

CHAPITRE II : LE TRANSPORT MEMBRANAIRE

I. Les Rôles et exemples de transport membranaire

1. La transmission de l'influx nerveux :

1.1. Neurone :

A. Définition :

Est l'unité fondamentale du système nerveux, son but est d'assurer : **la réception, la propagation et la transmission** d'un signal bioélectrique appelé **l'influx nerveux** il existe de 86 à 100 milliards de neurones dans le cerveau humain. Ses cellules sont complexe, fragile et à haut métabolisme elles sont amitotique (qui ne se divise plus). Chaque jour on perd des dizaines de milliers de neurones et même s'ils ne se régénèrent pas, cette perte ne se traduit pas par un trouble notable, car les neurones forment de nouvelles connexions palliant ainsi à leur perte.

Un neurone est composé :

- ✚ **Le corps cellulaire** également appelé péricaryon ou soma Partie renflée contenant le noyau et un cytoplasme avec les organites Zone vitale du neurone ;
- ✚ **Les dendrites** elles forment habituellement de courts prolongements ramifiées autour du corps cellulaire elles permettent au neurone d'établir des connexions avec d'autres neurones ou d'autres cellules de l'organisme ;
- ✚ **L'arbre somato-dendritique** représente le pôle récepteur de signaux du neurone ;
- ✚ **L'axone** prolongement unique et épais du corps cellulaire, dont la longueur varie de 1mm à 1m. Les axones sont regroupés **en faisceaux** = fibre nerveuse. **Le nerf** contient plusieurs fibres nerveuses. L'axone peut posséder des ramifications, appelées collatérales, le long de son trajet. Au niveau de leur terminaison, l'axone et ses collatérales subissent d'importantes ramifications constituant une arborisation terminale et un bouton synaptique. 1/3 des axones sont recouverts **d'une gaine de myéline** = substance lipidique isolante, elle-même recouverte par une enveloppe protectrice = **la gaine de Schwann**. Des espaces

existent entre les cellules formant la gaine de myéline, ce sont les nœuds de Ranvier
L'ensemble de l'axone et de ses collatérales constituent le pôle émetteur du neurone

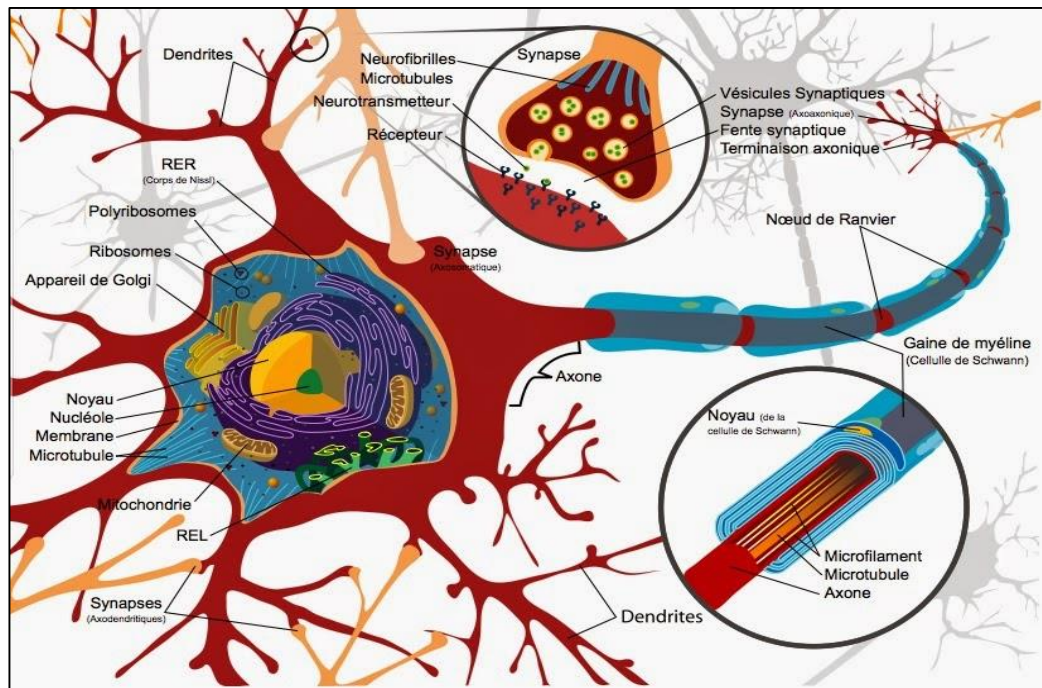


Figure.14 : Structure d'un neurone

B. Les types des neurones :

Selon leurs fonctions, on distingue :

- ✚ **Les neurones sensoriels** = directement reliés aux organes des sens et sont responsables de faire transiter l'information sensorielle (information ascendante) vers le cerveau.
- ✚ **Les motoneurones** = neurones moteurs = se chargent de faire transiter les ordres provenant du cerveau (information descendante) en direction des muscles.
- ✚ **Les interneurones** = tous les neurones qui ne sont ni sensoriels ni moteurs mais qui font la jonction entre ces deux types de neurones.

C. Propriétés du neurone :

- ✚ Le neurone est une cellule excitable = il reçoit et transmet des signaux électrochimiques

- ✚ Le neurone est également une cellule sécrétrice = il sécrète des neurotransmetteurs, parfois même des hormones, au niveau de sa terminaison axonale.
- ✚ La membrane plasmique des neurones comporte des canaux et des pompes capables de réguler la répartition des ions de part et d'autre de la membrane selon leur charge électrique et leur concentration.

1.2. Notion de potentiel de repos :

À l'état basal, l'intérieur des neurones présente un potentiel négatif, le **potentiel de repos** de la membrane. Il est mesurable au moyen de deux microélectrodes, l'une insérée dans le cytosol de la cellule, l'autre en dehors de la cellule. La face interne de la membrane du neurone est négative par rapport à l'extérieur. La différence de potentiel entre les deux faces de la membrane dépend du type de neurone ; il est généralement d'environ -65 mV .

Cette différence de potentiel électrique s'explique par les **flux ioniques transmembranaires** eux-mêmes liés à deux mécanismes :

1. **la différence de concentration de certains ions de part et d'autre de la membrane** (ou gradient de concentration) et,
2. **la perméabilité sélective des membranes cellulaires à certains ions**

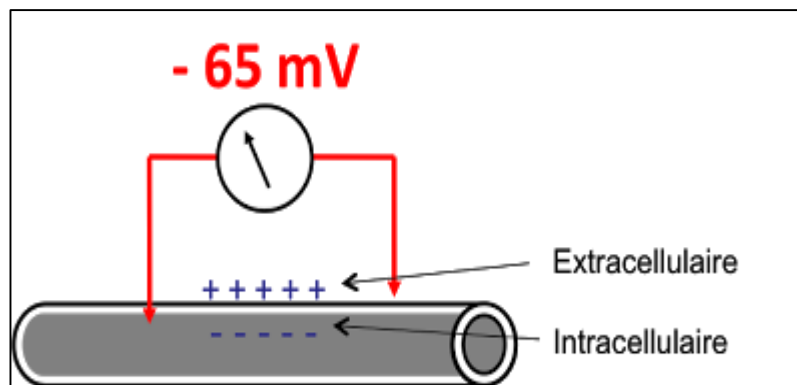


Figure.15 : Le potentiel de repos de la membrane.

La différence entre les concentrations d'un ion donné s'appelle le **gradient de concentration**. Un ion a spontanément tendance à se diriger selon un gradient de concentration c'est-à-dire des régions de plus forte concentration vers les régions de plus faible concentration pour cet ion : ce mouvement s'appelle la **diffusion**. Le phénomène de diffusion traduit l'existence de mouvements aléatoires de molécules qui traversent la membrane cellulaire soit en empruntant les pores membranaires soit, dans le cas des substances liposolubles, en traversant la matrice lipidique de la membrane.

- ✚ **La membrane du neurone** est principalement constituée d'une **bicouche de phospholipides** qui, de part leur propriété hydrophobe, forment une barrière s'opposant au passage des ions solubles dans l'eau.
- ✚ **Les protéines transmembranaires** sont des protéines particulières qui sont incorporées et traversent la bicouche de phospholipides. Ces protéines s'associent étroitement à la bicouche de phospholipides via leur région hydrophobe centrale, exposant leurs extrémités hydrophiles de part et d'autre de la membrane, au contact des milieux aqueux. Les protéines intervenant dans la création du potentiel de repos et du potentiel d'action sont **de deux types : les canaux ioniques et les pompes ioniques**.

1.2.1. Les acteurs du potentiel de membrane au repos :

A. Les pompes ioniques :

Une consommation d'énergie est nécessaire pour déplacer des ions à l'encontre de leur gradient de concentration. La source d'énergie utilisée permet de classer les pompes en deux catégories :

- ✚ **Les pompes à ATPase** sont des enzymes qui utilisent l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) en ADP + Pi. Deux pompes ioniques sont particulièrement importantes.
- ✚ **La pompe à Na⁺/K⁺ ATPase**, est responsable de la création et du maintien des gradients de concentration des ions Na⁺ et K⁺. L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP actionne la pompe ionique qui échange des ions Na⁺ internes pour des ions K⁺ externes. Ces pompes repoussent les ions à travers la membrane contre leur gradient de concentration. Cette action nécessite un apport énergétique important : la pompe Na/K consomme ainsi près de 70% de la quantité d'ATP utilisé dans le cerveau.
- ✚ **La pompe à Ca²⁺/H⁺ ATPase** est l'une des deux pompes qui assurent le déplacement des ions Ca²⁺.
- ✚ **Les pompes échangeuses d'ions** utilisent les gradients électrochimiques d'autres ions, souvent le Na⁺, comme source d'énergie. Ces pompes transportent un ou plusieurs ions à l'encontre de leur gradient électrochimique tout en emmenant un autre ion, tel que le Na⁺, dans le sens de son gradient

B. Les gradients de concentration ionique :

Les pompes ioniques sont à l'origine des gradients de concentration transmembranaires au repos que les canaux ioniques exploiteront ensuite pour produire le potentiel d'action. Le liquide extracellulaire contient d'importantes quantités de sodium et de faibles quantités de potassium ; le liquide intracellulaire est caractérisé par une composition opposée.

Les gradients de concentration ionique sont créés et maintenus par des protéines transmembranaires appelées pompes ioniques qui accumulent activement le potassium à l'intérieur de la cellule et rejettent du sodium à l'extérieur de la cellule, créant ainsi des différences de concentration ionique. Ce transport nécessite une dépense énergétique par hydrolyse de l'ATP. Le gradient de concentration intracellulaire en K^+ est prépondérant dans la genèse du potentiel de repos (le gradient extracellulaire en Na^+ joue un rôle moindre).

Tableau.1 : Les concentrations intra et extracellulaires du sodium et du potassium à l'intérieur et l'extérieur de la cellule

mEq/l	Extra-Cellulaire	Intra-Cellulaire
Na^+	142-150	10-15
K^+	4-5	100-140

C. La perméabilité sélective des membranes :

Est principalement due aux **canaux ioniques**, protéines transmembranaires très diverses qui permettent à certains ions de franchir la membrane, par diffusion passive, selon leur gradient de concentration. Un canal ionique transmembranaire est typiquement un assemblage de 4 à 6 molécules protéiques semblables qui forment un pore. La composition des sous-unités varie d'un canal à l'autre et détermine ses propriétés spécifiques. La sélectivité ionique est déterminée par le diamètre du canal central et la nature des groupements protéiques qui le tapissent, plus précisément par une région particulière dénommée boucle du port, située au niveau du pore lui-même. On trouve ainsi des canaux potassiques, sélectivement perméables au K^+ , des canaux sodiques, perméables au Na^+ , des canaux calciques au Ca^{2+} . La possibilité d'ouverture-fermeture ("*gating*") des canaux ioniques selon les modifications du microenvironnement local de la membrane est une propriété importante de la plupart de ces canaux. Si les pores des canaux

ioniques s'ouvrent ou se ferment en réponse aux variations du potentiel de membrane, on parle de **canaux voltage-dépendants**.

D. Constitution du potentiel d'équilibre :

La constitution du potentiel de repos peut être envisagée schématiquement en quatre étapes à partir d'un modèle séquentiel simplifié.

