette) . Elles sont formées de doubles hélices α transmembranaires et de 2 sites de fixation de l’ATP ; Superfamille des transporteurs ABC ("ATP Binding Cassette transporters"). Ce sont des transporteurs qui existent des Procaryotes à l'homme. Ils assurent le transport des acides aminés, des peptides, des sucres, des ions, ...Le module ABC (environ 200 acides aminés) fixe et hydrolyse l'ATP.

Ces transporteurs constituent une grande famille d'ATPases (500 membres à ce jour) à localisations ubiquitaires et transportent des acides aminés, sucres, polysaccharides, acides gras, peptides et ions. il s'agit de l'ATP-binding cassette, impliquée dans la fixation de l'ATP (deux cassettes par transporteur). C'est l'hydrolyse de l'ATP qui produit ce transport mais le mécanisme exact de passage des solutés n'est pas encore bien compris.

C'est l'expression excessive de certains de ces transporteurs, bien conservés au cours d'évolution, qui est responsable de l'élimination par l'agent pathogène d'antibiotiques tels que la tétracycline par *Staphylococcus aureus* ou la chloroquine par *Plasmodium falciparum* (agent de la malaria).

***-La glycoprotéine P ou P-gp***. Appelée aussi protéine MDR . Elle est directement responsable de la résistance de diverses drogues. Elle est impliquée dans la détoxication des agents cytotoxiques, surtout les anticancéreux.La surexpression de la P-glycoprotéine-170 (P170) est responsable d'une multi- résistance aux drogues (MDR) et donc à la chimiothérapie anti-cancéreuse.

***– La protéine MRP :*** (MRP Multidrug Agents Related Protein) . C’est une protéine trans membranaire possédant 2 sites intra cytoplasmiques de fixation de l’ATP. Naturellement, elle est responsable de l’excrétion de divers conjugués du glutathion, du leukotriènes, de stéroïdes glucoconjugués. ***. – La CFTR*** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) . Cette ATP ase est en fait un canal chlorure très particulier, différent du transport actif. La découverte de cette ATP ase est liée à la fréquence des mutations de cette protéine, mutations responsables de la mucoviscidose.

***- les TAP :*** (pour Transport associated Antigne Processing. Ce sont des transporteurs de peptides antigéniques. Il existe 2 isoformes chez l’homme : ***TAP 1*** et ***TAP 2***. Elles gouvernent le transport des peptides antigéniques du cytosol au réticulum endoplasmique, ce qui permet la transmission de ces peptides à la membrane plasmique.

***- La PMP 70 :*** (peroxysomal membrane polypeptide of 70 kda). Elle se rencontre au niveau de la des peroxysomes.

**\*Transports actifs (II) secondaires (osmo- osmotiques**).

Ce transport actif est donc appelé secondaire parce que sa source d'énergie (le gradient électrochimique) doit être préalablement générée par un transport primaire. La différence de concentration d’ ion entre 2 compartiments constitue un gradient électrochimique qui possède une énergie potentielle, laquelle peut alors être utilisée au transport d’un autre ion ou d’une autre molécule. Il s’agit donc d’un co-transport (antiport ou symport).

Le transport actif secondaire est le transport d'un soluté dans le sens de son potentiel électrochimique croissant couplé à la diffusion facilitée d'un second soluté (le plus souvent un ion) dans le sens de son potentiel électrochimique décroissant. Les agents couplants sont des protéines membranaires (transporteurs), chacune catalysant simultanément la diffusion facilitée de l'ion moteur et le transport actif d'un soluté donné. Dans les transports actifs secondaires, cette énergie est utilisée en couplant l’entrée des ions Na+au transport actif d’une autre substance contre son gradient de concentration. ─Le transporteur protéique a donc au moins deux sites de liaison différents: un site pour Na+, et l’autre pour la substance activement transportée. Ils nécessitent de l'énergie car ils se font contre le gradient de concentration (transport non spontané).

Dans les transports actifs secondaires, cette énergie est utilisée en couplant l’entrée des ions Na+au transport actif d’une autre substance contre son gradient de concentration. Le transporteur protéique a donc au moins deux sites de liaison différents: un site pour Na+, et l’autre pour la substance activement transportée.

L'énergie vient du gradient électrochimique, entretenu entre autres par la [pompe sodium-potassium](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pompe_sodium-potassium), et que l'on peut considérer que c'est bien l'ATP qui a fourni l'énergie, de manière indirecte, d'où le terme de **transport primaire**(ou direct) : l'énergie est fournie par l'hydrolyse pompes (les pompes ATPasiques) et de **transport secondaire**(ou couplé) : l'énergie est fournie par une différence de potentiel .

