

UE2 : La cellule et les tissus

BIOLOGIE CELLULAIRE

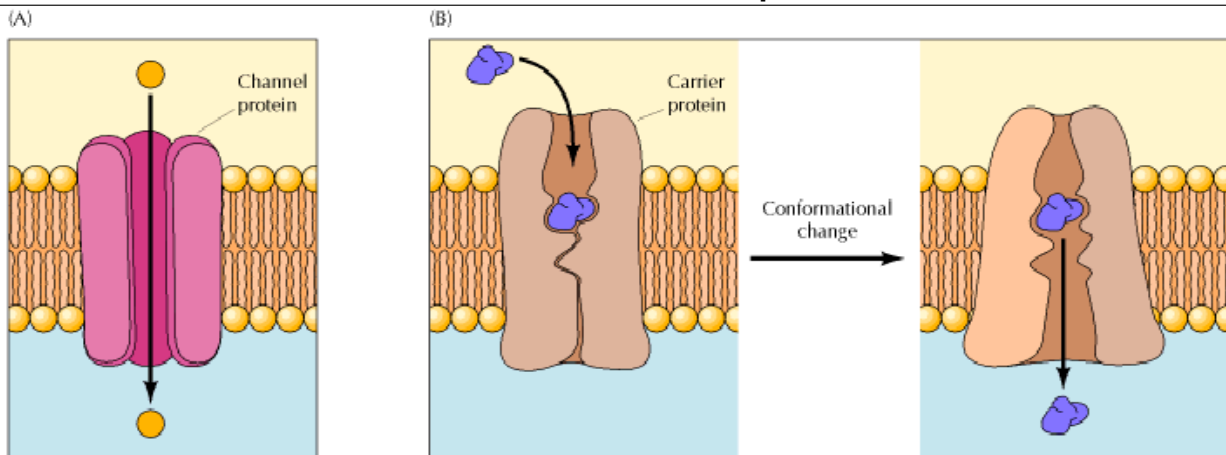
PERMEABILITE MEMBRANAIRE

et

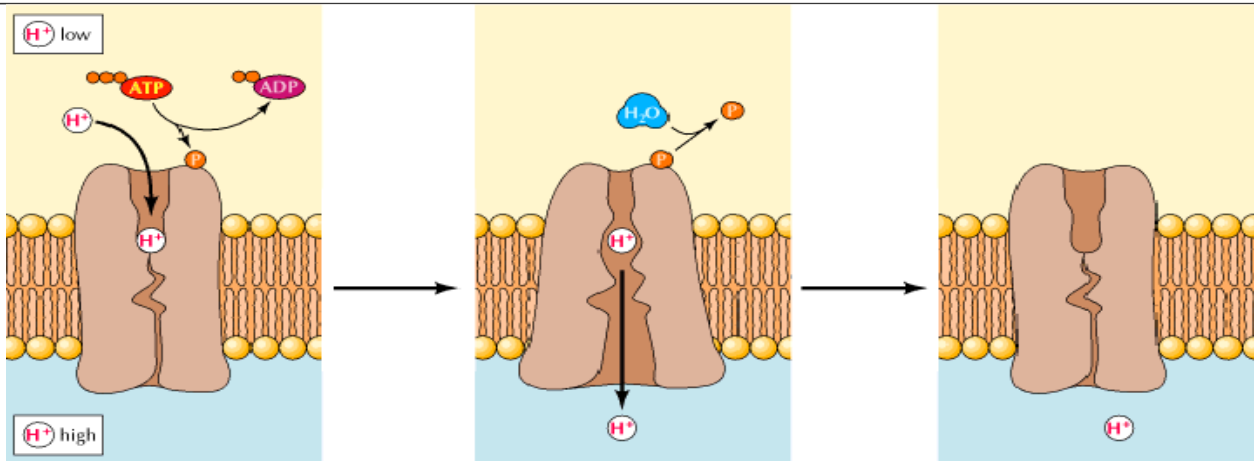
TRANSPORTS MOLECULAIRES

TRANSMEMBRANAIRES

La perméabilité dépend à la fois de la double couche des lipides et de protéines transmembranaires spécialisées



Protéines (A) et (B) intervenant dans les transports passifs = DIFFUSION FACILITEE



Pompe (à protons) intervenant dans le TRANSPORT ACTIF de H^+ avec consommation d'ATP

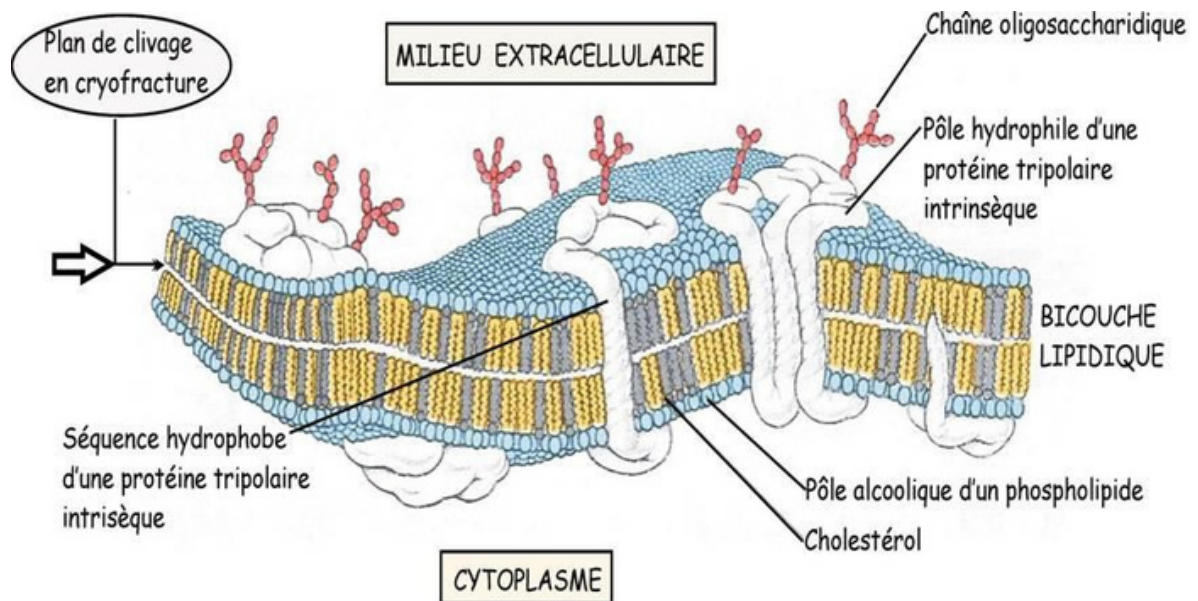
Le texte ci-après illustre les éléments exposés lors du cours et accessibles par le diaporama déposé sur la plateforme Moodle. Il peut comprendre quelques informations qui développent l'exposé oral et qui aident à la compréhension des éléments exposés dans le seul diaporama. Les notions les plus importantes sont présentées en cours mais des informations nécessaires à sa compréhension peuvent être exposées dans le corps du texte.

INTRODUCTION	3
I. LA MP EST UNE « BARRIERE » PERMEABLE	3
A. LA DOUBLE COUCHE DE PHOSPHOLIPIDES (PL) : UNE « FRONTIERE » HYDROPHOBE	
✓	4
B. LA « DIFFUSION SIMPLE » A TRAVERS LA DOUBLE COUCHE DE PL	4
C. LA MP EST PERMEABLE : UNE PERMEABILITE SELECTIVE ET CONTROLEE	5
II. PASSAGE VIA UNE PROTEINE DE TRANSPORT OU UN CANAL	6
A. LES PROTEINES DE TRANSPORT	6
✓ <i>Les transporteurs uniport ou multiport</i>	6
✓	6
✓ <i>Transport passif ou actif</i>	6
B. TRANSPORT PASSIF OU DIFFUSION FACILITEE	6
✓ <i>La diffusion facilitée par protéine de transport passive</i>	7
✓ <i>Les canaux ioniques</i>	8
C. TRANSPORT ACTIF PRIMAIRE : PROTEINES DE TRANSPORT ACTIVES OU « POMPES »	9
✓ <i>La pompe ATPasique à Ca^{++} du réticulum endoplasmique des cellules musculaires</i>	10
✓ <i>La pompe ATPasique Na^+/K^+ de la membrane plasmique</i>	10
D. TRANSPORTS ACTIFS SECONDAIRES	11
✓ <i>Définition</i>	12
✓ <i>Co-transporteur symport glucose/Na^+ et absorption intestinale du glucose</i>	12
✓ <i>Autres co-transporteurs symports à Na^+</i>	13
✓ <i>Co-transporteurs et régulation du pH intracytosolique</i>	13
III. COORDINATION DES DIFFERENTES PROTEINES DE TRANSPORT : EXEMPLE DE L'ABSORPTION ALIMENTAIRE DU GLUCOSE	14
A. POLARISATION FONCTIONNELLE	14
✓ <i>Les co-transporteurs actifs secondaires symports « glucose/Na^+ »</i>	14
✓ <i>Les transporteurs passifs « GLUT »</i>	14
✓ <i>Les ATPases Na^+/K^+</i>	14
B. FONCTIONNEMENT « COORDONNE » DES TRANSPORTEURS A GLUCOSE	15
IV. Q.C.M. D'ENTRAINEMENT	17
V. OBJECTIFS ET POINTS CLES DE LA SEQUENCE	17

INTRODUCTION

Les membranes ont toutes **une même infrastructure : une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines**. Chacun de ces deux constituants (lipides et protéines) rend compte de propriétés de la membrane plasmique (MP) et participe à ses fonctions.