1. Considérons une **membrane hypothétique** séparant deux milieux hydro-salés comportant un ion Na^+ et un ion K^+ présents aux mêmes concentrations. A ce stade, la membrane est **imperméable** aux ions. Le nombre de charges positives et négatives est le même de part et d'autre de la membrane et il n'y a pas de gradient de concentration. Aucune diffusion n'est possible et la différence de potentiel est nulle de part et d'autre de la membrane.
2. Sur cette membrane théorique, on ajoute maintenant des **pompes ioniques**. Celles-ci vont faire pénétrer activement le K^+ dans la cellule et rejeter du Na^+ à l'extérieur de la cellule. Les pompes ioniques établissent ainsi des gradients de concentration ioniques à travers la membrane. A ce stade, on peut considérer que la répartition des charges est similaire de part et d'autre de la membrane et que, par conséquent il n'y a pas de différence de potentiel membranaire.
3. Ajoutons maintenant les canaux ioniques à la membrane du neurone. Ces canaux vont laisser "fuir" passivement les ions déplacés par les pompes ioniques. La membrane cellulaire comporte ainsi des **canaux de "fuite"** à travers lesquels les ions potassium et sodium peuvent passer librement (passivement, selon leurs gradients de concentration). Les ions tendent en effet à passer à travers les canaux selon le gradient de concentration afin d'équilibrer leur concentration de part et d'autre de la membrane. Il existe cependant une différence importante de perméabilité membranaire pour les ions K^+ et les ions Na^+ . En effet, la membrane au repos est 40 fois plus perméable aux ions K^+ qu'aux ions Na^+ . **La fuite du potassium vers l'extérieur de la cellule** devient donc beaucoup plus importante que l'entrée du sodium. Cette différence de perméabilité des canaux au K^+ vis à vis des canaux au Na^+ explique l'importance de la fuite du potassium dans l'apparition de la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane. Du fait du gradient de concentration, les ions K^+ intracellulaires surnuméraires présentent en effet une forte tendance à diffuser vers l'extérieur de la cellule, apportant des charges positives à la surface externe de la cellule (et donc un déficit en charges positives sur la surface interne de la cellule). Les ions Na^+ ne diffusent pas aussi librement à travers la membrane cellulaire et ne peuvent équilibrer cette

différence de charge de part et d'autre de la membrane. Ceci génère une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane cellulaire.

4. L'équilibre est atteint lorsque l'élévation du potentiel de membrane vient contrecarrer la fuite du K^+ . En effet, au fur et à mesure que la différence de potentiel croît, **la force électrique s'oppose au flux ionique** lié au gradient de concentration et tend à maintenir les ions K^+ à l'intérieur de la cellule. L'élévation du potentiel de membrane vient donc s'opposer à la diffusion des ions potassium qui était générée par le gradient de concentration et bloque la diffusion nette des ions potassium. L'état de repos est alors constitué.

1.3. Potentiel d'action :

Le potentiel d'action (PA, spike en anglais) correspond à un changement transitoire du potentiel membranaire qui devient momentanément positif. Le potentiel d'action trouve son explication dans une **augmentation brutale et transitoire de la perméabilité membranaire au Na^+** , par ouverture de canaux ioniques sélectifs au Na^+ (canaux fermés au repos).

1.3.1. Les acteurs du potentiel de membrane en action:

A. L'un est un canal spécifique des ions sodium.

B. L'autre est un canal spécifique des ions potassium.

Ces deux canaux sont fermés au repos. Donc ils n'agissent pas sur le potentiel de la cellule. Leur ouverture dépend du potentiel intracellulaire : Ils s'ouvrent si la membrane est dépolarisée : On dit qu'ils sont voltage-dépendants. On les trouve dans le soma pour la genèse du PA et sur l'axone pour la propagation du PA

La membrane des dendrites en est généralement dépourvue. Elle possède d'autres types de canaux notamment dans les régions où le neurone reçoit des " entrées synaptiques " de la part d'autres neurones. Ces canaux chimio dépendants ont une ouverture déterminée par la présence de ligands spécifiques, libérés au niveau des synapses : les neurotransmetteurs. Globalement, si les entrées synaptiques entraînent une hyperpolarisation, le neurone s'éloigne des conditions nécessaires à l'apparition d'un potentiel d'action. Au contraire si les entrées synaptiques entraînent une dépolarisation, le potentiel va passer de la valeur de repos à une valeur dépolarisée qui va entraîner le processus d'ouverture des

canaux Na⁺ voltage dépendants. Cette valeur particulière du potentiel à partir de laquelle les canaux Na⁺ s'ouvrent s'appelle le seuil d'excitabilité.

C. Perméabilité membranaire dépendante du voltage :

Le potentiel de repos de la membrane est relativement stable de l'ordre de -65 mV. La survenue d'un stimulus va modifier ce niveau d'équilibre et engendrer l'apparition des PA. Les PA surviennent seulement quand le potentiel de membrane devient plus positif qu'un certain niveau **seuil**. Lorsque la dépolarisation de la membrane dépasse le seuil, elle génère des PA. L'apparition des PA, liée aux flux ioniques, est donc dépendante du potentiel de membrane.

D. Les changements de perméabilité au sodium et au potassium

sont nécessaires et suffisants pour l'émission du PA. Pour la majorité des neurones, les changements de perméabilité membranaire à l'origine des PA consistent en une augmentation rapide et transitoire de la perméabilité au sodium suivie par une augmentation plus lente mais plus durable de la perméabilité au potassium. Ces deux perméabilités sont dépendantes du voltage : elles augmentent au fur et à mesure que la membrane se dépolarise.

On utilise préférentiellement le terme de conductance membranaire (la conductance étant l'inverse de la résistance) pour évaluer les mouvements ioniques d'un point de vue électrique (plutôt que d'un point de vue moléculaire comme c'est le cas avec la notion de perméabilité). Du fait d'étroites relations entre elles, la conductance peut être assimilée à la perméabilité membranaire. Le nombre de canaux membranaires voltage-dépendants ouverts est proportionnel à la conductance ionique.

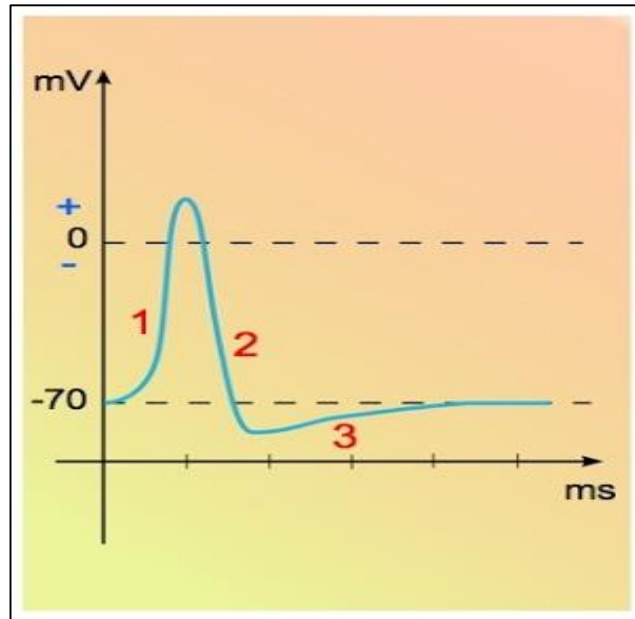


Figure.16 : Le potentiel-seuil et la génération d'un potentiel d'action.

Le **potentiel-seuil** correspond au niveau de dépolarisation membranaire en-dessous duquel la vitesse d'entrée du Na^+ reste inférieure à la vitesse de sortie du K^+ . Lorsque le potentiel de membrane atteint le seuil, la perméabilité ionique de la membrane est en faveur du sodium plutôt que du potassium. Lorsque le flux entrant de Na^+ devient égal au flux sortant de K^+ , **l'état d'instabilité** est atteint : tout stimulus dépolarisant surajouté entraînera "l'explosion" du PA.

Lorsque le potentiel membranaire devient plus positif que le potentiel de repos et dépasse le potentiel-seuil, la dépolarisation membranaire provoque un accroissement rapide et auto-entretenu de la conductance au Na^+ : il apparaît alors un **premier flux entrant précoce de Na^+** donnant naissance à un premier courant électrique bref, la phase ascendante de **dépolarisation** du PA.

Le flux sodique est lié à une importante force électromotrice qui s'exerce sur les ions sodium. De début retardé (1 ms), apparaît ensuite une augmentation de la conductance au K^+ permettant l'apparition d'un **flux sortant de K^+** responsable d'un 2e courant de sens opposé et prolongé.

Quand la membrane est fortement dépolarisée, une puissante force électromotrice pousse les ions potassium hors de la cellule. La phase de **repolarisation** résulte de l'association de l'inactivation de la perméabilité au Na^+ et au K^+ . Cet effet conjugué ramène le potentiel de membrane à son niveau négatif de repos.

Étant donné que la conductance au K^+ devient momentanément plus importante qu'elle ne l'est en condition de repos, le potentiel de membrane devient brièvement plus négatif que le potentiel de repos normal (**hyperpolarisation**). Cette hyperpolarisation inactive la conductance aux ions dépendante du voltage, ce qui permet au potentiel de membrane de retourner à son niveau de repos.

La dépolarisation de la cellule qui accompagne le PA est ainsi provoquée par l'afflux d'ions sodium à travers la membrane, et la repolarisation est provoquée par la sortie d'ions potassium.

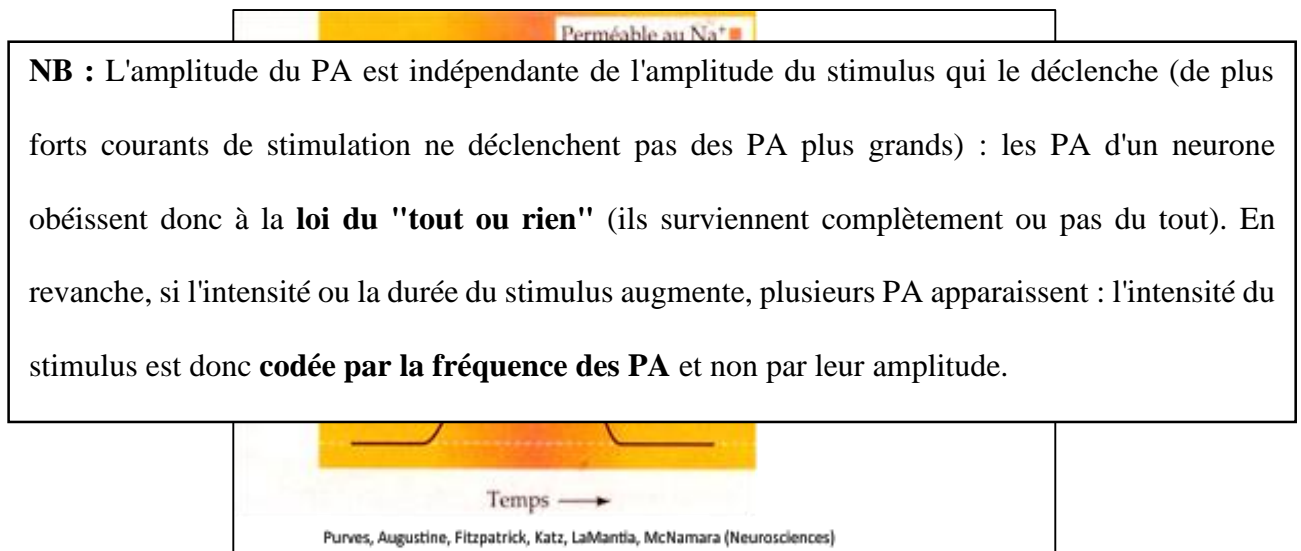


Figure.17 : Liens temporels entre PA et perméabilité membranaire au Na^+ et K^+ .

E. Canaux sodiques voltage-dépendants :

Il s'agit d'une protéine transmembranaire formant un pore dans la membrane, hautement sélectif aux ions Na^+ . Ce pore s'ouvre et se ferme avec les changements du potentiel de membrane. Ce canal protéique comporte quatre domaines distincts réunis entre eux et formant un pore. Ce pore est fermé quand le potentiel de la membrane au repos est négatif. Quand la membrane est dépolarisée jusqu'au seuil, la molécule subit une modification de structure amenant à une configuration qui permet le passage des ions Na^+ à travers le pore. Ce sont les boucles polypeptidiques présentes dans chacun des domaines au niveau du pore qui assurent la sélectivité du canal au sodium. L'étude des canaux sodiques par la méthode du patch-clamp a permis de montrer qu'une variation du potentiel membranaire de -80 à 65 mV n'a que peu d'effets sur les canaux sodiques voltage-dépendants: ils restent fermés car le potentiel membranaire n'a pas atteint le seuil de dépolarisation. Le fait que les canaux ne s'ouvrent que lorsque la membrane atteint un certain niveau de dépolarisation explique l'existence du seuil du PA. Lorsque le potentiel membranaire passe ensuite de -65 à -40 mV, les canaux s'ouvrent brutalement. La membrane d'un axone peut contenir des centaines de canaux

sodiques par μm^2 et l'action conjuguée de ces canaux est nécessaire pour générer un PA. Leur fonctionnement est stéréotypé :

1. ils s'ouvrent rapidement (quelques ms). Cette vitesse d'ouverture explique la vitesse de la phase rapide du PA.
2. ils restent ouverts environ 1 ms (ce qui explique la brièveté du PA) puis se referment. C'est l'inactivation. L'inactivation intervient par obturation du pore par déplacement d'une partie de la protéine, le canal étant ouvert.
3. la dépolarisation ne provoque pas de nouvelle ouverture tant que le potentiel membranaire n'a pas retrouvé une valeur négative proche du seuil. L'activation est à nouveau possible lorsque cette partie de la protéine qui obstrue le pore est dégagée sous l'effet de la repolarisation de la membrane, ce qui entraîne le retour à la normale et la fermeture du canal par des changements conformationnels des domaines transmembranaires. L'inactivation des canaux peut ainsi expliquer la période réfractaire absolue : d'autres PA ne seront possibles que lorsque les canaux seront réactivés par un potentiel suffisamment négatif.