**Deux types de transports II. :**

***-Les***[***symports***](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/co-transporteurs-symports-antiports.php#symports) [**(symporteurs)**](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/co-transporteurs-symports-antiports.php#symports)les déplacent dans le même sens ([co-transporteur Na+/glucose](https://fr.wikipedia.org/wiki/Transporteur_sodium-glucose) dans les entérocytes ou les tubules proximaux des néphrons par exemple). : la substance est transportée dans la même direction que le Na+. Plusieurs acides aminés sont aussi transportés de cette façon

***-Les***[***antiports***](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/co-transporteurs-symports-antiports.php#antiports)[**(échangeurs, antiporteurs ou contre-transporteurs)**](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/co-transporteurs-symports-antiports.php#antiports)les déplacent dans les sens inverse ([échangeurs anioniques HCO3-/Cl-](http://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/transporteurs/transporteurs-bicarbonate.php)).Les antiports Na-Ca et Na-H permettent de faire sortir activement les ions Ca2+et H+, respectivement

Na+ glucose Na+ Cl- K+ Na+ H+ 3Na+ Ca2+ HCO3- Cl-

Na+ glucose Na+ Cl- K+ Na+ H+  3Na+ Ca2+ HCO3- Cl-

Symport cationique anionique Antiport.

Ion moteur.

.

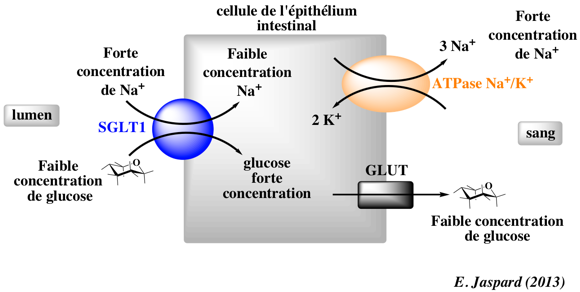
La différence de concentration d’ ion entre 2 compartiments constitue un gradient électrochimique qui possède une énergie potentielle, laquelle peut alors être utilisée au transport d’un autre ion ou d’une autre molécule. Il s’agit donc d’un Co- transport (antiport ou symport).

**Ex. du transport du glucose**

Les Symports : Na+/glucose au niveau des entérocytes. 1 molécule de glucose est transportée avec 2 ou 3 ions sodium. Ils couplent les transports passif et actif dans le même sens. Nous pouvons citer l’exemple de l’ion Na+ et du glucose qui pénètrent ensemble dans la cellule (voir hypothèse de Crane).Symports aussi pour Cl- qui dépend de Na+,symportsactivés par Na+ pour accumuler les acides aminés, et enfin même choses pour les oses surtout au niveau des cellules en brosse de l’intestin. Au niveau des reins, c’est la réabsorption du glucose qui a été ultrafiltré dans les glomérules. Ce transport est saturable au-delà de 20 mmoles/l de glucose dans le sang ; la totalité de glucose ne peut être réabsorbée et une glycosurie apparaît.

Le furosémide (molécule de synthèse) inhibe le co-transport.

**Transfert du glucose dans les entérocytes :**

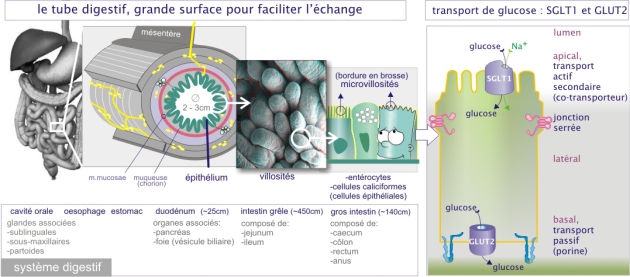


**Fig.85**

Il s'agit du transport actif *via* les symports [Na+/ glucose] ("*Sodium Glucose Co-Transporter*") - SGLT1 et SGLT2. Ces symports utilisent le gradient transmembranaire de Na+ généré par la pompe ATPase - [Na+/K+].Ce  SGLT1  est abondant dans l'épithélium du tube digestif et du tubule rénal (néphron)

GLUT-2 transporte non seulement le glucose mais aussi le fructose et le galactose .

Ces deux types de transporteurs du glucose sont associés dans la fonction physiologique du transport de glucose à travers l'épithélium du tube digestif : le glucose intestinal est activement transporté à l'intérieur des entérocytes (cellules de l'épithélium intestinal) par des transporteurs Na+-glucose (symport par SGLT-1) localisés dans la région apicale de la membrane. L'élévation de la concentration intracellulaire en glucose qui en résulte entraîne sa sortie au pôle basal de la cellule grâce à une perméase glucose (GLUT-2).