Une des principales propriétés de la MP est sa perméabilité.



I. LA MP EST UNE « BARRIERE » PERMEABLE

La MP assure l'indépendance des cellules vis-à-vis du milieu extracellulaire. Elle doit permettre notamment de maintenir les différences de composition biochimique entre le cytosol (intracellulaire) et le milieu extracellulaire environnant. Elle est donc nécessairement étanche.

A. La double couche de phospholipides (PL) : une « frontière » hydrophobe

Du fait de son caractère hydrophobe, la double couche de PL constitue une frontière hydrophobe entre deux milieux hydrosodés : le cytosol et milieu extracellulaire. La MP présente ainsi un certain degré d'imperméabilité; les PL « s'opposant » au passage des molécules hydrophiles.

La double couche de PL constitue une « frontière hydrophobe » qui délimite la cellule.

Il existe un « déséquilibre ionique » de part et d'autre de la MP

La MP peut ainsi jouer un rôle de « contenant étanche » limitant un espace clos, isolé de l'extérieur dans lequel une individualité biologique s'est mise en place avec une composition différente de celle de l'environnement. Cela est notamment observé lorsqu'on mesure les concentrations ioniques. Il existe une différence de répartition des ions de part et d'autre de la MP. Les cellules eucaryotes peuvent donc maintenir des concentrations ioniques intracellulaires différentes des concentrations extracellulaires.

IONS Cations	Concentration intracell. (mM)	Concentration extracell. (mM)
Na^+	5-15	145 (x 15)
K^+	140 (x 30)	5
Ca^{++}	10^{-7}	1-2* (x 10^6)
Anions		
Cl^-	5-15	110 (x 10)
Anions «fixés»	élevée	0

Ces observations témoignent du caractère imperméable de la MP à ces ions.

La MP permet de maintenir un déséquilibre ionique de part et d'autre de la MP mais comment est-il créé ?

La perméabilité de la MP est donc sélective (les

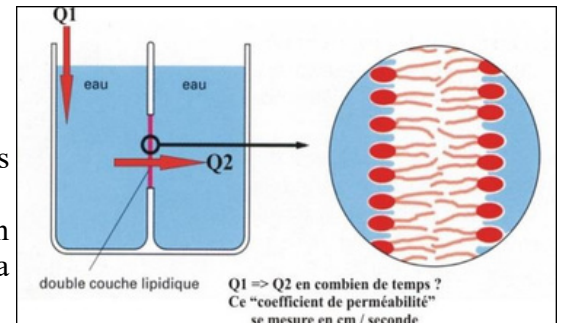
*La concentration de Ca^{++} ne concerne que les ions « libres » dans le cytosol. Il y a, une quantité importante de Ca^{++} dans nos cellules, mais il est stocké dans le réticulum endoplasmique.

B. La « DIFFUSION SIMPLE » à travers la double couche de PL

Le dispositif expérimental ci-dessous permet d'analyser le passage de molécules à travers une double couche artificielle de PL (sans protéines).

Celles-ci DIFFUSENT :

- dans le sens de leur gradient de concentration (différence de concentration entre les deux zones),
- avec une vitesse (cp : coefficient de partage) qui dépend :
 - de la taille de la molécule (la vitesse quand la taille),
 - de sa solubilité relative par rapport à l'eau et aux acides gras (hydrophilie / hydrophobie)
 - pour les molécules non chargées, de l'écart de concentration (importance du gradient de concentration) entre deux zones (la vitesse lorsque l'écart)



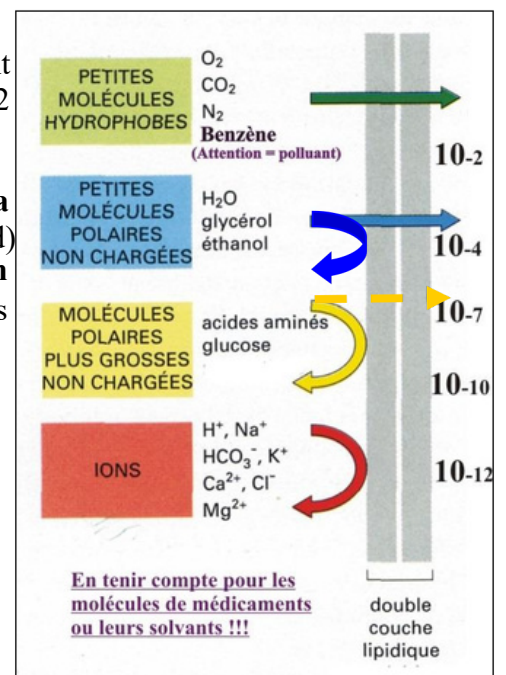
On parle de DIFFUSION SIMPLE. Elle se fait spontanément c'est-à-dire sans consommation d'énergie et sans protéine de transport.

- La diffusion simple est très élevée pour les petites molécules hydrophobes non chargées, NO , O_2 , CO_2 qui se dissolvent facilement dans la bicouche lipidique. La diffusion rapide de l' O_2 et du CO_2 est un paramètre essentiel dans la respiration cellulaire.

• L'eau, insoluble dans les acides gras, diffuse à travers la bicouche lipidique. Cela s'explique par sa très petite taille (18 d) et sa neutralité électrique. Les petites molécules polaires non chargées diffusent d'autant moins facilement que leur taille est plus grande.

- Les grosses molécules polaires non chargées (taille supérieure à 100 d) comme le glucose (180 d) diffusent trop lentement pour satisfaire aux besoins de la cellule.

• Il y a une quasi-imperméabilité de la bicouche lipidique aux ions et aux molécules chargées, quelle que soit leur taille. Cela explique pourquoi, la MP maintient des gradients électrochimiques élevés pour la plupart des ions.

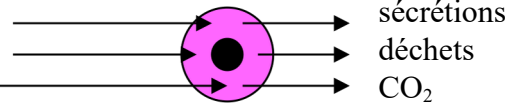


C. La MP est perméable : une perméabilité sélective et contrôlée

Pour assurer l'indépendance des cellules, la MP doit être étanche mais **elle doit aussi être perméable** et permettre des échanges indispensables à la survie cellulaire.

Doivent en effet pouvoir entrer dans la cellule, depuis le milieu extracellulaire :

- les précurseurs de synthèse pour l'anabolisme,
- les précurseurs d'énergie pour le catabolisme,
- l'oxygène pour la respiration.



Doivent pouvoir sortir de la cellule, vers le milieu extracellulaire :

- les molécules à éliminer (déchets métaboliques et CO_2),
- les molécules à exporter pour le profit de la communauté cellulaire (sécrétions).

La MP est perméable mais cette perméabilité est contrôlée ou sélective pour permettre à la cellule d'ajuster et de maintenir sa composition interne.

La perméabilité membranaire doit répondre aux besoins de la cellule

En fonction de la nature et de la fonction du type cellulaire, **adaptable** molécule. Le passage à travers la MP d'une molécule peut être **facilité** selon que cette molécule est très utile (glucose, acides aminés) ou moins utile pour la cellule et éventuellement « interdit » si la molécule est toxique.