E. Canaux potassiques voltage-dépendants :

Les canaux potassiques voltage-dépendants sont des protéines transmembranaires constitués de quatre sous-unités distinctes associées pour former un pore. Un changement conformationnels sous l'effet de la dépolarisation permet le passage des ions potassium à travers le pore.

La phase descendante du PA s'explique par l'action conjuguée de la fermeture des canaux sodiques voltage-dépendants et l'ouverture des canaux potassiques voltage-dépendants. Ces canaux potassiques s'ouvrent en réponse à la dépolarisation de la membrane mais, à la différence des canaux sodiques, seulement après un délai d'environ 1 ms. Du fait de ce délai, l'augmentation de la conductance potassique génère un courant dit de rectification tardive du potentiel de membrane.

L'ouverture des canaux potassiques génère un flux sortant de potassium vers l'extérieur de la cellule. Lors de la phase de repolarisation, la perméabilité membranaire au sodium est très faible, le potentiel de membrane tend donc vers le potentiel d'équilibre du seul potassium (i.e. le sodium ne participe plus au potentiel de membrane). Le potentiel d'équilibre du potassium étant plus négatif (-80 mV) que le potentiel de repos (-65 mV), le potentiel de membrane devient plus négatif que le potentiel de repos : on parle d'**hyperpolarisation**.

La sortie des ions K^+ par ces canaux vient donc contrecarrer toute dépolarisation ultérieure de la cellule : le potentiel de membrane est hyperpolarisé tant que les canaux potassiques sont ouverts. Aussi faut-il plus de courant dépolarisant pour que le potentiel de membrane atteigne à nouveau le seuil de dépolarisation : c'est la **période réfractaire relative**.

1.3.2. Transmission des potentiels d'action le long des fibres nerveuse :

Les potentiels d'action (PA) peuvent être transmis sans diminution d'amplitude le long de fibres nerveuses sur de grandes distances (jusqu'à 1 m pour les axones les plus longs chez l'homme). La survenue d'un stimulus dépolarisant (un potentiel post-synaptique, un potentiel récepteur ou, expérimentalement, un stimulus électrique dépolarisant) provoque une dépolarisation locale de l'axone et donc l'ouverture, en cet endroit, des canaux sodiques voltage-dépendants. L'ouverture de ces canaux génère un flux entrant de Na^+ et la dépolarisation du potentiel de membrane qui en résulte déclenche un PA en ce point. Une partie du courant local émanant du PA va dépolariser passivement la membrane adjacente et y déterminer l'ouverture de canaux sodiques. La dépolarisation locale ainsi générée va déclencher un PA qui se propage à son tour en répétant le même cycle jusqu'à l'extrémité de l'axone. Les propriétés d'ouverture des canaux sodiques permettent la propagation des PA selon la loi du tout ou rien en faisant office d'amplificateur à chacun des points de l'axone. Chaque PA généré localement possède ainsi une amplitude identique au PA qui l'a généré.

La dépolarisation qui déclenche l'ouverture des canaux sodiques est également à l'origine d'une activation plus lente des canaux potassiques et de l'inactivation secondaire des canaux sodiques. Après l'apparition du PA, les canaux sodiques sont inactivés et les canaux potassiques ouverts pendant un court instant, c'est la période réfractaire. Cette inactivation empêche l'apparition de nouveaux PA en ce point et ceci a pour conséquence que les PA ne peuvent se propager à rebours vers leur point d'origine du fait de la réfractorité de la membrane après le passage du PA

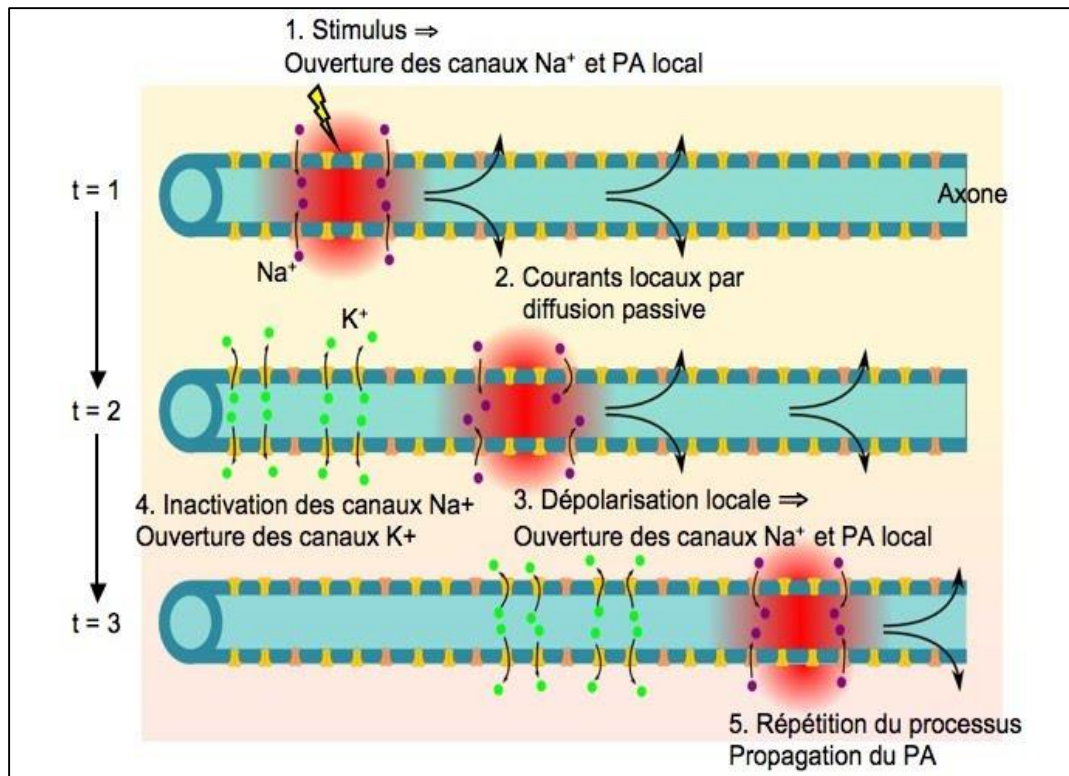


Figure. 18 : Propagation du PA le long de l'axone

1.3.3. Augmentation de la vitesse de propagation des PA :

La vitesse de conduction d'une fibre nerveuse dépend de son calibre : elle est proportionnelle à son calibre extérieur. Chez l'homme, les fibres motrices myélinisées de plus gros diamètre (14 μm) conduisent ainsi à environ 60 m/s (216 km/h) mais une fibre de 7 μm conduit à 30 m/s (108 km/h). Cet effet de taille tient à la fois à l'axone et à la gaine de myéline. Deux stratégies existent en effet pour accroître la vitesse de propagation des PA :

A. l'augmentation du diamètre de l'axone :

Cette augmentation diminue la résistance interne au passage passif du courant qui génère localement un second PA. Plus le calibre de l'axone est grand, plus sa résistance électrique est faible et plus sa vitesse de conduction est grande.

B. la myélinisation des axones :

Les oligodendrocytes (dans le SNC) et les cellules de Schwann (dans le SNP) entourent l'axone d'un manchon de myéline, substance formée de multiples couches de membranes gliales étroitement

apposées. La myélinisation est une stratégie adoptée par les vertébrés pour permettre une conduction nerveuse rapide sans devoir augmenter de manière inconsidérée le volume du système nerveux en conséquence de l'augmentation du diamètre des axones. La myéline agit comme un **isolant électrique**. Cette isolation a deux conséquences.

- ✚ Elle **limite la fuite des courants locaux passifs**. Ceci permet d'augmenter la distance sur laquelle ils se propagent et donc la vitesse de propagation des PA.
- ✚ Surtout, la conduction électrique devient **saltatoire**. En effet, en l'absence de myéline, la conduction se fait de proche en proche, tout le long de l'axone et la conduction prend du temps. En présence de myéline, l'émission des PA ne se fait qu'en des points de l'axone où la gaine de myéline s'interrompt, les **nœuds de Ranvier**. La conduction "saute" d'un nœud à l'autre. La propagation des courants passifs locaux se fait à l'intérieur d'un segment myélinisé jusqu'au nœud de Ranvier suivant où apparaît un nouveau PA. Les nœuds de Ranvier comportent également une forte concentration de canaux sodiques voltage-dépendants au niveau de la membrane de l'axone. La résultante en termes de vitesse de conduction est considérable : les axones non myélinisés ont des vitesses de 0.5 à 1.0 m/s, les axones myélinisés ont des vitesses pouvant aller jusqu'à 120 m/s.
- ✚ La distance entre deux nœuds de Ranvier est comprise entre 0.2 et 2.0 mm selon la taille des axones ; la distance étant plus importante dans les axones de gros diamètre.
- ✚ Plus la gaine de myéline est épaisse et plus les manchons de myéline sont larges, plus la vitesse de conduction est grande. Il se trouve que les fibres myélinisées dont les axones sont les plus gros ont aussi les manchons de myéline les plus épais et les plus longs.

Les fibres nerveuses les plus rapides sont donc les fibres myélinisées de gros diamètre.

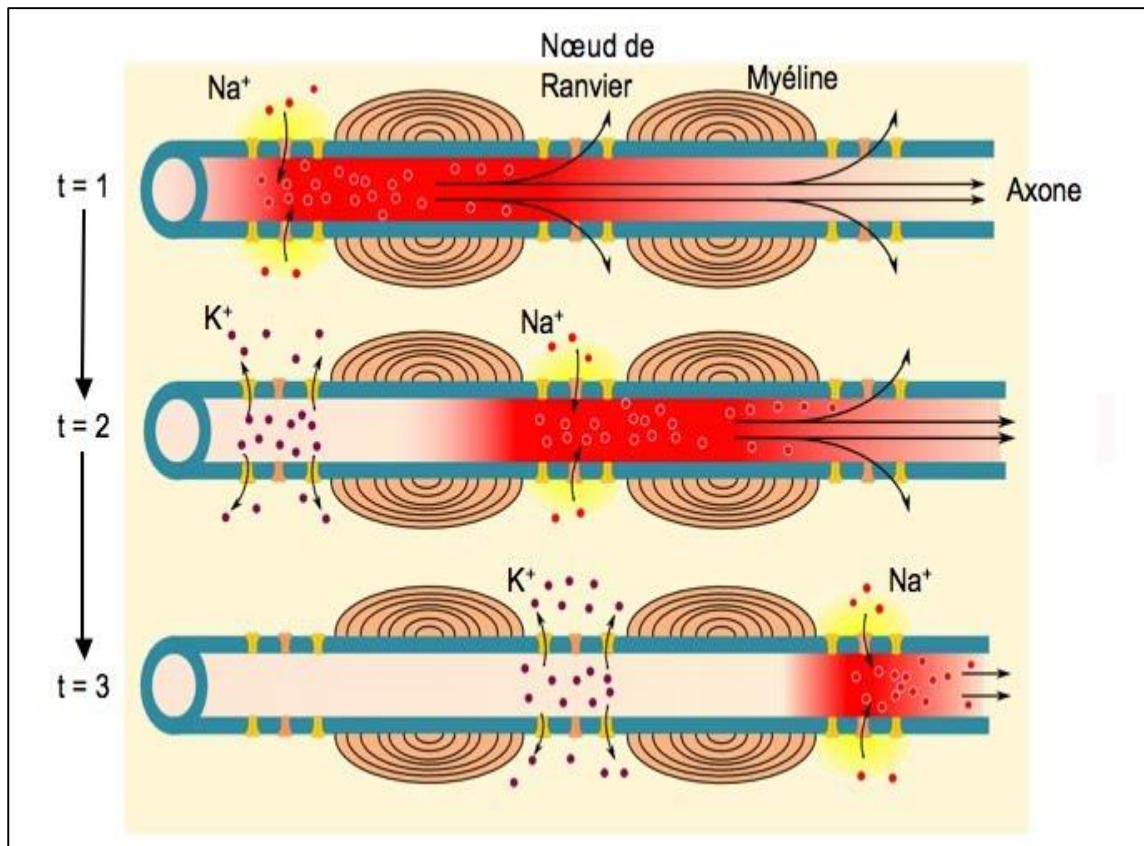


Figure. 19 : Conduction saltatoire.

