

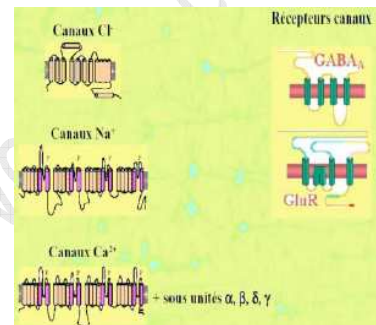


Inutile de le cacher : ce cours est celui des 3 qui coûte le plus cher au concours (même si les 2 autres sont pas à oublier) – Encore une fois il peut tout à fait ne pas être complet à 100% : une attention parfaite en cours est donc indispensable !

I – Diversité des canaux ioniques des membranes biologiques

- Superfamille des canaux clonés

- Morphologies proches pour les canaux Na^+ et Ca^{2+}
- Les fonctions des parties hydrophobes et hydrophiles sont différentes
- Il existe de nombreux récepteurs canaux et donc de nombreuses substances pouvant les activer (IP₃, glutamate, acide glutamique, etc.) : constitués d'une seule protéine en même temps pore et site récepteur du ligand qui l'active par sa fixation



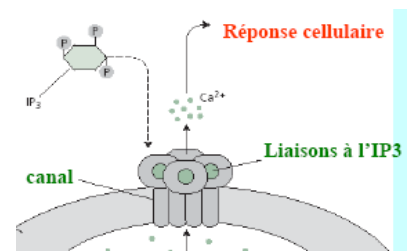
- Neurotransmetteurs

Agonistes	Récepteurs	Ions	Effets
ACh	nACh	cations	+
Glu	kainate	Ca^{2+} , Na^+	+
	AMPA	Ca^{2+} , Na^+	+
	NMDA	Ca^{2+} , Na^+	+
GABA	GABA _A	Cl^-	-
Glycine	Glycine	Cl^-	-

- Ach : acétylcholine
- Glu : glutamate
- GABA : acide-γ-amino-butyrique
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate

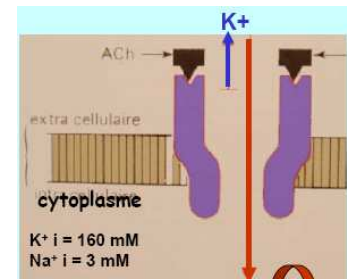
- Récepteur canal à l'IP₃

- L'IP₃ active des récepteurs-canaux Ca^{2+} spécifiques des membranes du réticulum
- L'IP₃ est synthétisé après l'activation de la phospholipase C de la membrane plasmique
- 4 sites de réception à l'IP₃
- Relargue le Ca^{2+} du RE ou des vésicules dans lesquelles le Ca^{2+} a été sur-concentré par les pompes ATPases
- Cela participe à la chaîne de transduction du signal (voir cours signalisation cellulaire)
- La finalité est une augmentation de la $[\text{Ca}^{2+}]$ cytosolique qui provoque de forts effets dans la cellule (voir cours précédents)



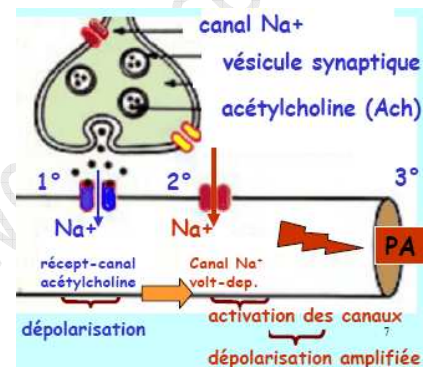
- Récepteur nicotinique à l'Ach

- o Permet le transport de cations (Na^+ et K^+)
- o Ces cations ont des gradients électrochimiques différents
- o Ce récepteur canal est hautement dépolarisant
- o En effet : peu de sorties de K^+ mais énormément de rentrées de Na^+