La perméabilité dépend de trois paramètres

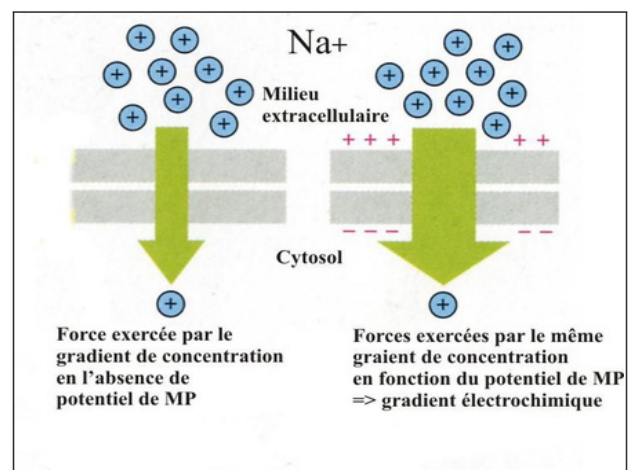
- **la surface de la MP** (intérêt +++ des microvillosités de l'entérocyte), **sa porosité** (dépend de la concentration relative des lipides et des protéines).
- le type de molécules qui traversent la MP. Leur degré de solubilité dans l'eau ou dans les lipides, **leur taille** et **leur nature chimique**.
- **La « pression de filtration »**

- Pour les **molécules non chargées**, c'est le **gradient de concentration** (concentration relative des molécules de part et d'autre de la MP) qui constitue est le moteur essentiel des transferts transmembranaires.

Pour les **molécules chargées ou les ions**, le passage transmembranaire dépend aussi de la charge de la molécule qui traverse la MP.

Une force électrique additionnelle entre en jeu. Cette force tend à accélérer l'entrée des molécules/ions chargés positivement et à freiner celle des molécules/ions chargés négativement.

La résultante du gradient de concentration et de la force électrique constitue le **gradient électrochimique**, moteur de la filtration transmembranaire des molécules/ions chargés.

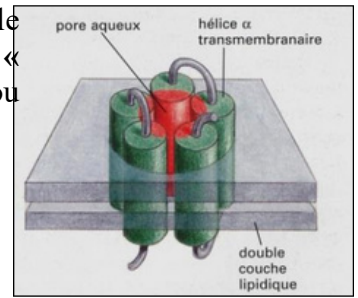


Les limites de la diffusion simple

Pour le bon déroulement du métabolisme cellulaire, la diffusion simple est insuffisante. En effet, les ions et les précurseurs essentiels (oses, AA, nucléotides, métabolites) indispensables à un fonctionnement cellulaire normal, ne passent que trop lentement à travers la bicouche lipidique et donc en quantité insuffisante pour assurer la survie cellulaire. De plus les « déchets moléculaires » ne peuvent pas être éliminés.

II. PASSAGE VIA UNE PROTEINE DE TRANSPORT OU UN CANAL

La solution biologique aux limites de la diffusion simple est de faciliter le passage des molécules à travers la bicouche de lipides grâce à des « **passages hydrophiles** » **protéiques**: canaux et protéines de transport ou transporteurs.

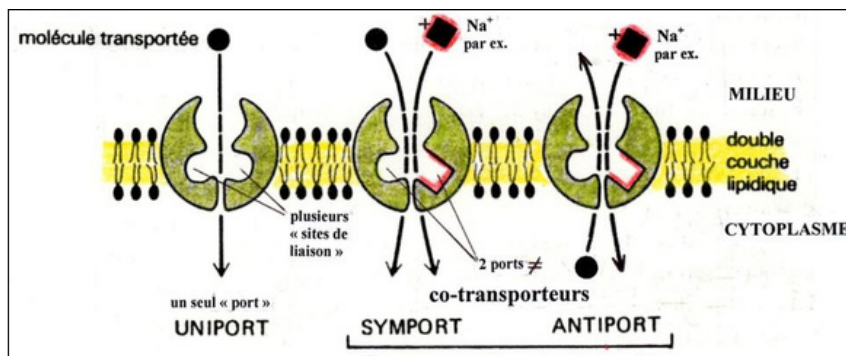


A. Les protéines de transport

On distingue :

✓ Les transporteurs uniport ou multiport

✓ Ils se distinguent par leur capacité à transporter un ou plusieurs **types** de molécules **différentes**



• Les transporteurs « uniports »

Ils transportent **un seul type de molécule ou d'ion** d'un côté à l'autre de la MP et ne comportent qu'un seul type de **site de liaison spécifique** « port » pour la molécule à transporter.

Ces sites de liaison peuvent être en plusieurs exemplaires augmentant ainsi l'efficacité du transport

• Co-transporteurs « multiports » : symport / antiport

Ils transportent plusieurs molécules ou ions différents grâce à **plusieurs types de ports différents** (le plus souvent en plusieurs exemplaires). Les différentes molécules ou ions peuvent être transportés dans le même sens (**co-transporteur symport**) ou dans le sens opposés (**co-transporteur antiport**). Elles sont notamment impliquées dans le transport **actif secondaire**.

✓

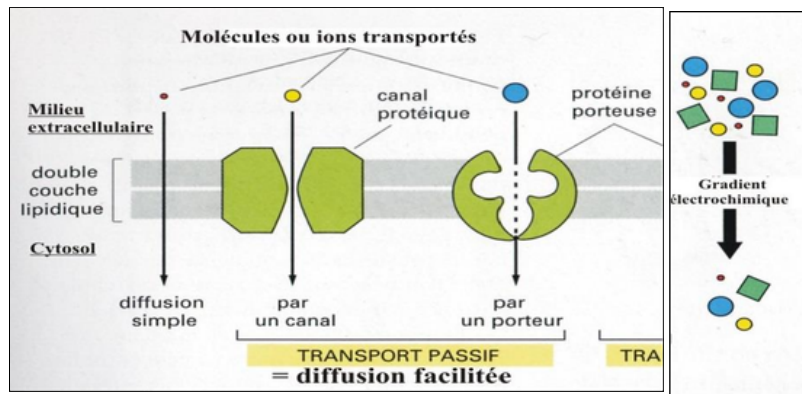
Transport passif ou actif

Ils se distinguent selon leur capacité ou non à fournir et à consommer l'énergie nécessaire au transport.

B. TRANSPORT PASSIF ou diffusion facilitée

La première solution biologique, énergétiquement économique pour la cellule, est d'utiliser la « tendance naturelle » des molécules ou des ions à entrer ou à sortir de la cellule mais de faciliter leur passage à travers la bicouche de lipides grâce :

- à un **complexe protéique** organisé en **canal** pour le passage des **ions** (canal ionique),
- à une « protéine de transport » c'est-à-dire une **protéine transmembranaire multipass** pour les grosses molécules non chargées qui traversent la bicouche lipidique trop lentement.



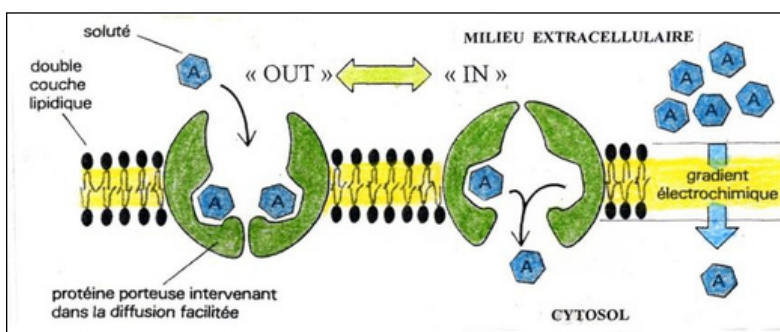
Le transport se fait dans le **sens du gradient de concentration ou du gradient électrochimique** des molécules transportées. Il s'agit d'une **accélération de la diffusion simple**. On parle de diffusion facilitée ou de **TRANSPORT PASSIF**.

✓ La diffusion facilitée par protéine de transport passive

a) Mode de fonctionnement

Une protéine facilite la tendance naturelle d'une molécule à passer à travers la double couche de lipide **dans le sens de son gradient de concentration**. Elle agit par un changement de conformation aléatoire, spontané et totalement réversible, indépendant de tout phénomène chimique ou électrique.

- Le transfert s'effectue grâce à des fixations transitoires des molécules à transporter au niveau de **sites de liaison spécifiques** de faible affinité pour la molécule à transporter.



- Lorsque les sites de liaison pour la molécule A sont exposés vers le milieu extracellulaire, les molécules se fixent en nombre.