Le diamètre de l'axone et le nombre de canaux sodiques voltage-dépendants affectent également l'excitabilité des neurones. Les axones de petit diamètre nécessitent une dépolarisation plus forte pour atteindre le seuil du potentiel d'action et ils sont plus sensibles au blocage par les anesthésiques locaux comme la *lidocaïne*. Ces substances bloquent temporairement la propagation des PA le long des axones en agissant sur les canaux sodiques voltage-dépendants. Ils sont qualifiés de "locaux" car ils sont administrés à l'intérieur même du tissu à anesthésier. Les fibres de plus petit diamètre sont les fibres conduisant les informations nociceptives à l'origine de la sensation de douleur

1.4. Étapes présynaptiques de la transmission synaptique chimique :

La libération des neurotransmetteurs est induite par l'arrivée du PA au niveau de la terminaison présynaptique : la dépolarisation des membranes des terminaisons nerveuses ouvre des **canaux calciques voltage-dépendants** situés sur la membrane présynaptique, au niveau des zones actives. **L'entrée de Ca²⁺ dans les terminaisons pré-synaptiques** est liée à la forte différence de concentration entre les milieux extracellulaire (à plus forte concentration de Ca²⁺) et intracellulaire (à très faible concentration de Ca²⁺), source d'une importante force électromotrice.

L'augmentation brutale de la concentration intracellulaire présynaptique de Ca^{2+} entraîne la fusion des membranes des vésicules présynaptiques avec la membrane plasmique de la terminaison axonique, au niveau des zones actives. Les vésicules présynaptiques déversent leur contenu dans la fente synaptique. Ce processus de libération des neurotransmetteurs est nommé **exocytose**. Il s'agit d'un processus extrêmement rapide, survenant dans les 0.2 ms suivant l'influx d'ions Ca^{2+} dans la terminaison. Il est probable que les vésicules concernées sont celles qui sont déjà "arrimées" aux zones actives de la synapse, via des protéines de membrane des synapses et des zones actives.

En présence d'une forte concentration de Ca^{2+} , ces protéines changent de conformation, entraînant la fusion membranaire et la libération du contenu vésiculaire. Les processus de fusion des membranes dépendent des protéines membranaires de la superfamille **SNARE** situées d'une part sur la membrane vésiculaire et d'autre part sur la membrane présynaptique. Ces protéines sont complémentaires les unes des autres ce qui permet aux vésicules de s'associer aux membranes présynaptiques (cette association est dénommée le docking). Leur changement de conformation sous l'effet du Ca^{2+} entraîne la fusion des membranes.

Les granules de sécrétion déversent les neuropeptides dans la fente synaptique également par exocytose déclenchée par l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium mais ceci a lieu à distance des zones actives.

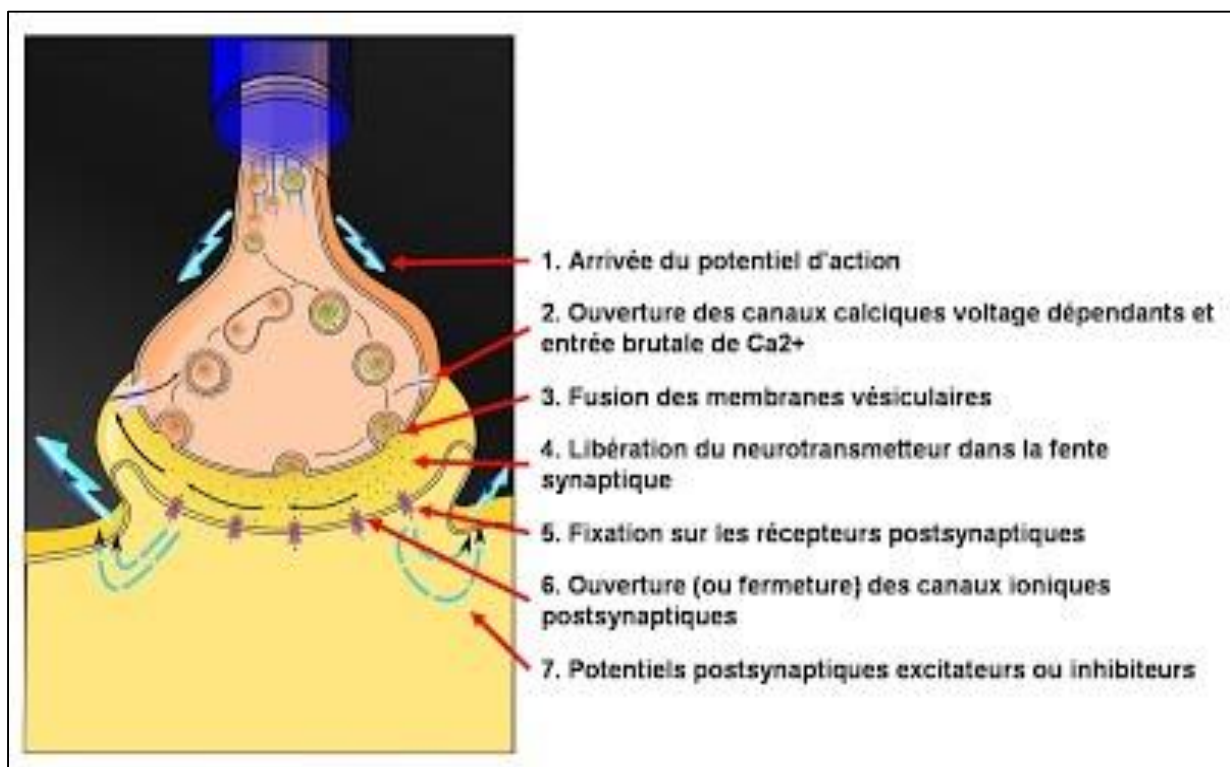


Figure.20 : Étapes de la transmission synaptique chimique

1.5. Neurotransmission. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine :

Les récepteurs de l'acétylcholine (neurotransmetteur) se trouvent dans la membrane post-synaptique de neurones (dans le système nerveux central et dans les ganglions végétatifs) ou de cellules musculaires (muscles striés au niveau de la jonction neuromusculaire): ce sont des canaux qui laissent passer Na^+ et K^+ . En absence d'acétylcholine ces canaux sont fermés (état de repos). Le canal a été bien étudié dans l'organe électrique du poisson *Torpedo marmorata* où il est exprimé en grande quantité, générant un potentiel membranaire capable d'induire un choc électrique destiné à tuer les proies.

Le canal est un pentamère, constitué de deux sous-unités α et de trois sous-unités β , γ et δ . Chaque sous-unité est une protéine membranaire qui traverse la membrane quatre fois par une hélice α (segments M1 à M4) L'ensemble forme un pore.

A l'état fermé le passage des ions est empêché par la présence au niveau de la porte de résidus leucine (résidus hydrophobes sur M2). La libération d'acétylcholine dans la fente synaptique est suivie de la fixation d'une molécule d'acétylcholine sur chacune des deux sous-unités résultant dans le déplacement des leucines ouvrant ainsi la porte du canal. C'est le Na^+ qui passe tout d'abord grâce à son gradient de concentration et au potentiel membranaire ici en synergie (ces deux forces s'opposent dans le cas de K^+ , ce qui limite le mouvement de cet ion). Le flux de Na^+ vers l'intérieur (25 000 ions par msec) réduit le potentiel membranaire provoquant ainsi le début de la phase ascendante du potentiel post-synaptique

Lorsque cette dépolarisation atteint -45 mV, elle déclenche l'ouverture d'un second type de canal : le canal Na^+ dépendant du voltage ce qui entraîne une entrée supplémentaire de Na^+ . Le potentiel membranaire est ainsi amené à +50 mV, c'est le potentiel d'action qui se propage sur la membrane post-synaptique : Ce sujet sera à nouveau abordé dans la ressource « la transduction du signal ».

Ce récepteur à l'acétylcholine peut être également ouvert par la nicotine, qualifiée donc d'agoniste de l'acétylcholine. C'est la raison pour laquelle le récepteur est appelé « nicotinique » (récepteur AChn). La dépendance physique et psychologique au tabac s'explique par l'effet pharmacologique de la nicotine qu'il contient.

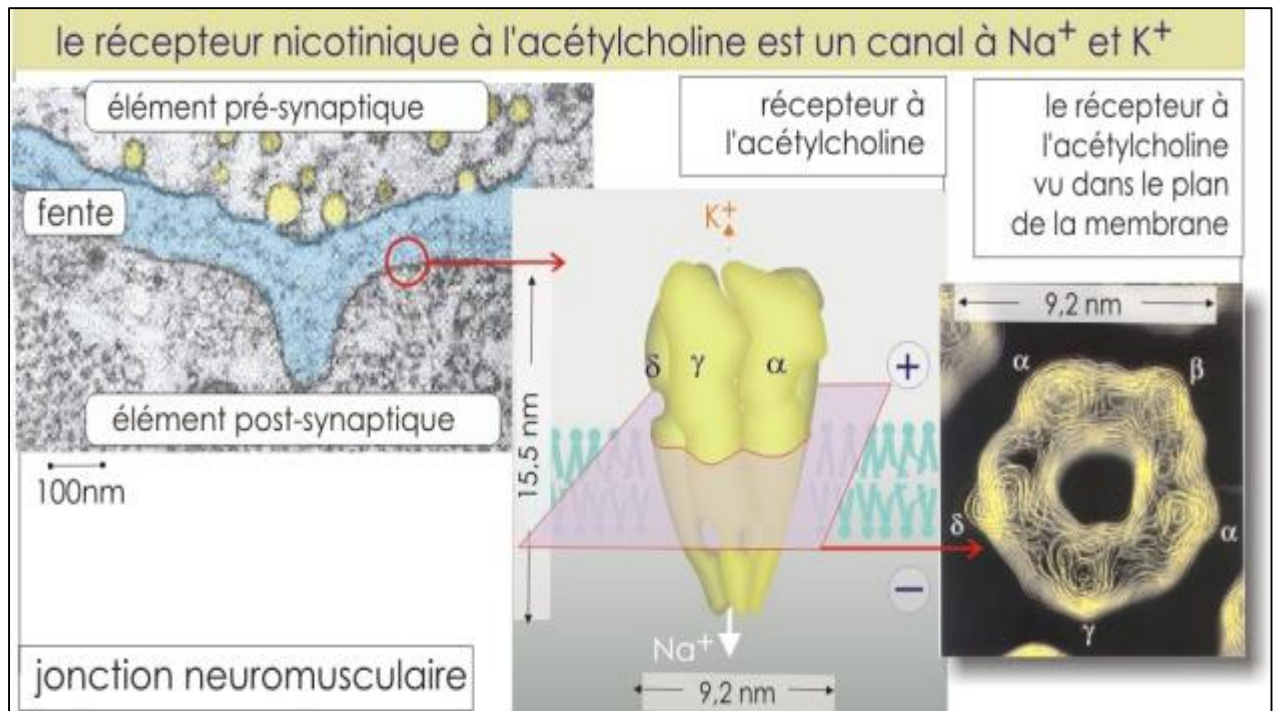


Figure.21 : Récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans un élément post-synaptique : canal Na^+/K^+

Remarque :

Le récepteur AChn est également la cible de nombreuses toxines qui bloquent le site de fixation de l'acétylcholine.

Par exemple :

- ✚ les toxines de venin de serpent, bungarotoxine et cobratoxine, en s'attachant spécifiquement et définitivement au récepteur agissent comme des antagonistes, entraînant donc la paralysie des proies par blocage de la transmission au niveau des jonctions neuromusculaires.
- ✚ Un autre exemple concerne le curare (tubocurarine), un extrait végétal utilisé par les Indiens d'Amérique de Sud pour empoisonner leurs flèches. Ce poison se fixe d'une façon réversible sur le récepteur et induit une relaxation musculaire transitoire (utilisé aussi en chirurgie pour relaxer les muscles).

2. Transport du Glucose :

Le glucose passe de la lumière de l'intestin grêle vers le sang en passant par les entérocytes et le liquide interstitiel.

Après un repas la concentration des nutriments (préférentiellement glucose, sodium et potassium) est supérieure dans la lumière du tube digestif qui est considéré comme un milieu hypertonique comparativement aux entérocytes, au liquide interstitiel et au sang qui sont cependant considérés comme étant des milieux hypotonique.

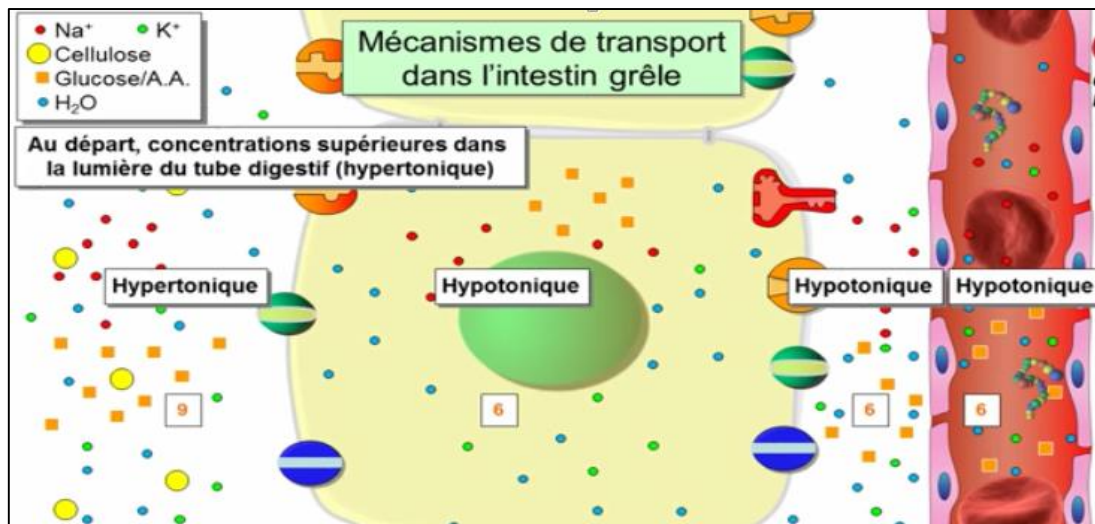


Figure. 22 : La concentration dans la lumière de l'intestin, l'entérocyte, le liquide interstitiel et le sang.