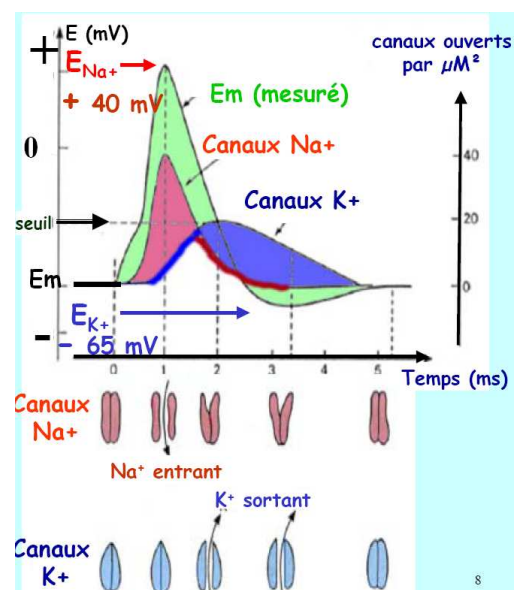
- Potentiel d'action (en 2 étapes)

- o Au niveau de la terminaison axonale, des vésicules libèrent l'Ach dans la fente synaptique
 - Il faut 2 Ach pour activer un canal
 - Cela provoque l'entrée de Na^+ dans la cellule
 - Et cela entraîne sa dépolarisation
- o Cependant c'est insuffisant pour déclencher le PA
- o Il y a en effet une amplification supplémentaire
 - Des canaux Na^+ dépendant du voltage s'ouvrent en effet après cette 1^{ère} dépolarisation
 - C'est donc la 1^{ère} dépolarisation qui permet la 2^{ème} qui va provoquer le PA



- Rôle des canaux K^+ dans la rectification retardée : déroulement de cette rectification

- o Les canaux Na^+ laissent rentrer de fortes quantités d'ions Na^+ ce qui dépolarise fortement la cellule : $E_m > 0$ jusqu'à atteindre E_{Na^+} c'est-à-dire +40 mV
- o Le potentiel de la membrane a tendance à rejoindre E_{Na^+} (+40 mV)
- o Cette forte dépolarisation va faire s'ouvrir avec retard les canaux K^+ de la rectification retardée : canaux de type Shaker
- o Du fait de leur ouverture il va y avoir d'importantes sorties de K^+ c'est-à-dire
- o Repolarisation de la cellule puis
- o Hyperpolarisation
- o Cela provoque la fermeture des canaux Na^+ voltage dépendant (ceux-ci ne s'ouvrent qu'avec une dépolarisation)
- o E_m atteint des valeurs plus basses que la normale allant jusqu'à -65 mV (elle tend à prendre la valeur de E_{K^+})
- o Puis les canaux Shaker se ferment à leur tour et E_m a repris une valeur normale
- o Les canaux Shaker mettent 2 ms à s'ouvrir
- o Le PA dure au total 5 ms





Tout n'est peut être pas complet pour cette année (l'an passé ça a été pris au dictaphone). Vous devez parfaitement comprendre le déroulement du PA (et l'apprendre évidemment). Ce sera même très utile pour le 2nd quad en physiologie notamment !

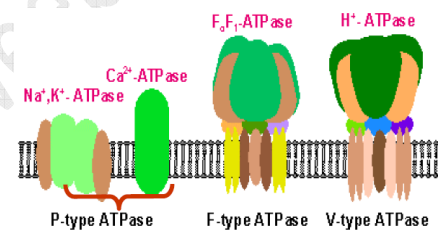
- Les transports actifs : l'ATP

- 2 liaisons P – P (c'est-à-dire phosphate – phosphate)
- Ce sont ces liaisons qui contiennent de l'énergie
- L'hydrolyse de la dernière liaison rapporte 30 à 40 kJ (Vu que comme tout le monde vous regardez le petit tableau sur votre paquet de céréales, ben vous comprenez que ça fait beaucoup de miel pops ^^)
- Cette forte énergie permet la translocation des ions (contre leur gradient)