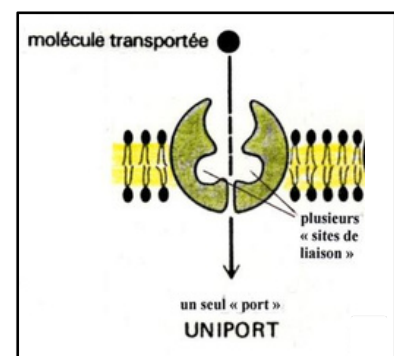
- Quand ces sites de liaison sont exposés vers le cytosol, les molécules A sont libérées dans la cellule où elles sont plus faiblement concentrées.

b) Caractéristiques du transport passif

- Il se fait dans le sens **du gradient de concentration** de la molécule à transporter et donc **sans aucune consommation d'énergie (ATP)**.

- Ces transporteurs fonctionnent sur le mode **uniport, pluri-moléculaire** (plusieurs molécules transportées au niveau de plusieurs sites de liaison).

- En adaptant le **nombre et le type de protéines** de transport à la surface membranaire, **la cellule adapte sa perméabilité à ses besoins**. Le passage transmembranaire d'une molécule vers la cellule peut ainsi être très facilité (molécule très utile : glucose, AA) ou « interdit » (molécule toxique).



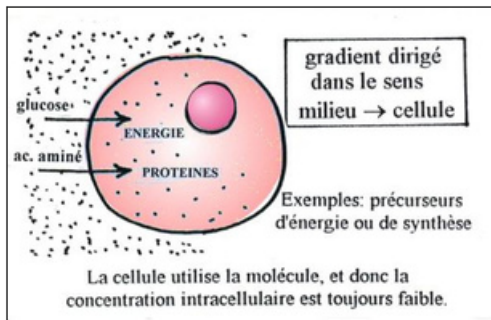
c) Exemple : les transporteurs passifs du glucose (GLUT : glucose transporters)

• Les GLUT sont présents sur toutes les MP de tous les cellules. Les transporteurs de glucose n'est pas reconnu au niveau des sites de liaison.

Ils fonctionnent dans le sens du gradient de concentration du glucose. Ils ne consomment aucune énergie (pas d'activité ATPasique associée). Ils ne font qu'augmenter la vitesse de la diffusion simple du glucose insuffisamment rapide du fait de la taille des molécules de glucose (180 d).

Cette situation de transport favorable pour la cellule car peu coûteux sur le plan énergétique se présente souvent car le gradient de concentration des molécules dépend du métabolisme cellulaire.

• Le taux de glucose dans le sang (glycémie : concentration extracellulaire) est stable (autour de 1g/l). Il est contrôlé par le pancréas. La glycémie est supérieure à la concentration en glucose intracellulaire..



• Ce gradient permet aux GLUT de faire **entrer du glucose dans toutes les cellules**

• Dans la cellule, le glucose est soit consommé immédiatement par la glycolyse, soit stocké sous forme de glycogène, contribuant ainsi à maintenir une concentration intracellulaire basse.

• Le gradient de concentration du glucose est ainsi en permanence favorable à l'entrée de glucose dans les cellules.

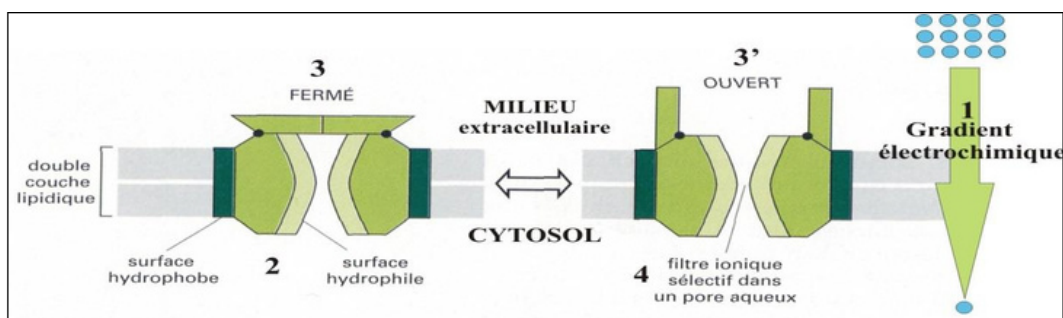
• En cas d'hypoglycémie (glycémie diminuée), le sens du gradient de glucose s'inverse et le sens du transport s'inverse mais il se fait **toujours dans le sens du gradient du glucose**. Le glucagon (hormone sécrétée par le pancréas) se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques (sur les cellules hépatiques notamment) et stimule la dégradation du glycogène en glucose, entraînant une élévation de la concentration cytosolique (intracellulaire) du glucose. **Les GLUT laissent alors sortir le glucose** vers le sang permettant la restauration d'une glycémie normale.

• A l'inverse, en cas d'hyperglycémie, la liaison de l'insuline sécrétée par le pancréas sur des récepteurs spécifiques entraîne une augmentation du nombre des GLUT favorisant l'entrée de glucose dans les cellules et permet de faire baisser la glycémie. L'insuline est l'hormone « manquante » dans le diabète, ce qui explique l'hyperglycémie observée.

• Ce « système de régulation du nombre de récepteurs » est un des moyens dont dispose la cellule pour adapter l'entrée du glucose à ses besoins.

✓ Les canaux ioniques

a) Mode de fonctionnement



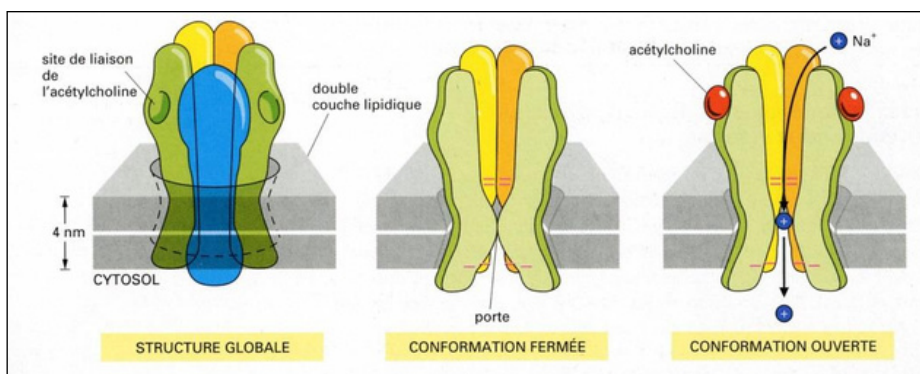
Complexes formés de protéines organisées de façon à créer un canal hydrophile permettant le passage des ions à travers la double couche lipidique imperméable à ces ions à cause de leurs charges.

Ces protéines « canal » permettent uniquement le passage d'ions (à la différence des co-transporteurs), d'où leur nom de « **canaux ioniques** » et les différents ions, Na^+ , K^+ ... passent **toujours dans le sens de leur gradient électrochimique**. Il s'agit bien de transport passif ou diffusion facilitée.

Le canal ionique comporte le plus souvent un dispositif de fermeture/ouverture qui limite son temps de fonctionnement. Il est en général fermé et son ouverture est déclenchée par divers mécanismes. L'ouverture des canaux ioniques représente une réponse pratiquement immédiate à divers facteurs extra ou intracellulaires. Elle est extrêmement rapide et de très courte durée.

L'existence de ces dispositifs à ouverture très brève est indispensable pour que soient maintenus les gradients ioniques transmembranaires. Si les canaux étaient « ouverts » en permanence, les systèmes responsables du maintien de ces gradients ne pourraient pas compenser les « fuites d'ions ».

b) Exemple d'un canal à Na^+ : complexe constitué par cinq sous unités protéiques.



Son ouverture est déclenchée par la fixation de 2 molécules d'acétylcholine sur 2 sites de liaison spécifique.