[](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/res/fig10_1.jpg)**Fig 86. transporteurs de glucose dans l'entérocyte de l'épithélium intestinal**

|  |
| --- |
| Les symports [Na+/ glucose] |
| [SGLT1](http://www.uniprot.org/uniprot/P13866) (gène [*SCL5A1*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6523)) : symport [Na+/ glucose] ("*Sodium/Glucose Co-Transporter 1*"). Le rapport  du transport est 1 molécule de glucose pour 2 ions Na+. |
| [SGLT2](http://www.uniprot.org/uniprot/P31639) (gène [*SCL5A2*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6524)) : symport [Na+/ glucose] ("*Sodium/Glucose Co-Transporter 2*"). Le rapport  du transport est 1 molécule de glucose pour 1 ion Na+. |

***Cycle de la lactose- perméase de Escherichia coli****:*

La lactose- perméase est un transporteur de la famille [MFS](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm#MFS) qui co-transporte les ions H+ et le lactose dans la cellule. C'est un symport [protons - lactose]. Il accumule des sucres dans le cytosol via un transport actif secondaire. Il utilise un gradient d'ions H+ généré par des processus métaboliques qui accroissent la concentration en ions H+ dans le milieu extracellulaire

.

-***Transport actif par les protéines de transport*** [***MFS***](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm#MFS) :

symport [LacY](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm#LactosePerme) : lactose/H+, symport [NarK 1](http://www.uniprot.org/uniprot/Q5NYZ2) : NO3-/H+,antiport TetL : Me2+ · [tetracycline](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/6BiochMetabSUITE/2MetabolismeSecondaire/1MetabolismeSecondaire.htm)/H+, antiport [NarK 2](http://www.uniprot.org/uniprot/Q9RA46) : NO3-/NO2-, antiport GlpT : glycérol-3-P/P

La vitesse de transport des ions par les pompes est d'environ 102 - 103 ion/s.

***les transports au travers des membranes mitochondriales :***

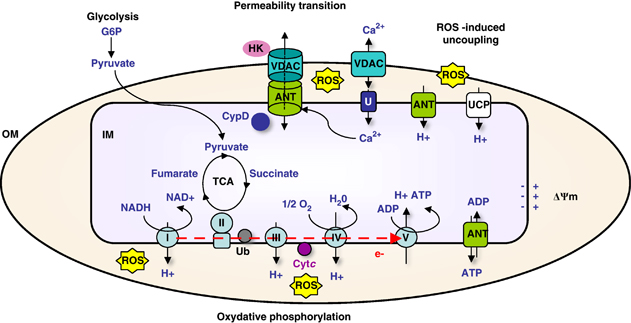
Les canaux ioniques "[*Voltage-dependent anion-selective channel proteins*](http://www.uniprot.org/uniprot/P21796)" (VDAC) des [porines](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/9Porines/1Aquaporine.htm) de la membrane externe de la mitochondrie qui constituent la voie principale pour l'échange d'un grand nombre de métabolites. Il existe 3 isoformes de VDAC chez l'homme.

Leur [structure](http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2jk4) est en forme de tonneau β :

* ex : VDAC-1 est composé de 19 brins β ce qui représente [une nouvelle classe](http://opm.phar.umich.edu/families.php?superfamily=210) de protéine membranaire. le tonneau β a un diamètre interne de environ 2,5 nm qui permettrait le transport de métabolites (exemples : acides gras, pyruvate, acides aminés, nucléotides, ions ...). le changement de conformation de ces canaux anioniques dépend du potentiel de membrane : ils sont ouverts pour un potentiel nul et fermés pour un potentiel de 30 - 40 mV.

L'hexokinase, la glucokinase et la glycérol- kinase (enzymes cytosoliques ATP-dépendantes) et la créatine kinase (enzyme mitochondriale) sont fixées à VDAC.

De plus VDAC est un important régulateur du transport du Ca2+. En effet, Ca2+ est un cofacteur de la [pyruvate déshydrogénase](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/1Respiration/Z999suite/1TransPyrAcetCoA/1TransPyrAcetCoA.htm) et de l'[isocitrate déshydrogénase](http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/1Respiration/Z999suite/2CycleKREBS/1CycleKrebs.htm) : la production énergétique et l'homéostasie énergétique sont donc toutes deux tributaires de la perméabilité de VDAC au Ca2+.

[**Brenner et al. (2011)**](http://www.nature.com/onc/journal/v30/n8/index.html) **fig.84**