- 3 types d'ATPases

- ATPases de type P : pompes à protons de la membrane plasmique des plantes

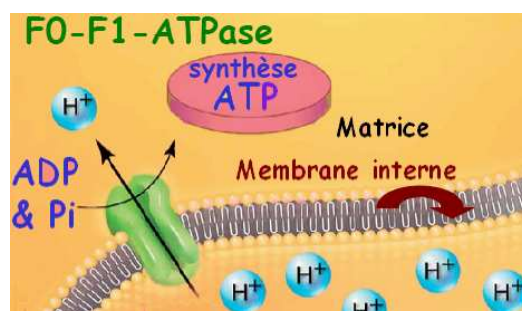
- On les trouve un peu partout
- Transportent les cations : K^+ , Na^+ , Ca^{2+} et H^+
- Modifient leur conformation suite à une phosphorylation
- Également appelées E1-E2 ATPases (elles n'ont pas 2 sous-unités !!!)



- ATPases de type F : F₀/F₁ ATPases
 - Elles n'hydrolysent pas mais synthétisent l'ATP
 - Ce sont des ATP synthases (dans les mitochondries)
 - 2 sous unités
 - F₀ : canal
 - F₁ : sous-unité catalytique
- ATPases de type V
 - Pompes à protons
 - ATP hydrolases comme les ATPases de type P
 - On les trouve dans le système vésiculaire interne par exemple

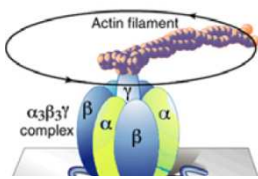
- La mitochondrie

- Système réticulé avec des vésicules
- La F₀/F₁ ATPase est située sur la membrane interne de la mitochondrie
- L'énergie provient d'un gradient de protons
- Au niveau de la matrice il y a de l'ADP et des phosphates inorganiques

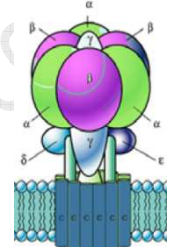


- Déroulement de la synthèse de l'ATP

- o Accumulation de H^+ dans l'espace inter-membranaire de la mitochondrie
- o Fort gradient de concentration de H^+ qui pousse ces H^+ à aller de l'espace inter-membranaire vers la matrice mitochondriale
- o Grâce à cette énergie il y a transformation d' $ADP + P_i \rightarrow ATP$
- o F_0 est le canal dans lequel les protons passent pour rejoindre la matrice
- o F_1 est la sous-unité catalytique qui utilise leur force pour faire de l'ATP
- o *En somme c'est le principe du moulin à eau : la force du courant permet de moulin le grain : ici c'est exactement le même principe avec un courant de proton (eau) et de l'ATP (farine) à faire !*
- o Cette synthèse se fait grâce à un mouvement de rotation de la partie catalytique (F_1)



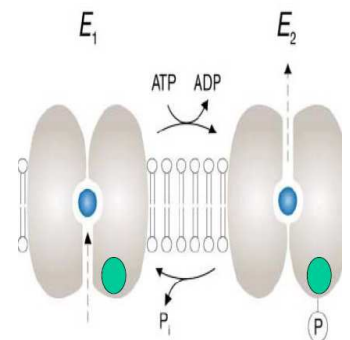
- Elle pivote sur elle-même
- Elle a pour axe une sous-unité γ
- La tête catalytique est formée de plusieurs sous-unités (3 α et 3 β , 1 δ , etc.)