Il n'y a en revanche pas de site de liaison spécifique pour le Na^+ .

c) Propriétés essentielles des canaux ioniques

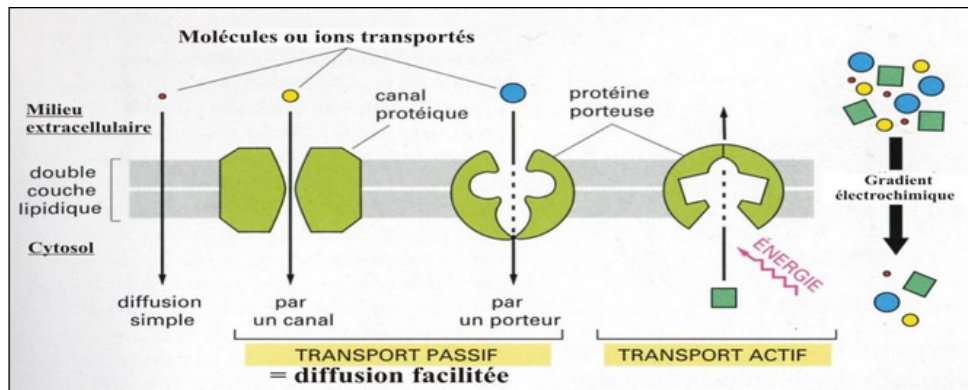
- Ils permettent une diffusion facilitée
- La vitesse de passage des ions est très élevée, de l'ordre de 10^6 ions/s, 1000 fois supérieure à la vitesse du transport facilité par des protéines porteuses. Les canaux ioniques permettent de très importants échanges ioniques, notamment lorsqu'ils doivent être très rapides comme pour les cellules électriquement excitables.
- Ils sont très sélectifs. Un type de canal permet le passage de certains ions alors que les autres sont arrêtés. La sélectivité est liée à la reconnaissance de l'ion. Seuls les ions ayant une taille et une charge électrique appropriées peuvent passer en point rétréci du canal.

Il n'existe pas de site de liaison spécifique pour les ions dans les canaux ioniques, contrairement aux protéines porteuses ou aux co-transporteurs ioniques (Cf infra).

C. TRANSPORT ACTIF PRIMAIRE : protéines de transport actives ou « POMPES »

Ces transporteurs sont mis en action pour transporter des molécules ou des ions nécessaires à la cellule **contre leur gradient de concentration/électrochimique**. Dans ce cas, ils travaillent à contre-courant du gradient. On parle de « **pompes** »

C'est une solution « coûteuse » pour la cellule sur le plan énergétique. Les pompes sont donc toujours **couplées à une source d'énergie**, en général **une ATPase**. C'est l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP en ADP qui permet à la pompe de « travailler à contre-courant ». On parle de « **TRANSPORT ACTIF** ». En absence d'ATP ou de capacité de la cellule à l'hydrolyser, l'activité des pompes est interrompue entraînant la mort cellulaire.



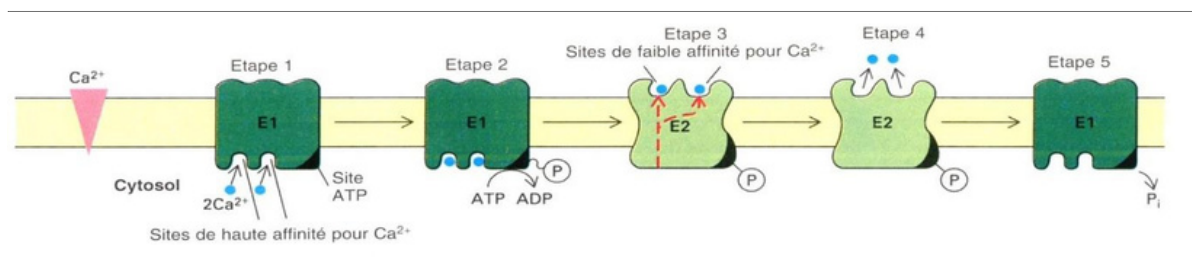
✓ La pompe ATPasique à Ca^{++} du réticulum endoplasmique des cellules musculaires

L'analyse comparative des concentrations calciques cytosolique et extracellulaire montre que la concentration en Ca^{++} libre dans le cytosol est en moyenne plus **d'un million de fois plus faible** que celle du milieu extracellulaire. Dans la cellule musculaire, c'est le très important réseau du réticulum sarcoplasmique (RS) équivalent du RE qui constitue le **réservoir intracellulaire de Ca^{++}** .

- Lors de la **contraction musculaire**, un potentiel d'action dépolarise la MP de la cellule musculaire et provoque la libération brutale du Ca^{++} du RS vers le cytosol. C'est l'**inondation calcique du cytosol**. La libération du Ca^{++} se fait dans le sens de son gradient électrochimique via des canaux calciques (**diffusion facilitée**).

- Secondairement, le **relâchement musculaire** et la restauration de la capacité de contraction de la cellule musculaire dépendent de la restauration du gradient du Ca^{++} grâce à des **ATPases à Ca^{++}** qui « pompent » les ions Ca^{++} **contre leur gradient électrochimique**, du cytosol où ils ont été libérés vers la cavité du RS site de stockage.

L'ATPase à Ca^{++} est une pompe uniport qui possède 2 sites de liaison pour le Ca^{++} . Elle fonctionne suivant un **cycle de phosphorylation-déphosphorylation**.



✓ LapompeATPasique Na^+/K^+ de la membrane plasmique

a) Les différences de concentrations ioniques générées par des pompes Na^+/K^+

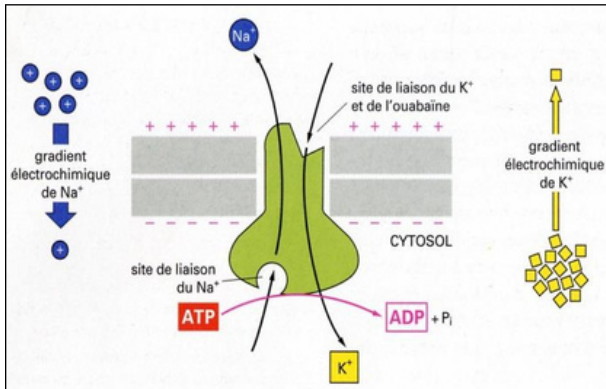
La concentration en K^+ est environ 30 fois plus élevée dans le cytosol tandis que la concentration en Na^+ est environ 15 fois plus élevée dans le milieu extracellulaire. Ces gradients sont « maintenus » grâce à l'imperméabilité de la MP vis-à-vis des ions mais ils sont mis en place par les pompes Na^+/K^+ présentes à la MP de toutes les cellules car elles sont indispensables à la vie cellulaire.

b) Structure moléculaire de la pompe Na^+/K^+

Elle est constituée de deux sous-unités. Une grande protéine transmembranaire (multipass) de 1000 AA porte différents sites de liaison pour les ions à transporter mais aussi pour l'ATP. Cette sous-unité exerce

à la fois la fonction de pompe et celle d'ATPase. Elle est associée à une glycoprotéine plus petite dont la fonction n'est pas connue.

c) Mode de fonctionnement



L'ATPase Na^+/K^+ fonctionne comme un « **co-transporteur antiport** », pompant **activement** les ions Na^+ de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule et inversement les ions K^+ de l'extérieur vers l'intérieur.

Elle fonctionne donc à contre-courant dans les 2 sens. **C'est une « double » pompe.** Pour chaque ATP hydrolysé, 5 cations sont échangés grâce à 2 types de ports et 5 sites de liaison (3 pour Na^+ et 2 pour K^+) ; 3 Na^+ sortent de la cellule tandis que 2 K^+ entrent.

Aucun transport de cations n'est observé en l'absence d'ATP. Le transport est donc étroitement dépendant de l'hydrolyse de l'ATP. C'est donc bien un **transport actif**.

L'ATPase Na^+/K^+ consomme près de 30 % des besoins énergétiques moyens d'une cellule. Dans les cellules nerveuses, électriquement actives et dans lesquelles la propagation du potentiel d'action entraîne en permanence des fuites de petites quantités de Na^+ et de K^+ , la consommation énergétique de ces pompes peut représenter jusqu'à 70 % des besoins énergétiques !

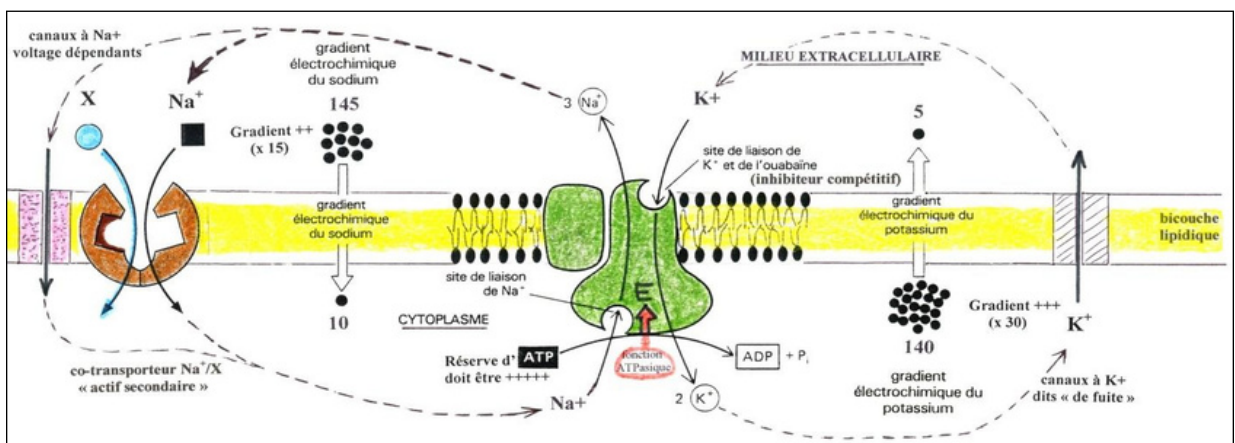
d) Rôle des ATPases Na^+/K^+

Le rôle des ATPases Na^+/K^+ a été étudié en bloquant leur fonctionnement grâce à un inhibiteur spécifique l'**ouabaine** qui se fixe à la place de l'ion K^+ mais n'est pas transporté.