Dans ce cas on remarque un déplacement du solvant qui est l'eau du milieu hypotonique (sang, liquide interstitiel et l'entérocyte) vers le milieu le plus concentrée en solutés hypertonique (la lumière de l'intestin) par ce qu'on nomme l'Osmose qui se fait via les aquaporines. Il faut se rappeler que le mouvement des molécules est dû à leurs mouvements énergie cinétique qui est un mouvement aléatoire qui va permettre aux molécules de se déplacer vers le milieu hypertonique jusqu'à ce que les concentrations soient équivalent.

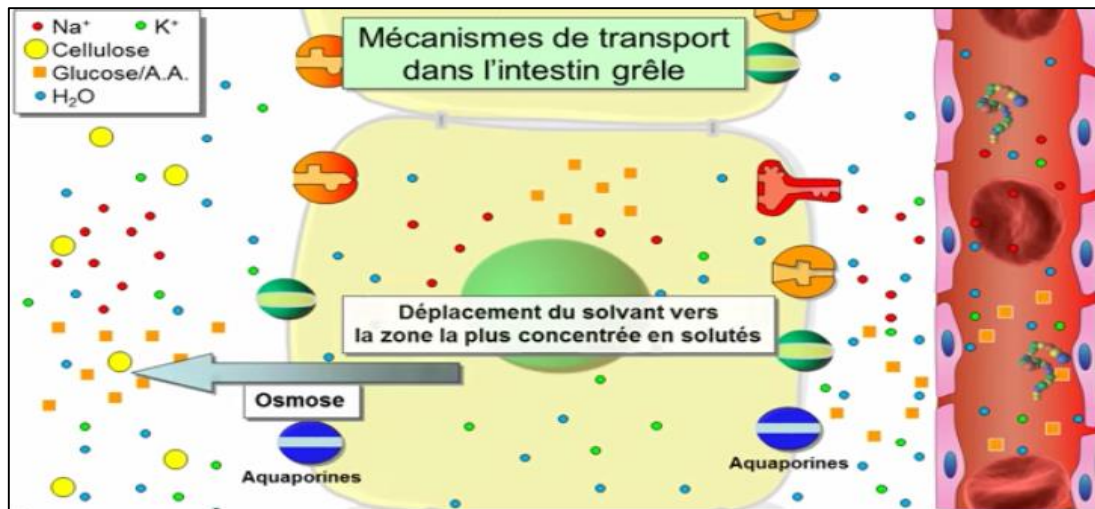


Figure. 23 : Le transport de l'eau après l'ingestion d'un repas.

Pour qu'il y'aura l'absorption des différents nutriments il se produit le transport actif primaire du côté basale de l'entérocyte qui nécessite la pompe Na^+/K^+ ATPase qui permet de déplacer 3 ions de Na^+ contre 2 K^+ Contre leurs gradient de concentration tout en hydrolysant une molécule d'ATP qui va à son tour phosphoryler l'aspartate en position 369 comme expliqué au paravent cette pompe va créer un gradient de concentration Na^+ (plus de sodium à l'extérieur de l'entérocyte qu'à l'intérieur)

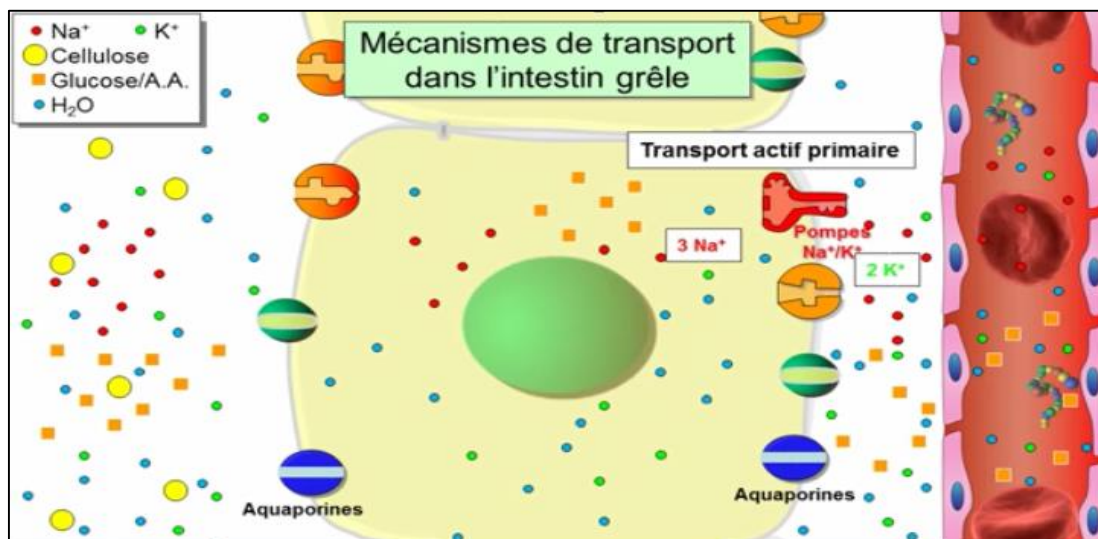


Figure.24 : Le transport actif par Na^+/K^+ ATPase dans la membrane baso-latéral.

Il y'aura en deuxième étape le transport actif secondaire assuré par le co-transport qui va déplacer 2 ions Na^+ et une molécule de glucose dans le même sens, c'est donc une protéine de type symport (ce transport va utiliser le fort gradient transmembranaire de Na^+ pour faire pénétrer spécifiquement

le glucose dans la cellule avec un rapport de un glucose pour 2 Na⁺). Cette protéine est nommée SGLT1 (Sodium Glucose Transporter) et elle à une haute affinité pour le glucose.

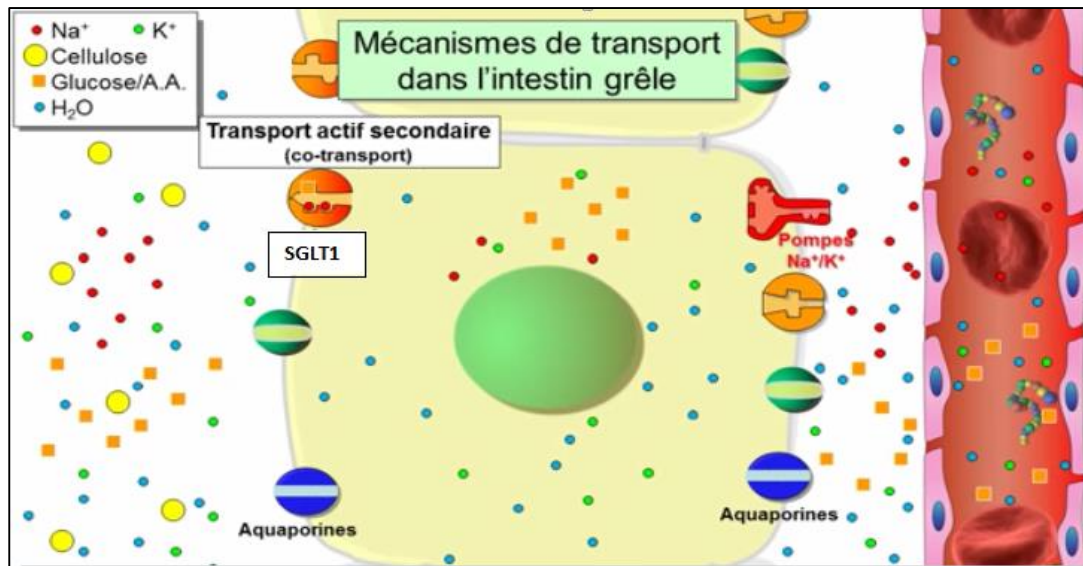


Figure.25 : Le transport actif primaire par le co-transporteur glucose/ Na⁺ dans le pôle apical des entérocytes.

Le sodium nouvellement entré dans l'entérocyte va ressortir par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase du côté basal, cela va créer un gradient de concentration pour le K⁺ qui va à son tour être régulé par une diffusion facilitée (de l'intérieur de l'entérocyte vers le liquide interstitiel) par des canaux K⁺.

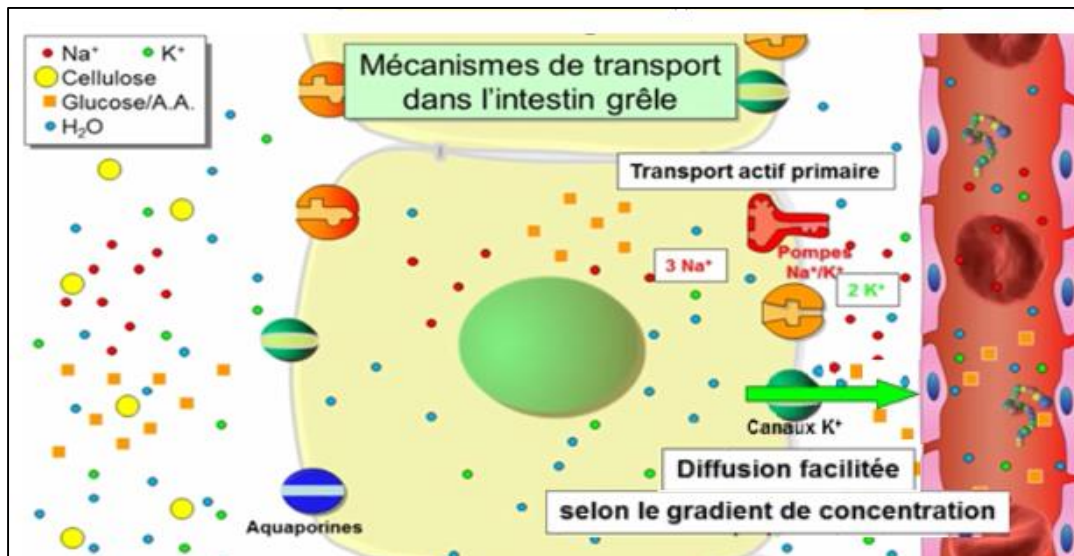


Figure.26 : Le transport passif du K⁺ dans le pôle baso-latéral.

À la suite de ces déplacements la cellule recommence les étapes de transport précédemment cité soit : le co-transport (glucose/ Na⁺), la pompe Na⁺/K⁺ ATPase et le canal K⁺. Ces étapes se

poursuivent jusqu'à ce qu'il y'ait tous les échanges au niveau de la lumière du tube digestif, des entérocytes et le liquide interstitiel pour les molécules présentée. Il est a noté que le potassium (K^+) existant dans la lumière intestinale est internalisé dans les entérocyte par une diffusion simple du côté apicale et ressort du pole basale par le même type de transport jusqu'à ce qu'il y'aura un équilibre de concentration.

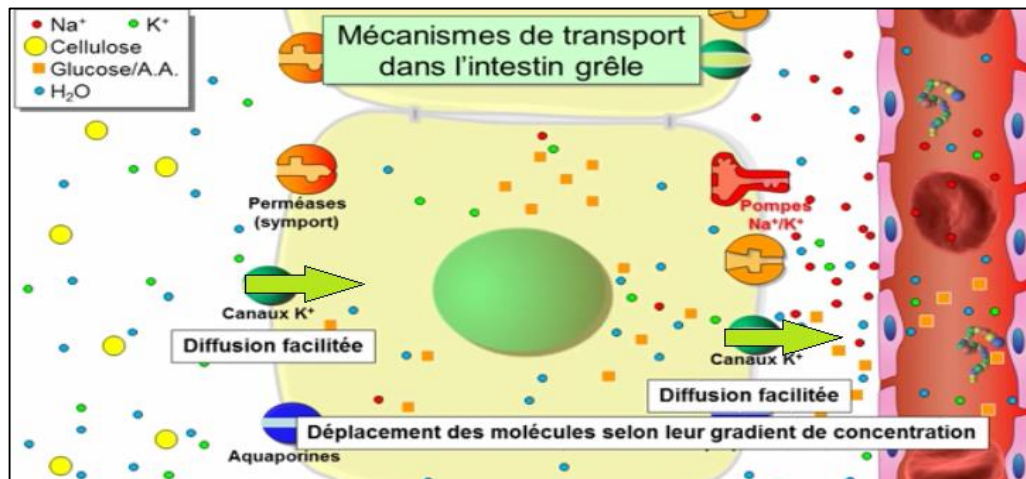


Figure.27 : Le transport passif K^+ dans le pole apicale des entérocytes

De même le glucose qui est absorbé et qui est en grande concentration dans l'entérocyte va sortir du pole basale dans le liquide interstitiel par diffusion facilitée en présence du transporteur de type GLUT2 afin rejoindre la circulation sanguine par diffusion simple à travers les capillaire fenêtrer. À la fin on aura des concentrations équivalant du glucose entre les entérocytes le liquide interstitiel et le plasma.