- o La partie catalytique pivote sur elle-même sur un filament d'actine
- o Cette conformation permet d'utiliser l'énergie du gradient pour faire tourner la sous-unité catalytique et de là avoir la force nécessaire à la synthèse d'ATP

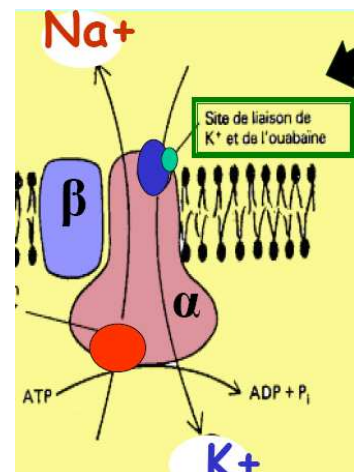
- Les E1-E2 ATPases (ATPases de type P)

- o Il s'agit notamment de la Na/K ATPase (présente seulement sur la membrane plasmique)
- o E1 et E2 ne sont pas des sous-unités mais des conformations différentes en fonction de l'hydrolyse de l'ATP
- o E1 est l'état non phosphorylé
- o E2 est l'état phosphorylé
- o Le cycle de l'ATPase est détaillé page 6



- La Na/K ATPase

- o Gradient électronique inversé du Na^+ et du K^+
- o Le Na^+ est éjecté vers le milieu extérieur
- o Le K^+ entre dans le cytoplasme
- o C'est la sous-unité α qui assure le transport
- o β est nécessaire mais ne participe pas à la régulation !
- o La Ouabaine est un glycoside cardiaque qui peut bloquer la pompe Na/K
- o Se fixe à l'extérieur à la place du K^+
- o Comme le transport du Na^+ est dépendant de celui du K^+ , si K^+ est bloqué toute la pompe est bloquée !

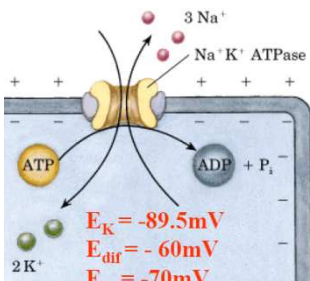
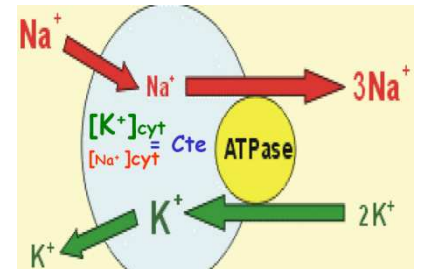




Un vieux débat perdue : la ouabaine se fixe-t-elle pile sur le site du K^+ ou à côté ? Mystère mais le prof a jamais été demandé des trucs aussi pointilleux au concours ;-)

- Homéostasie du Na^+ et du K^+

- o S'il n'y avait que des canaux ioniques on atteindrait les mêmes concentrations à l'intérieur qu'à l'extérieur
- o S'il n'y avait que des pompes il n'y aurait plus de K^+ dans le milieu extérieur et plus de Na^+ dans le cytoplasme
- o Les 2 systèmes agissent donc en même temps afin de maintenir les concentrations constantes
- o Les flux actifs entretiennent les flux passifs



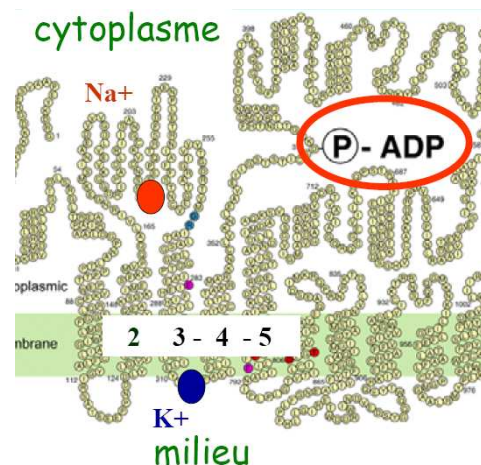
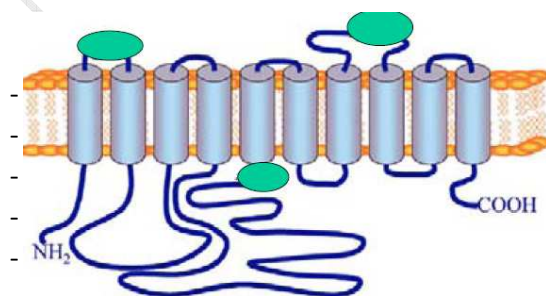
- La pompe Na/K ATPase