En présence d'ouabaine, le gradient électrochimique du Na^+ s'effondre en quelques minutes et la cellule meurt rapidement par manque d'assimilation (d'incorporation) de précurseurs métaboliques ou d'énergie indispensables à la cellule. On aboutit au même résultat en bloquant la fonction ATPasique de la pompe.

Quel est le lien entre les gradients ioniques mis en place par les ATPases Na^+/K^+ et la mort cellulaire par manque d'incorporation de précurseurs métaboliques ?

D. TRANSPORTS ACTIFS SECONDAIRES



Les précurseurs de synthèse ou d'énergie (**molécules X**) nécessaires à la survie cellulaire doivent pouvoir entrer dans la cellule **quelle que soit leur concentration** dans les milieux extra- et intra cellulaires. Des **co-transporteurs symports Na^+/X** font entrer X dans la cellule en couplant son entrée à celle des ions Na^+ . Les ions Na^+ fournissent, par leur gradient électrochimique, l'énergie nécessaire au fonctionnement du co-transporteur et donc à l'entrée des molécules X.

Le gradient de Na^+ représente donc un « **RESERVOIR D'ENERGIE EXTRACELLULAIRE** » nécessaire à l'entrée dans la cellule des molécules essentielles à son métabolisme. Il est mis en place par les ATPases Na^+/K^+ (transporteurs actifs primaires) et fournit l'énergie nécessaire au fonctionnement des « **transporteurs actifs secondaires** » : les co-transporteurs symports Na^+/X .

Le fonctionnement des co-transporteurs symports Na^+/X contribue à faire chuter le gradient du Na^+ . Les pompes ATPases Na^+/K^+ corrigent cette chute en faisant sortir le Na^+ et en consommant de l'ATP. Pour que l'équilibre électrique soit respecté, quand les cations Na^+ entrent dans le cytosol, les ions K^+ le quittent grâce à des canaux ioniques à K^+ ouverts (« canaux de fuite »).

✓ Définition

Les **co-transporteurs actifs secondaires** sont donc des protéines porteuses, apparemment passives, qui utilisent indirectement l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. **Ils utilisent l'énergie du gradient électrochimique de Na^+ et de K^+ pour le transport.** Le gradient est faible, nul ou inverse par rapport au sens de passage que doit suivre cette molécule pour jouer son rôle dans le métabolisme cellulaire.

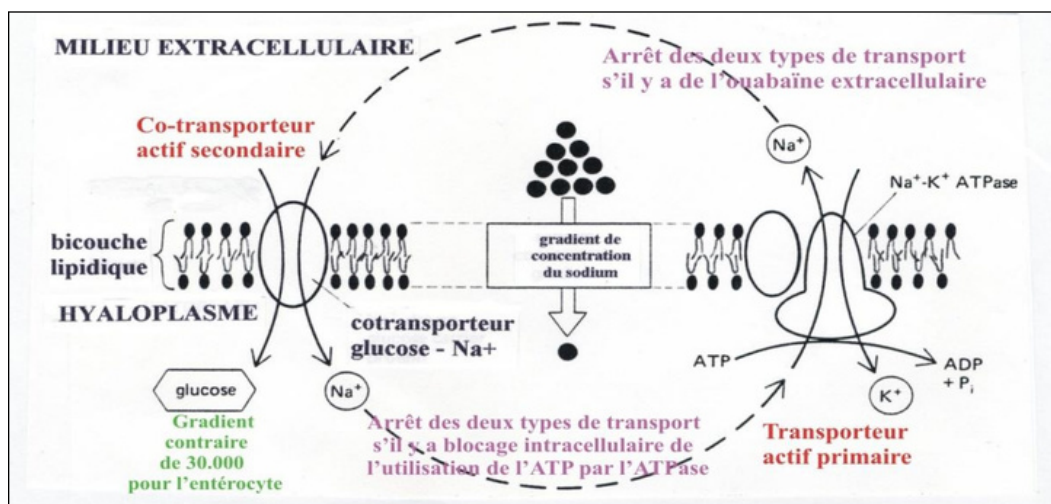
N'ayant pas d'activité ATPasique propre, ils sont **indirectement ATP-dépendants** puisque le gradient électrochimique du Na^+ est réalisé par les pompes ATPasiques Na^+/K^+ .

Les co-transporteurs à Na^+ fonctionnent tous de la même façon, qu'ils soient symports ou antiports :

- des ions Na^+ « transporteurs » fournissent grâce à leur gradient électrochimique, la force motrice nécessaire au transport simultané de molécules ou d'ions devant être « importés » ou « exportés »,
- des molécules ou d'autres ions sont « transportés » dans le sens nécessaire au métabolisme cellulaire, et cela quel que soit le sens et/ou l'amplitude de leur propre gradient électrochimique.

✓ Co-transporteur symport glucose/ Na^+ et absorption intestinale du glucose

Les cellules intestinales (entérocytes) doivent absorber, au niveau des microvillosités de leur pôle apical, toutes les molécules de glucose nécessaires aux dépenses énergétiques de toutes les cellules de l'organisme.

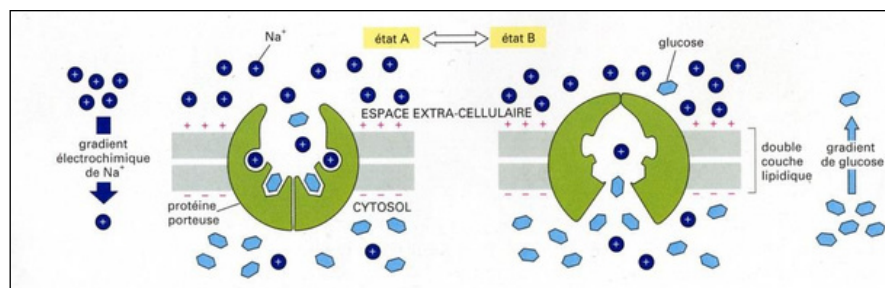


La concentration des aliments en glucose étant très variable, parfois même parfois très faible, les transporteurs passifs du glucose (GLUT) ne sont pas adaptés à cette absorption. Au contraire, des **co-transporteurs symports** « **glucose / Na⁺** » localisés au pôle apical des cellules intestinales vont permettre l'absorption intestinale du glucose alimentaire, quelle que soit sa concentration dans le tube digestif. Pour chaque transport de Na⁺, chaque transporteur fait entrer **du glucose** dans l'entérocyte même si la concentration alimentaire en glucose est 30.000 fois plus faible que la concentration intra-entérocytaire.

Le sens de transfert est commandé par le gradient électrochimique du Na⁺.

Pour que le co-transporteur puisse fonctionner, il faut que la concentration cytosolique en Na⁺ soit maintenue très basse par les ATPases Na⁺/K⁺. Il faut savoir que le bol alimentaire présente toujours une concentration en Na⁺ très élevée par rapport à celle du cytosol de ces cellules.

Lorsque le co-transporteur est sous **la forme A**, les ions Na⁺ ont une forte probabilité de se fixer sur leurs sites de liaison du fait de la concentration élevée du Na⁺ dans le milieu extracellulaire (lumière intestinale dans le cas particulier des entérocytes).



La fixation des Na⁺ sur leurs sites de liaison entraîne un **changement de conformation** du co-transporteur et l'augmentation de son affinité pour le glucose.

En créant et en maintenant une concentration cytosolique très basse en Na⁺, **les ATPases Na⁺/K⁺** fournissent donc « **indirectement** » **l'énergie** utilisée par les différents co-transporteurs symports « **glucose / Na⁺** » qui, eux, effectuent un transport indirectement actif dit « **actif secondaire** ». Ces co-transporteurs cessent donc de fonctionner **en présence d'ouabaine ou en l'absence d'ATP**.