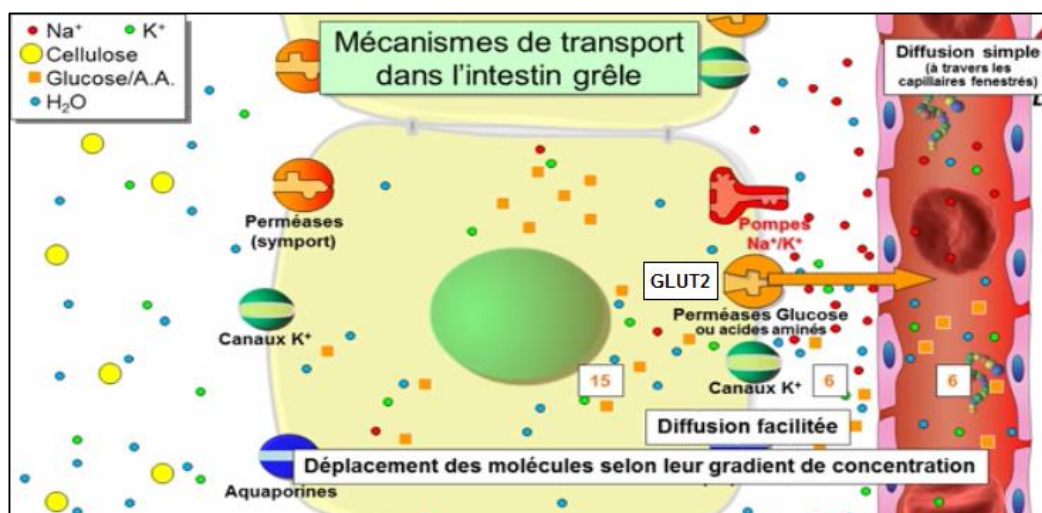


Figure.28 : Le transport passif par les GLUT2.

Suite à ces différents modes de transport on remarque que le compartiment du liquide interstitiel est plus concentré en Na^+ comparativement au plasma, et afin d'obtenir des concentrations équivalentes il y'aura le passage des ions sodium, par une diffusion simple à travers les capillaires fenêtrés.

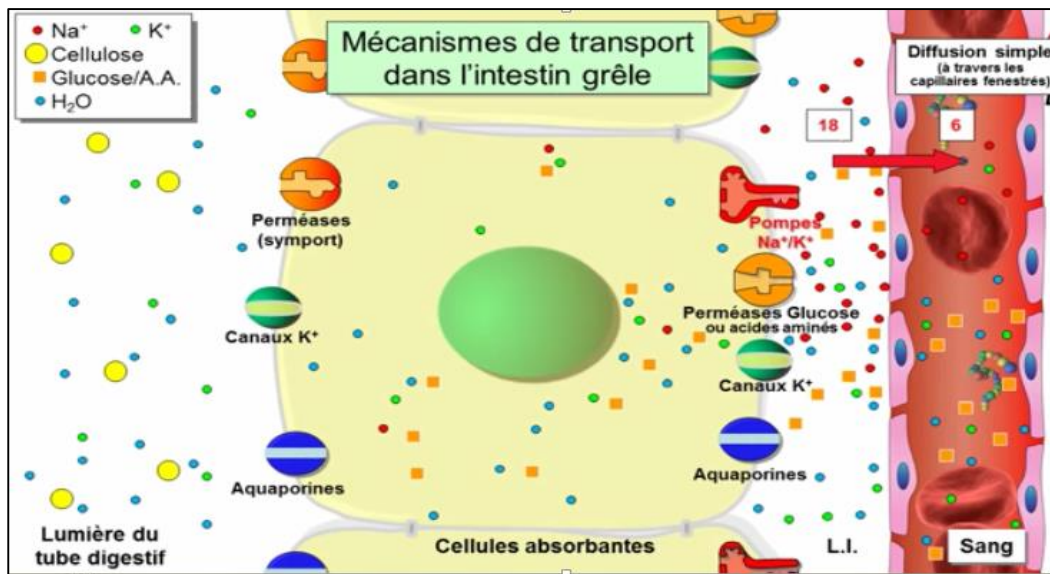


Figure.29 : La diffusion dans le sang.

À la fin il y'aura le déplacement du solvant (l'eau) de la zone la moins concentrée (hypotonique) qui est la lumière de l'intestin et l'entérocyte vers la zone la plus concentrée (hypertonique) en soluté représenté par le liquide interstitiel et le sang via les aquaporines par l'osmose jusqu'à l'équilibre des concentrations dans les différents compartiments et on parle donc de milieux isotoniques.

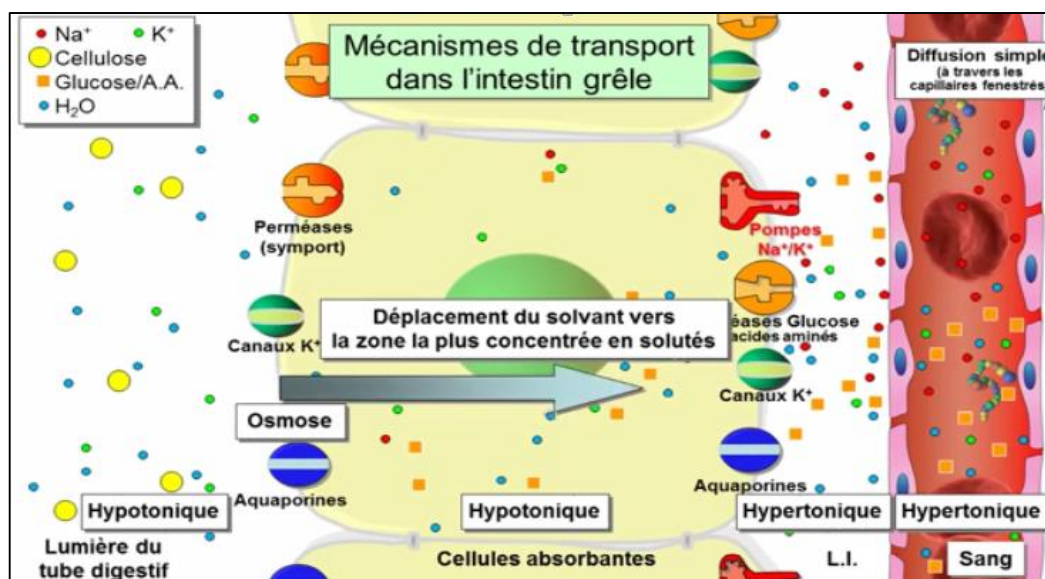


Figure.30 : Le retour de l'eau dans le sang.

Il est à noter que les processus présentés sont dynamique ce qui veut dire qu'au niveau du tube digestif il y'a ce qu'on appelle le plus communément le péristaltisme le mécanisme par lequel la nourriture avance. Du cout il arrive constamment de nouveaux éléments qui vont être absorbé.

Ces processus se font simultanément d'une manière continu tant qu'il y'a des nutriments a absorbé.

Remarque :

Il y'a certaine molécules présente dans la lumière du tube digestif ne peuvent pas être absorbé à cause de l'absence de protéines de transporteur ou leurs taille exemple : la cellulose dans les enzymes de dégradation sont absente chez l'être humain ce qui va empêcher son absorption.

3. Transporteurs d'acides aminés :

Même si nous internalisons des grammes d'acides aminés chaque jour, les protéines impliquées dans leur transport (dans le tube digestif) demeurent mal caractérisées. Le passage des acides aminés à travers la membrane plasmique de l'entérocyte est instrumentalisé par un symport fonctionnant à l'aide du gradient de sodium (Na^+) ou de protons (H^+). Dû à l'extrême acidité du ventre, le gradient de H^+ est très fort dans la première partie de jéjunum (intestine grêle) et c'est le transporteur de di- ou tri-peptides, PepT1, qui en profite. Ce transporteur semble le plus important pour l'apport en matière d'acides aminés. Ce transport actif-secondaire est également impliqué dans le passage des antibiotiques de type beta-lactame (les pénicillines et céphalosporines). Les co-transporteurs Na^+ -dépendantes jouent également un rôle mais sont trop peu caractérisés (figure 10b).

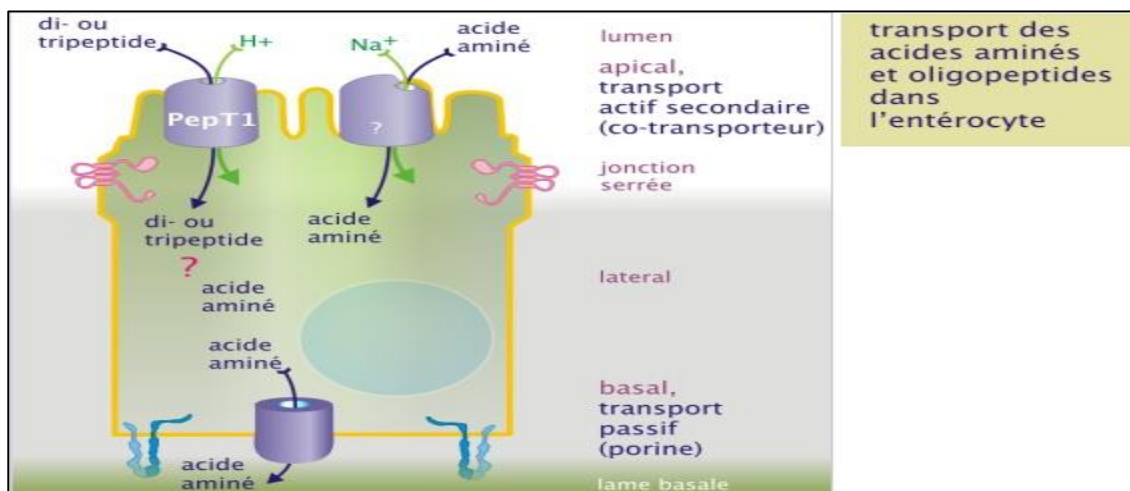


Figure.31 : les transporteurs des acides aminés dans l'entérocyte de l'épithélium intestinal.

4. Transporteurs ABC :

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. Les protéines réalisant cette opération ont un poids moléculaire d'environ 140 kDa et sont formées de 12 hélices α . Ces transporteurs sont caractérisés par une séquence précise d'acides aminés localisée dans le domaine cytoplasmique : 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. Notre connaissance actuelle de cette famille a bénéficié d'études sur la résistance des micro-organismes aux antibiotiques. 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). Les cellules cancéreuses sont capables d'en exprimer très fortement certains ; la surexpression de la P-glycoprotéine-170 (P170) est responsable d'une multirésistance aux drogues (MDR) et donc à la chimiothérapie anti-cancéreuse.

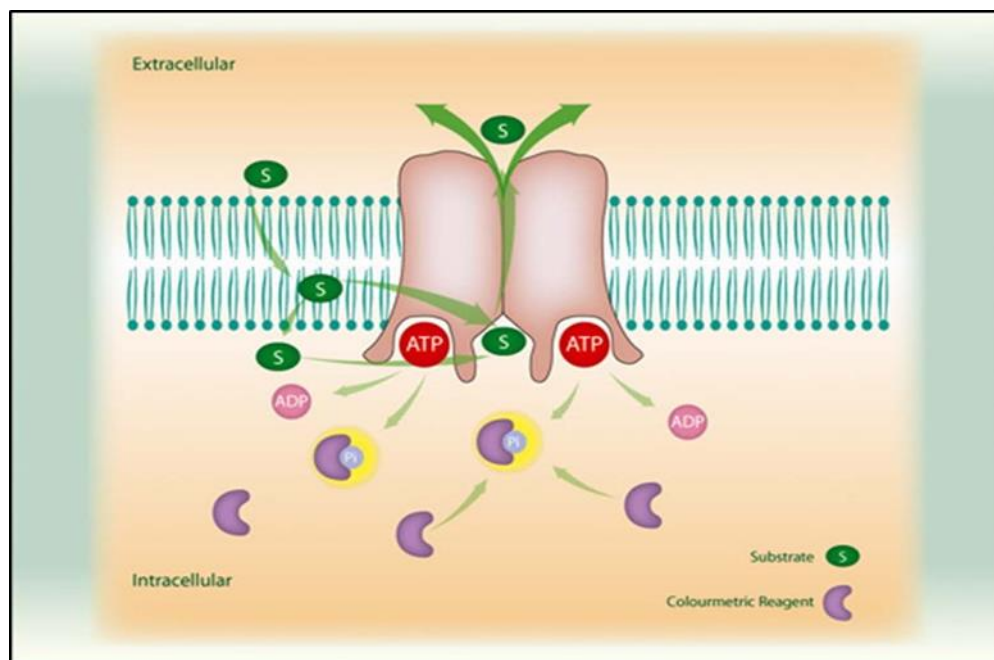


Figure.32 : Transporteurs ABC.