- o Hyperpolarisante et électrogène : fait entrer 2 K^+ et sortir 3 Na^+
- o Il y a donc une différence de 10 mV entre E_m et E_{dif}
- o Cette différence provient de l'intégration pour E_{dif} du transport

actif et passif

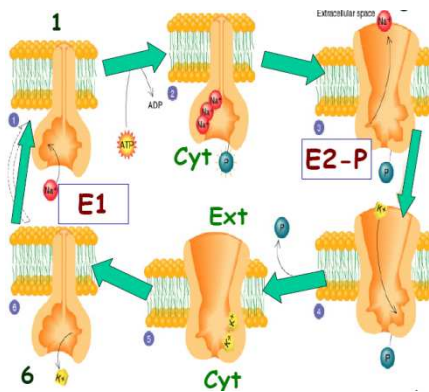
- Sous-unité α de la Na/K ATPase

- o 10 segments hydrophobes (hélices α)
- o Ces segments sont modifiables au niveau du cytoplasme ou du milieu extérieur par diverses substances
- o Entre les segments 2 et 5
 - Côté cytoplasmique : fixation des 3 Na^+
 - Côté extérieur, site de reconnaissance du K^+ (et site de fixation de la ouabaine)
 - Côté cytoplasme : il y a également des sites de phosphorylation
- o La zone de sélectivité du Na^+ est éloignée de celle du K^+ et le tout est éloigné des sites de phosphorylation



- Cycle de l'ATPase

- Il s'agit d'une succession de cycles entre E1 et E2, exemple de la Na/K ATPase

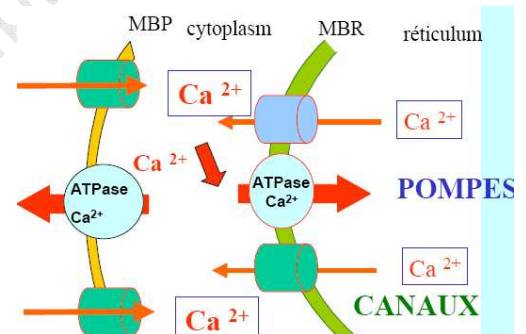


- 1 – E1 : porte canal cytoplasmique ouverte, Na^+ peut se fixer
- 2 – 3 Na^+ sont fixés, hydrolyse de l'ATP \rightarrow E2P
- 3 – Ouverture du canal du côté extérieur, la protéine perd son affinité pour le Na^+ ce qui le libère dans le milieu extérieur
- 4 – La protéine a désormais une forte affinité pour le K^+
- 5 – Fixation de 2 K^+ , puis hydrolyse de l'ATP (déphosphorylation) \rightarrow E1 : il n'y a plus d'affinité pour le K^+ , ce qui le libère dans le cytoplasme
- 6 – De ce fait l'affinité pour le Na^+ réapparaît : la pompe est prête pour un nouveau cycle

C'est une protéine allostérique : modification de sa conformation lors d'une phosphorylation ou d'une déphosphorylation avec changement d'affinité pour le substrat

- Les pompes à calcium

- Elles sont situées sur la membrane plasmique ou encore sur des membranes vésicales
- Rappel : rôle important du calcium dans la signalisation cellulaire
- Les oscillations calciques vont selon leur forme entraîner des réponses variées
- Transport actif : sortie du Ca^{2+} du cytoplasme
- Transport passif : entrée du Ca^{2+} dans le cytoplasme
- Le but est de maintenir la concentration constante