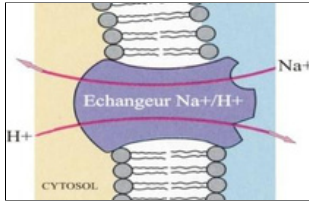
✓ **Autres co-transporteurs symports à Na⁺**

D'autres co-transporteurs symports à Na⁺ fonctionnent de façon similaire pour l'incorporation d'autres précurseurs glucidiques ou d'acides aminés. Ils jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de toutes les cellules.

Les co-transporteurs à Na⁺ permettent de résoudre de nombreux problèmes critiques pour la survie des cellules (importation de précurseurs ou élimination de déchets).

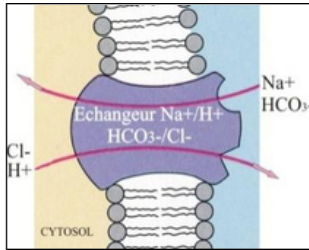
✓ **Co-transporteurs et régulation du pH intracytosolique**

Les co-transporteurs actifs secondaires à Na⁺ permettent de résoudre un autre problème vital pour les cellules eucaryotes : la régulation du pH cytosolique entre des limites très étroites : 7,1 - 7,3. En effet, la plupart des produits du métabolisme cellulaire sont des acides produisant des protons (H⁺) qui doivent être exportés en permanence hors du cytosol.



- **Les co-transporteurs antiports « Na⁺/H⁺ »**

Très abondants dans les MP de toutes les cellules, ils jouent un rôle essentiel dans la régulation du pH du cytosol qu'ils maintiennent au voisinage de 7,2 +/- 0,1. Ils utilisent le gradient électrochimique du Na⁺ pour échanger l'entrée d'un Na⁺ contre la sortie d'un H⁺.



- **Les co-transporteurs doubles antiports « NaHCO₃/ HCl »**

Ils interviennent également dans la régulation du pH intracellulaire en couplant l'entrée de Na⁺ et HCO₃⁻ avec l'expulsion de Cl⁻ et H⁺. C'est un double antiport.

Cet échangeur est deux fois plus efficace que le précédent puisque chaque fois qu'il expulse un proton, il en neutralise un autre par l'ion HCO₃⁻ en donnant naissance à de l'H₂O et du CO₂ qui diffuse hors de la cellule.

III. COORDINATION DES DIFFÉRENTES PROTEINES DE TRANSPORT : EXEMPLE DE L'ABSORPTION ALIMENTAIRE DU GLUCOSE

A. POLARISATION FONCTIONNELLE

Pour que leurs activités soient complémentaires et non antagonistes, les différentes protéines de transport agissent dans des « localisations préférentielles » de la cellule. Ainsi au niveau de l'**épithélium intestinal**, pour assurer efficacement le transfert trans-épithélial du glucose de la cellule intestinale vers le sang, les différentes molécules de transport sont localisées dans certaines zones de la MP des entérocytes.

✓

Les co-transporteurs actifs secondaires symports « glucose/Na⁺ »

Ils sont localisés au **pôle apical** de la cellule. L'importante surface membranaire au niveau des **microvillosités** permet à un nombre considérable de co-transporteurs d'assurer une très importante absorption du glucose alimentaire. Elle est très efficace même si la concentration en glucose est faible dans les aliments puisque la concentration intracellulaire en Na⁺, maintenue très basse par les ATPases Na⁺/K⁺, permet toujours au **gradient électrochimique du Na⁺** d'entraîner ces co-transporteurs.

✓

Les transporteurs passifs « GLUT »

Ils assurent la **diffusion facilitée** du glucose et leur efficacité ne dépend que du **gradient de concentration du glucose**. La concentration en glucose intracellulaire accumulé grâce aux co-transporteurs « glucose/Na⁺ » étant élevée et supérieure à la glycémie, les GLUT sont situés dans les MP des faces latérales et du **pôle basal** des entérocytes pour laisser diffuser le glucose intracellulaire vers le liquide intercellulaire, puis vers le sang.

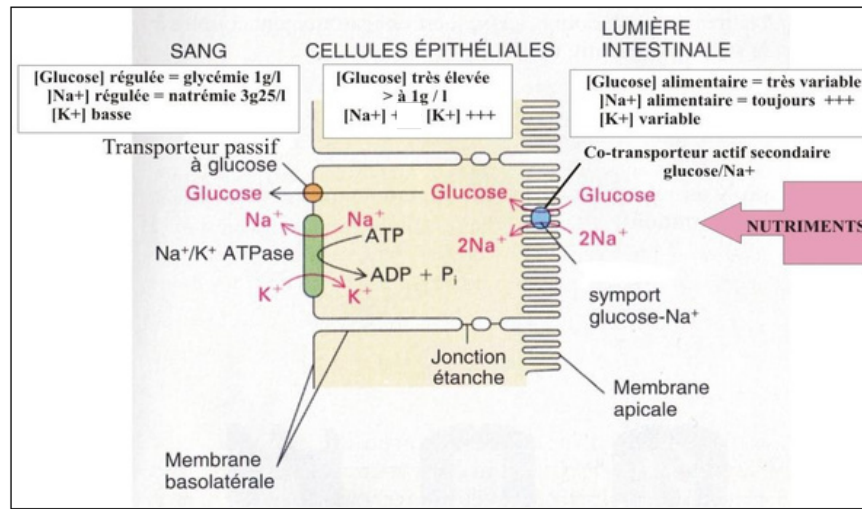
✓

Les ATPases Na⁺/K⁺

Elles contribuent au maintien d'une concentration cytosolique en Na⁺ faible, indispensable au fonctionnement des co-transporteurs actifs secondaires symports « glucose/Na⁺ ».

Elles occupent au niveau de la MP la même position que les transporteurs GLUT afin d'évacuer vers le sang, le Na⁺ qui a pénétré dans la cellule en même temps que le glucose.

Elles contribuent ainsi aussi au maintien de la natrémie (concentration du Na⁺ dans le sang) et simultanément au maintien d'une concentration cytosolique élevée en K⁺.



L'asymétrie de répartition des protéines de transport dans la MP est possible grâce aux **jonctions étanches intercellulaires**. Elles assurent la **localisation** obligatoire de protéines transmembranaires dans **des zones limitées de la MP**.

Elles contribuent, par ailleurs, au maintien du gradient de concentration du glucose de part et d'autre de l'épithélium intestinal en empêchant celui-ci de traverser cet épithélium au niveau des espaces intercellulaires.

Cette disposition particulière des protéines de transport, nécessaire pour assurer le fonctionnement de l'entérocyte, conduit à parler de « **polarisation fonctionnelle** » des entérocytes.

B. FONCTIONNEMENT « COORDONNE » DES TRANSPORTEURS A GLUCOSE

La régulation de la glycémie dépend d'un mécanisme de rétro-inhibition qui fait intervenir :

- **les hormones pancréatiques (insuline et glucagon)**

Ces deux hormones du pancréas permettent de maintenir la glycémie stable au cours de la journée. Elle assure ainsi un métabolisme normal dans les différentes cellules de l'organisme en agissant sur la réserve de glycogène du foie, pour compenser les variations de l'apport alimentaire en glucose.

- **les récepteurs membranaires à ces hormones au niveau des cellules hépatiques**

- **les 2 types de transporteurs du glucose**

-les GLUT : pour la diffusion facilitée, compensant la quasi-absence de diffusion simple du glucose à travers la bicouche lipidique,

-les co-transporteurs symports « glucose/Na⁺ » pour le transport actif secondaire du glucose à partir du tube digestif.

Après une alimentation normale :

1. L'absorption du glucose (co-transporteurs symports à glucose/Na⁺) est très importante au pôle apical des cellules intestinales et entraîne

2. une hyperglycémie post-prandiale transitoire.

3. L'hyperglycémie post prandiale mesurée par le pancréas provoque la libération d'insuline (hormone hypoglycémisante) par le pancréas dans le sang.

4. L'insuline se fixe, à la surface des cellules hépatiques, sur ses récepteurs membranaires spécifiques et déclenche une cascade de signalisation conduisant les cellules à transformer le glucose en glycogène (constitution des réserves).

5. La concentration élevée du glucose dans le sang facilite son entrée dans toutes les cellules de l'organisme (via les GLUT) qui, quelle que soit leur différenciation, absorbent le glucose et le

consommant par la glycolyse en reconstituant leur réserve d'ATP. Les cellules hépatiques reconstituent le stock de glycogène (néoglucogenèse).