Pourquoi s'intéresse-t-on à cette famille de transporteur ?

La chimiorésistance de certaines tumeurs est due à une surexpression d'un transporteur de la famille ABC (MDR1) qui excrète les xénobiotiques (médicaments)

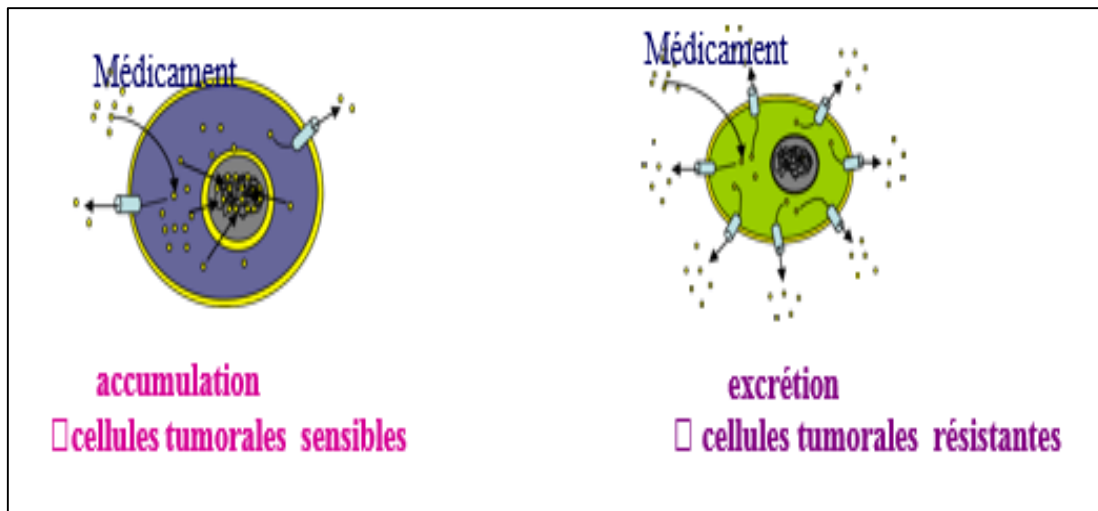


Figure.33 : Le rôle des Transporteurs ABC dans la résistance aux médicaments.

5. Le maintien du pH :

La concentration de H^+ détermine l'acidité d'une solution. Le pH ($-\log [H^+]$) est la grandeur utilisée pour cette mesure. Parce que la fonction d'une protéine dépend du pH environnant, la cellule doit assurer dans ses différents compartiments un pH bien précis et stable. Les enzymes lysosomiales qui dégradent les protéines fonctionnent préférentiellement à pH 5,5 alors que les enzymes cytoplasmiques fonctionnent de façon optimale à pH 7,2. Une concentration stable en ions H^+ (protons) ne se maintient dans le cytosol que du fait de l'existence de mécanismes de transport actif rejetant des protons hors de la cellule. Ce type de transport sert à compenser à la fois la production métabolique de molécules acides et l'entrée passive de protons.

5.1. Milieu intracellulaire :

A. Les échangeurs Na^+/H^+ et HCO_3^-/Cl^- :

Le pH cytoplasmique est essentiellement régulé par deux types d'échangeurs (parmi d'autres mécanismes non mentionnés ici) :

- ✚ Le premier échange Na^+ externe contre H^+ interne (Na^+/H^+ échangeur ou NHE). Cet échange, effectué par une famille de protéines membranaires (NHE1-5) d'un poids moléculaire d'environ 92 kDa, est rendu possible par le gradient de Na^+ et est activé par une

acidification intracellulaire. La sensibilité de cet antiport aux protons est déterminée par des signaux externes tels que les facteurs de croissance par exemple.

- ✚ Le second échange HCO_3^- interne contre Cl^- externe (échangeur d'anions ou AE2). Cet échange est rendu possible par le gradient de Cl^- et est activé par une alcalinisation intracellulaire.

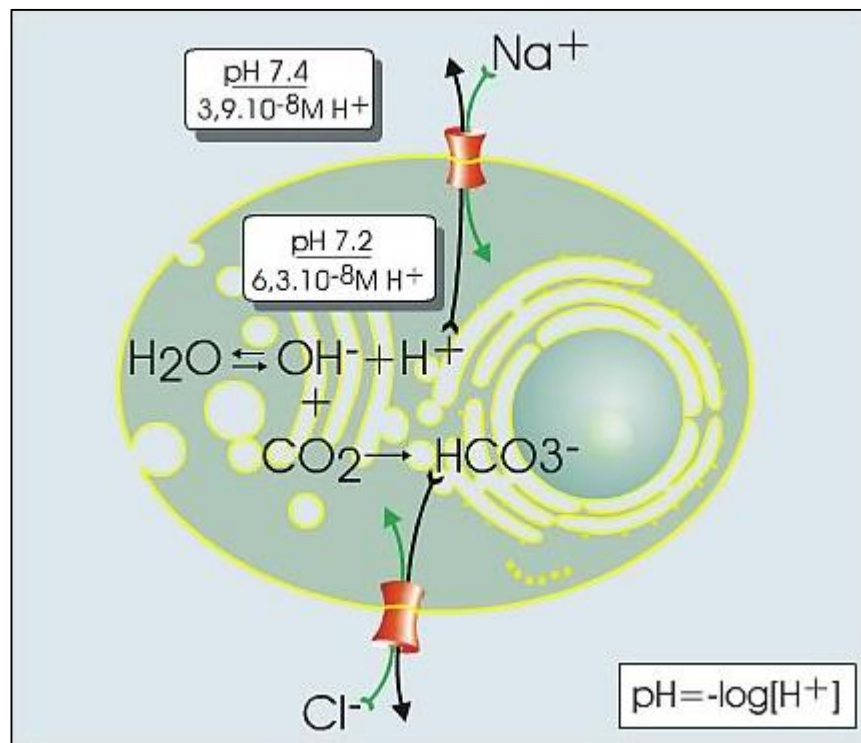


Figure.34 : Maintien du pH intracellulaire par les échangeurs Na^+/H^+ et $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

B. ATPase H⁺, pompe à protons :

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 cytotoxiques (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.

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.

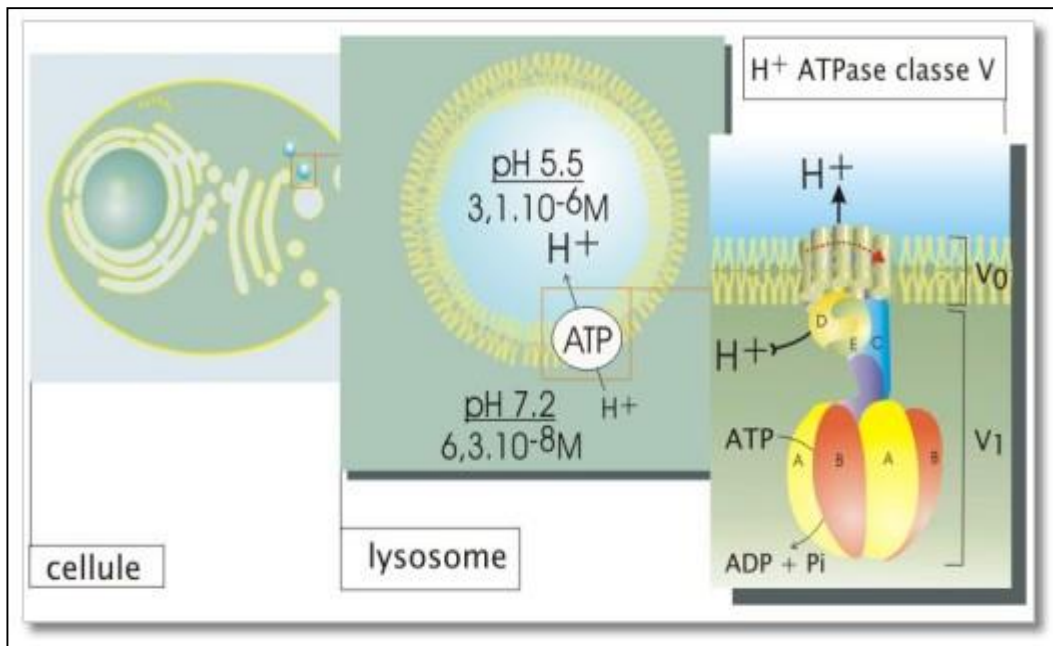


Figure.35 : Acidification des endosomes et lysosomes par la pompe H^+ -ATPase (classe V).

5.2. Milieu extracellulaire. ATPase H^+ / K^+ :

Le pH gastrique est régulé par l'ATPase H^+ / K^+ (classe P) qui se trouve associée à la membrane plasmique des cellules gastriques pariétales de mammifère et qui transporte un proton à l'extérieur en important un ion K^+ (respectant l'électroneutralité).

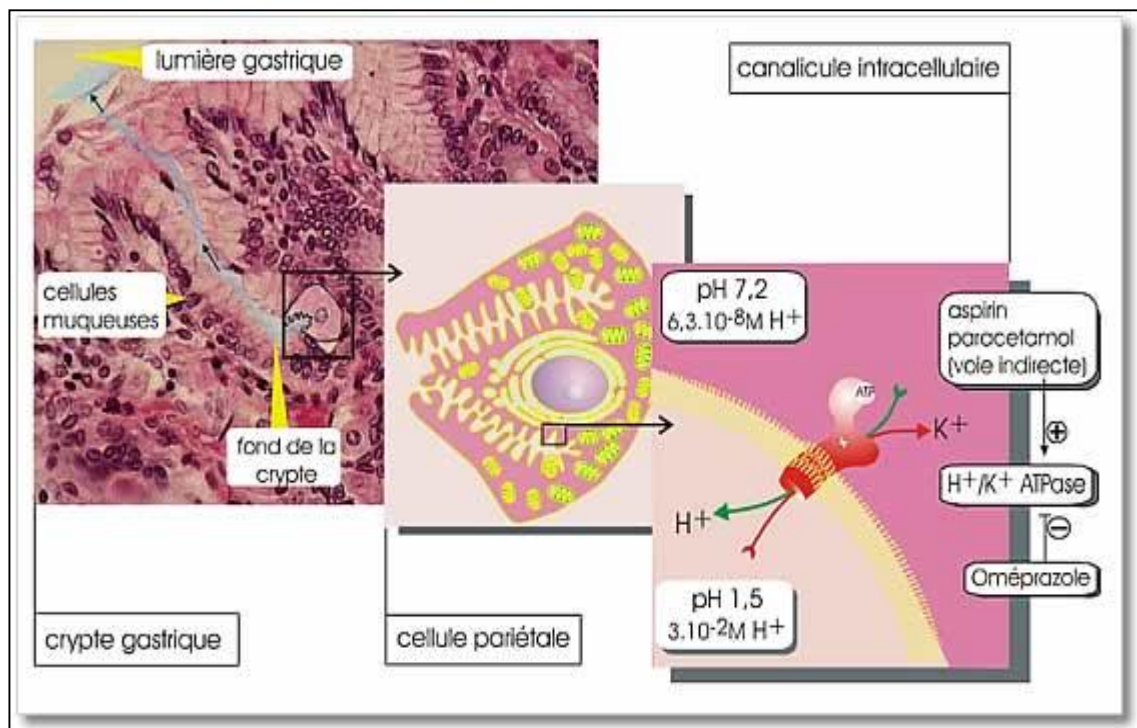


Figure.36 : Acidification du contenu stomacal par la pompe H^+ / K^+ -ATPase des cellules pariétales.

Cette pompe, constituée de deux sous-unités de 120 kDa et 50 kDa, ressemble aux ATPases Na^+/K^+ et Ca^{2+} . L'hydrolyse de l'ATP et la phosphorylation sur le résidu aspartate (369) produisent le changement de conformation qui facilite le passage des ions. Cette pompe génère un puissant gradient de concentration de protons : la concentration de H^+ est 10^6 fois plus élevée dans la lumière de l'estomac que dans le cytosol de la cellule. Un environnement très acide est ainsi mis en place dans l'estomac (pH 1,5, avec 0.03 M H^+). Le pH bas est essentiellement destiné à éliminer les micro-organismes pathogènes qui entrent avec la nourriture.

Remarque :

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).

6. Le maintien de l'équilibre hydrique :

Les reins permettent d'assurer cet équilibre hydrique en compensant les apports d'eau (via les boissons que nous buvons, et la nourriture) et les sorties d'eau (via l'urine, sueurs, etc.) jour après jour.

Rappel :

A. Les reins :

Chez l'homme, les reins sont des organes en forme de haricots mesurant en moyenne 12cm de long, 5 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Entourés d'une capsule, les reins sont formés du cortex rénal et en profondeur de la médulla rénale constituée par les pyramides de Malpighi (voir figure ci-dessous). Au centre des reins, le bassinnet collecte l'urine produite qui sera déversée dans la vessie par les uretères. Enchâssés dans le cortex et la médulla rénale, les néphrons au nombre d'environ 1 million constituent l'unité fonctionnelle du rein.