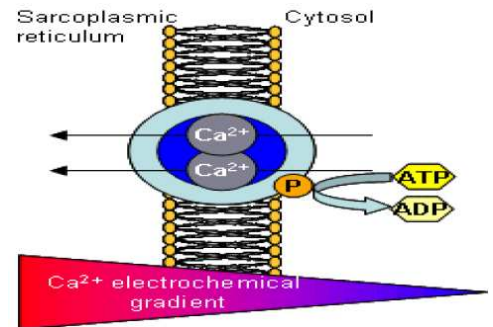


- Une grande famille multigénique

- Entre les segments 3 et 4 : site de liaison au Ca^{2+} dans le cytoplasme
- Sites de fixation du Ca^{2+} : M4 – M6 et M8
- Codée par une famille de 4 gènes : PMCA 1 à PMCA 4
- Pompe Ca^{2+} dépendante, et donc dépendant de la calmoduline (apportant 4 Ca^{2+})
- Une calcium ATPase fait 125 à 140 kDa
- La séquence comporte environ 1200 acides aminés et 10 segments transmembranaires
- 10 à 100 ions Ca^{2+} transitent / seconde via cette pompe
- Les Ca^{2+} ATPases sont des E1-E2 ATPases
- Si la concentration en Ca^{2+} cytosolique est faible, la calmoduline ne le fixe pas, ce qui rend la Ca^{2+} ATPase inactive : domaine d'auto-inhibition sur le segment 5 (évite un vidage total du Ca^{2+} du cytoplasme)

- Une pompe Ca^{2+} particulière : la SERCA

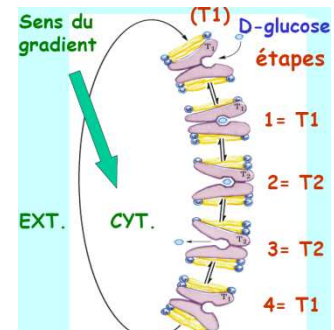
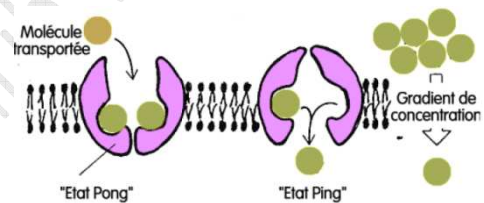
- o E1/E2 ATP ase également
- o Calmoduline dépendante
- o 110 kDa et environ 994 à 1043 acides aminés
- o 2 Ca^{2+} transportés dans le RS (Réticulum Sarcoplasmique) pour 1 ATP hydrolysé
- o En tant qu'E1-E2 ATPase elle modifie sa conformation et de ce fait son affinité pour le Ca^{2+} (fixation du Ca^{2+} sur M4 – M5 – M6 et M8)
- o Inhibées par la thapsigargin (ombellifère) → provoque une augmentation de la $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosolique}}$
- o NB : il existe des pompes Ca^{2+} non calmoduline dépendantes



Tous ces chiffres, ces poids sont effectivement durs à apprendre, mais c'est indispensable, dans ce cours tout doit être su par cœur jusqu'à ce point (la suite est plus à comprendre)

- Transports passifs facilités

- o 2 états : PING et PONG
- o Modification de conformation et d'affinité dans le sens du gradient
- o Il s'agit ici d'un uniport
- o L'exemple du glucose : uniport
- o La protéine peut être en T1 ou en T2 (ouvert côté cytoplasmique)
- o Le passage de T1 à T2 baisse l'affinité de la protéine pour le glucose
- o Puis le passage de T2 à T1 rend à nouveau la protéine affine pour le glucose