6. L'ensemble de ces mécanismes conduit à rétablir très rapidement une glycémie normale.

En l'absence d'alimentation (jeûne) ou si celle-ci est très réduite

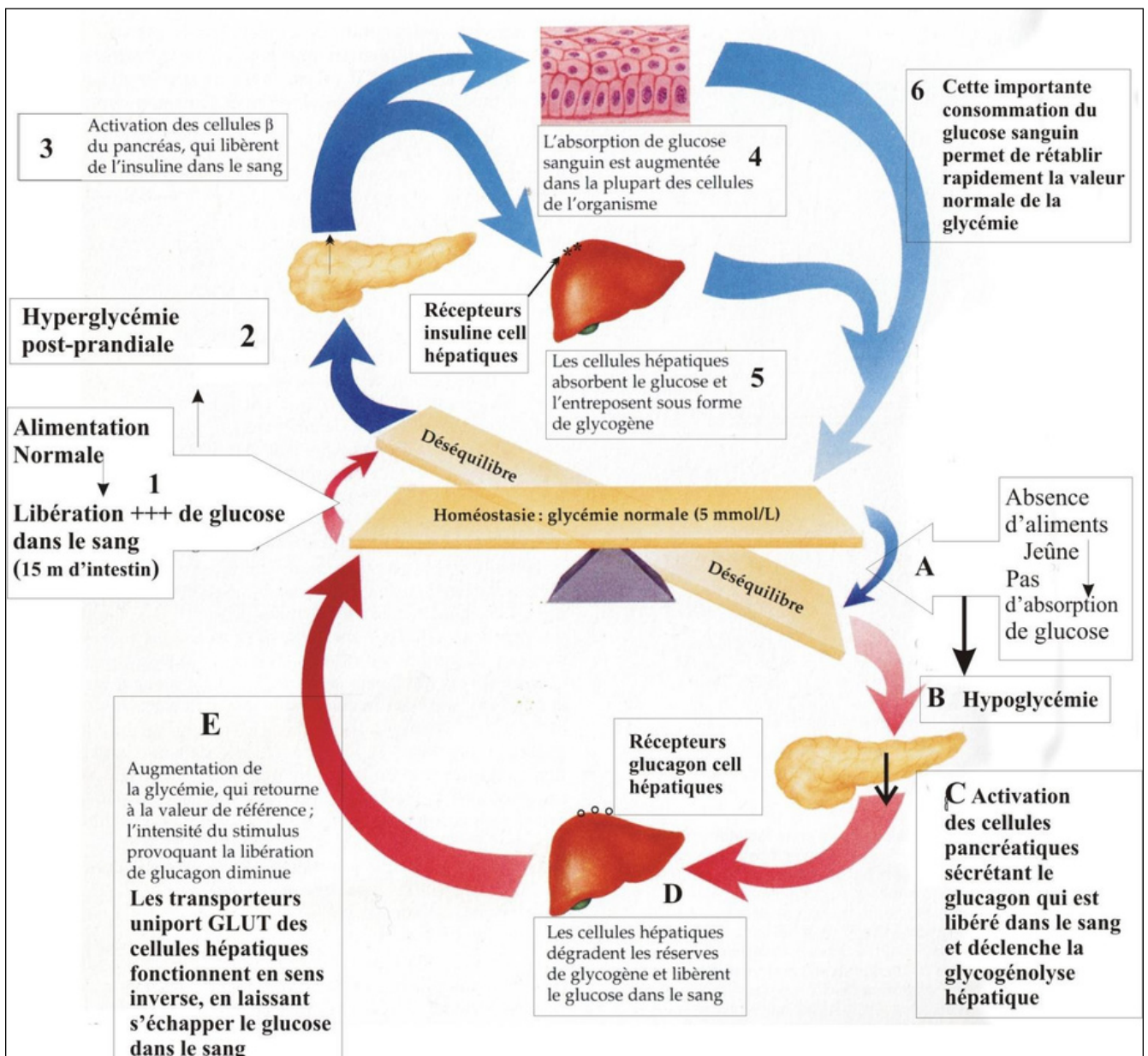
A. L'absorption insuffisante du glucose (co-transporteurs symports à glucose/ Na^+) provoque

B. une hypoglycémie.

C. Celle-ci entraîne une libération de glucagon (hormone hyperglycémisante) par le pancréas dans le sang.

D. L'activation des récepteurs membranaires au glucagon sur les cellules hépatiques déclenche la dégradation des réserves de glycogène et donc une importante libération de glucose dans le sang *via* les GLUT (inversion du gradient du glucose).

E. Restauration rapide d'une glycémie normale.



glucagon (°°°) insuline (***)

IV. Q.C.M. D'ENTRAINEMENT

QUESTION N°1. Le transfert d'ions par les canaux protéiques :

- A. Est sélectif
- B. Peut s'effectuer dans les deux sens.
- C. Est réalisé à une vitesse de l'ordre de quelques centaines d'ions par seconde.
- D. La vitesse de transfert est inférieure à celle des protéines porteuses.
- E. La vitesse de transfert est déterminée par le gradient de concentration de l'ion qui se déplace.

QUESTION N°2. La perméabilité de la membrane plasmique :

- A. Des jonctions « occludens » contribuent au contrôle de la perméabilité de l'entérocyte
- B. L'eau diffuse à travers la double couche de PL.
- C. La diffusion simple de l'urée se fait en général dans le sens contraire à celle du CO₂.
- D. L'ATPase à Ca⁺⁺ permet le rétablissement d'une concentration calcique cytosolique normale (faible) après la contraction musculaire.
- E. Seules les ATPases Na⁺/K⁺ sont bloquées lorsque les cellules sont traitées par l'ouabaïne.

QUESTION N°3. A propos des transporteurs membranaires :

- A. La libération du Ca⁺⁺ lors de la contraction musculaire est provoquée par des ATPases à Na⁺/K⁺.
- B. La phosphorylation des ATPases Na⁺/K⁺ permet leur changement de conformation.
- C. Les ATPases Na⁺/K⁺ interviennent dans l'absorption intestinale du glucose en maintenant la concentration cytosolique en Na⁺ des entérocytes, très faible.
- D. Elles ATPases Na⁺/K⁺ contribuent à la régulation du pH intracellulaire par la mise en place d'un gradient électrochimique du Na⁺ favorable.
- E. les co-transporteurs « NaHCO₃/ HCl » participent à la régulation du pH intracellulaire.

QUESTION N°4. A propos des échanges ioniques à travers les membranes cellulaires

- A. En présence d'ouabaïne, les échangeurs antiports Na⁺/H⁺ ne peuvent plus réguler le pH.
- B. L'activité des co-transporteurs antiports Na⁺/H⁺ est d'autant plus importante que le pH diminue
- C. Le maintien de la concentration extrêmement basse en Ca⁺⁺ libre du cytosol est assuré par des ATPases à Ca⁺⁺ de la membrane du RE.
- D. Les ATPases à Ca⁺⁺ transfèrent 2 ions Ca⁺⁺ pour chaque molécule d'ATP hydrolysée.
- E. La libération brutale de Ca⁺⁺ dans le cytosol induit le même type de réponse dans toutes les cellules.

Réponses aux QCM d'entraînement

Question 1 : AB ; Question 2 : ABD ; Question 3 : CDE ; Question 4: ABCD

V. OBJECTIFS ET POINTS CLES DE LA SEQUENCE

✓

Seules les petites molécules non chargées peuvent traverser, par diffusion simple, la double couche de phospholipides hydrophobe de la MP.

Pour assurer le métabolisme cellulaire, des transporteurs transmembranaires permettent le passage de grosses molécules non chargées, par diffusion facilitée, dans le sens de leurs gradients de concentration. De même, des canaux ioniques permettent le passage d'ions, par diffusion facilitée, dans le sens de leurs gradients électrochimiques.

✓

De plus, des transporteurs actifs (ATPases Na⁺/K⁺ ou à Ca²⁺) permettent aux ions de franchir la MP contre leurs gradients électrochimiques.

Les co-transporteurs actifs secondaires utilisent la force motrice du Na⁺ pour transporter le glucose ou des ions, à travers la MP, contre leur gradient de concentration ou gradient électrochimique.

✓

L'ensemble des transporteurs localisés en des points stratégiques agit conjointement pour adapter l'absorption/libération du glucose et la régulation du pH aux besoins de la cellule ou de l'organisme.