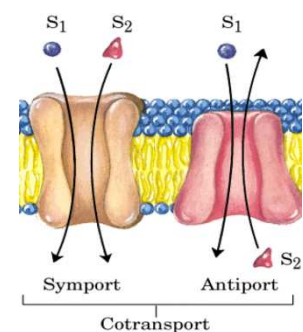


- Échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

- o Antiport
- o Sortie de 1 Ca^{2+} et entrée de 3 Na^+
- o Cette sortie de Ca^{2+} contre son gradient est permise par NRS (pompe Na/K ATPase) : c'est donc un transport actif secondaire

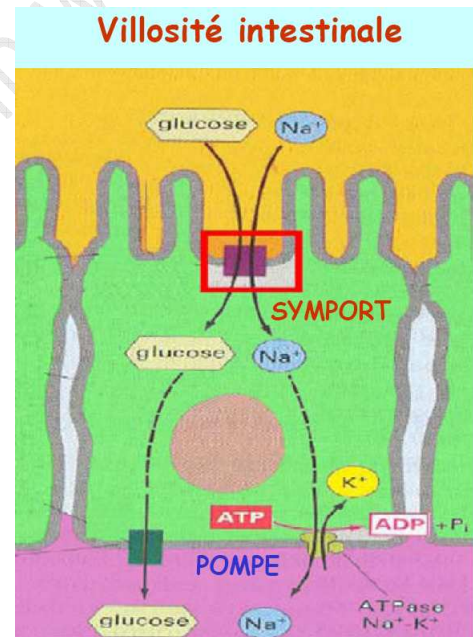
- Transports actifs secondaires = transports couplés

- o Les ions privilégiés : Na^+ pour les cellules animales et H^+ pour les cellules végétales



Exemple : le symport Na⁺/ Glucose

- 2 espèces transportées : se fixent en même temps et provoquent un changement de conformation et donc d'affinité
- Na⁺ rentre : dans le sens de son gradient de concentration
- Le Glucose lui rentre dans le sens contraire de son gradient
- L'énergie vient du transport du Na⁺ : celui-ci est surconcentré à l'extérieur de la cellule par une Na/K ATPase ce qui augmente la force du gradient de concentration
- Le Na⁺ ne peut rentrer sans le glucose : c'est un symport les deux substances sont donc dépendantes
- Cas des cellules intestinales
 - La lumière intestinale est bordée de villosités
 - Il y a de nombreux symports qui permettent de faire passer les éléments de la lumière intestinale vers les entérocytes puis vers le sang
 - Le symport est côté apical entre la lumière intestinale et l'entérocyte
- Déroulement du transport du glucose
 - Un symport fait rentrer Na⁺ et le glucose dans l'entérocyte : le Na⁺ fournissant la force de son gradient pour faire rentrer le glucose contre le sien
 - L'entérocyte ne doit surtout pas avoir trop de Na⁺
 - L'entérocyte ne doit pas garder le glucose
 - Vu que le glucose est surconcentré dans l'entérocyte par rapport au sang, un simple uniport (transport facilité) suffit largement pour faire passer le glucose dans la circulation sanguine
 - La Na/K ATPase se charge alors d'expulser le trop-plein de Na⁺
 - On a donc le glucose qui sort passivement et le Na⁺ activement : c'est un transport actif secondaire
 - Si la pompe est bloquée, le symport l'est également ! (par ouabaine, ou encore cyanure)



- *La partie transports couplés est surtout à comprendre ! J'espère que ces cours tapés vous aideront à mieux suivre en amphi. Bon courage pour l'apprentissage !*

- *En cas de questions, utilisez le formulaire sur le site en précisant pour qui vous les destinez :*

- Valérie : cours n^{os} 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 13 – 14 – 15 – 19 – 20
- Cédric : cours n^{os} 6 – 7 – 8 – 9 – 10 – 11 – 12 – 16 – 17 – 18
- Un très grand merci à Nicolas pour ses relectures attentives !

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursp1bichat-larib.weebly.com>