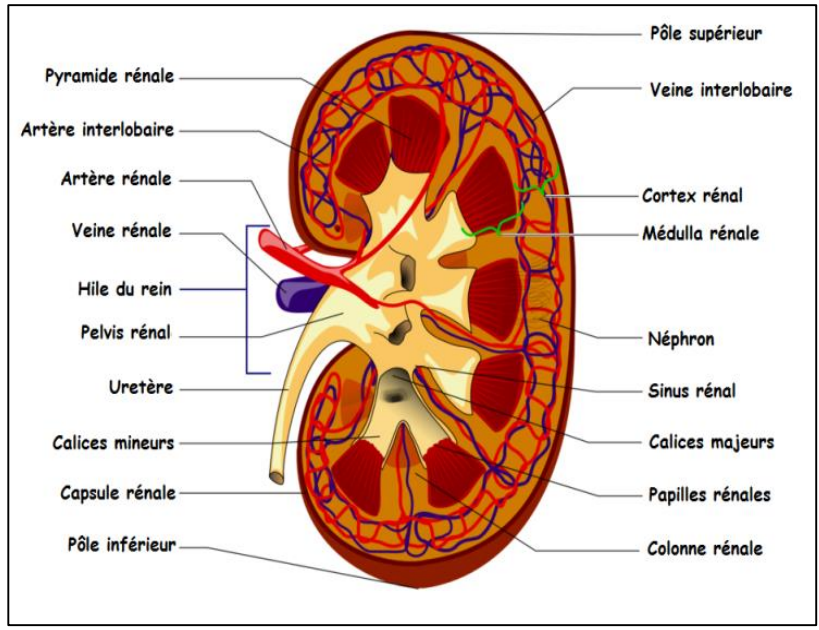


Figure.37 : Vue générale d'un rein.

□ Il existe deux types de néphrons :

- + 80% d'entre eux, *les néphrons corticaux*, sont en quasi-totalité contenus dans le cortex rénal
- + Les 20% restant pénètrent dans la médulla rénale et forment *les néphrons juxtamédullaires*

Qu'ils soient corticaux ou juxtamédullaires, les néphrons sont tous constitués de deux parties distinctes, le corpuscule de Malpighi et le système tubulaire.

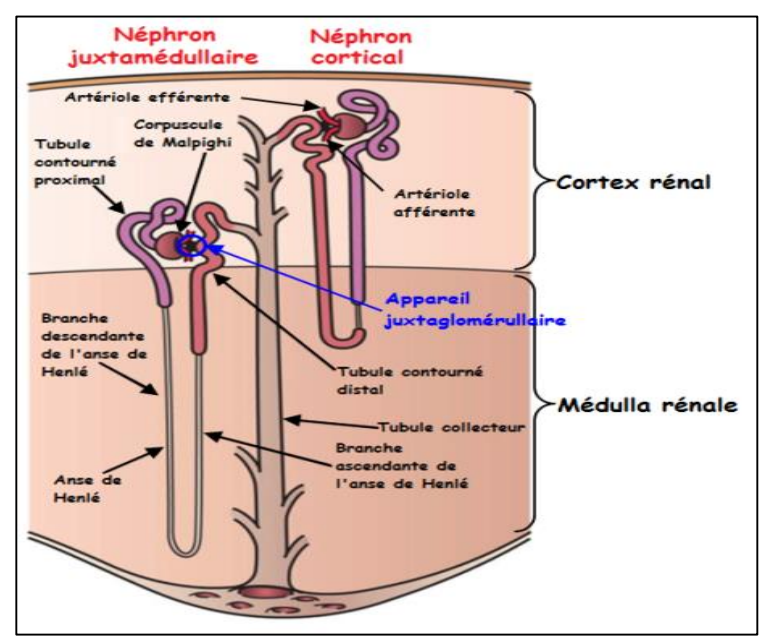


Figure.38 : Structure du néphron.

❑ Le glomérule et les capillaires glomérulaires

Le glomérule représente la partie vasculaire du corpuscule de Malpighi. Le sang pénètre dans le glomérule par l'artériole afférente donnant naissance à un réseau capillaire renfermé dans la capsule de Bowman. Le sang ressort ensuite par l'artériole efférente d'un diamètre inférieur à celui de l'artériole afférente.

Les capillaires glomérulaires, fenêtrés, présentent de larges pores permettant à des nombreuses substances plasmatiques de filtrer. Entre les capillaires, les cellules mésangiales, grâce à leur activité contractile contrôlée par plusieurs médiateurs chimiques, ont la capacité de modifier le débit sanguin dans les capillaires

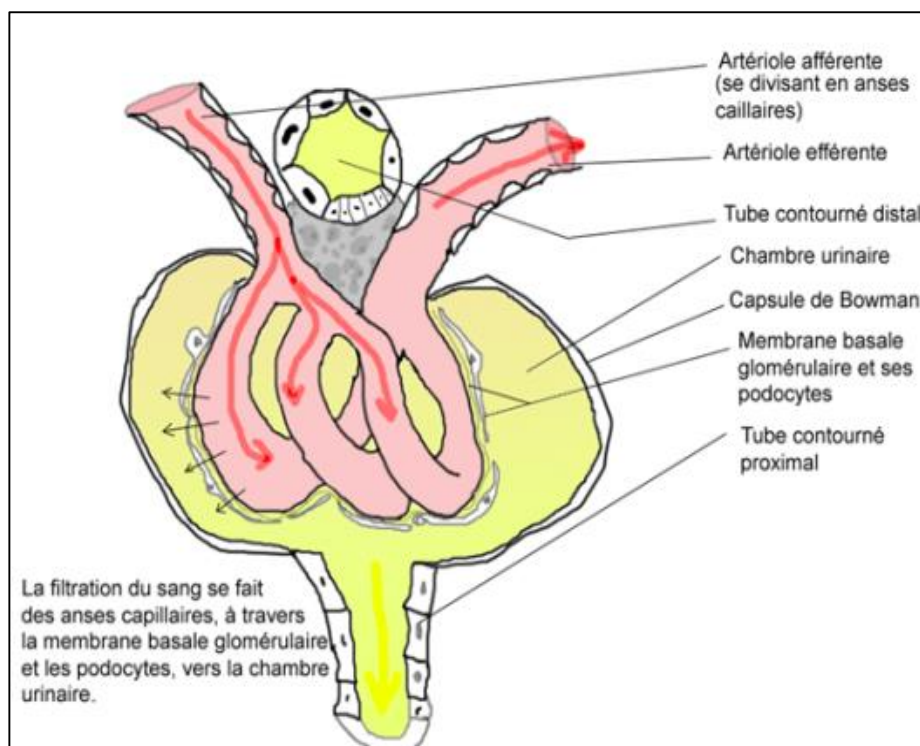


Figure. 39 : Le glomérule du néphron.

❑ La capsule de Bowman :

La capsule de Bowman est une structure creuse en forme de boule entourant le glomérule.

Elle est constituée de 2 feuillets :

- ✚ le feuillet pariétal externe qui se prolonge par le tube contourné proximal ;
- ✚ le feuillet viscéral interne formé de cellules appelées podocytes d'où se détachent de nombreux prolongements (pédicelles) venant entourer les capillaires glomérulaires et ne laissant que d'étroites fentes de filtration autour des capillaire.

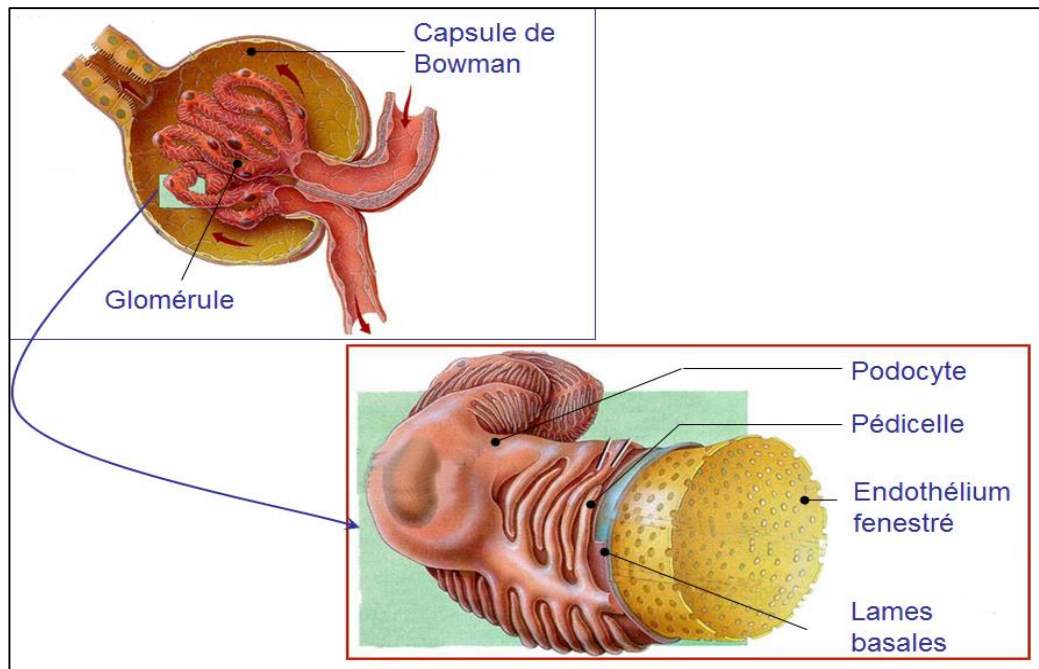


Figure.40 : l'ultrastructure du glomérule.

Enfin, entre la paroi des capillaires et les pédicelles les entourant, une matrice extracellulaire appelée membrane basale agit comme un tamis empêchant la plupart des protéines du plasma de filtrer.

❑ **La capsule se prolonge par un système tubulaire :**

L'urine primitive formée dans la capsule de Bowman est évacuée du corpuscule par le tubule contourné proximal. Le liquide que l'on nomme alors filtrat passe ensuite dans l'anse de Henlé, un long tube en forme de «U» s'enfonçant plus ou moins profondément dans la médulla selon le type de néphron.

✚ **L'appareil juxtaglomérulaire :**

L'extrémité de la branche ascendante de l'anse de Henlé passe entre les artérioles afférentes et efférentes formant une zone appelée appareil juxtaglomérulaire. L'appareil juxtaglomérulaire est impliqué dans le feedback tubuloglomérulaire régissant intrinsèquement le débit de filtration glomérulaire. Il est également impliqué au niveau systémique pour la régulation de la pression artérielle dans la formation d'angiotensine II par la sécrétion de rénine.

✚ **Tube collecteur :**

L'anse de Henlé se prolonge ensuite par le tubule contourné distal qui débouche finalement dans le tube collecteur de Bellini. Jusqu'à 8 néphrons peuvent déverser l'urine dans un même tube collecteur. Les tubes collecteurs traversent la médulla pour atteindre le bassinnet dans lequel est déversée l'urine

Le néphron, unité fonctionnelle du rein, remplit trois fonctions essentielles :

- + **filtration** glomérulaire,
- + **réabsorption**
- + **sécrétion** tubulaires.

6.1. Les fonctions du néphron et les échange ioniques :

6.1.1. La filtration :

La filtration correspond à la sortie de liquide du compartiment sanguin des capillaires glomérulaires vers la lumière de la capsule de Bowman pour former l'urine primitive. Ce mécanisme n'a lieu qu'au niveau du corpuscule rénal.

Le volume de liquide filtré dans la capsule de Bowman par unité de temps est appelé débit de filtration glomérulaire.

Après la filtration du plasma sanguin dans le glomérule de Malpighi, le filtrat glomérulaire, également appelé urine primitive, coule dans les tubules rénaux et tubes collecteurs et est excrété sous la forme d'urine.

Une substance contenue dans le filtrat peut être réabsorbée soit par voie transcellulaire ou transépithéliale (c'est-à-dire en passant par l'intérieur des cellules), soit par voie paracellulaire en passant entre les cellules épithéliales constituant la paroi des tubules.

Dans le premier cas, les substances doivent franchir trois membranes, les membranes apicales et basolatérale de la cellule épithéliale ainsi que la membrane des capillaires péri-tubulaires.

Dans le second cas, c'est l'existence d'une perméabilité plus ou moins importante entre les cellules épithéliales par des jonctions serrées qui va permettre à certaines substances de passer par voie paracellulaire.

A. Paramètres influençant le DFG :

Le DFG est influencé par la surface totale des capillaires glomérulaires et la perméabilité de la membrane des capillaires (le produit de ces deux paramètres définit le coefficient d'ultrafiltration notée K_f) ainsi que par la pression nette de filtration (PNF). La PNF dépend de :

- + la pression hydrostatique du sang dans les capillaires glomérulaires (PHg). Cette pression, de 55 mmHg en moyenne favorise la sortie de liquide dans la capsule de Bowman ;

- ✚ la pression oncotique (π) liée à la présence de protéines dans le sang. Cette pression, de 30 mmHg en moyenne, favorise l'entrée de liquide dans le sang.
- ✚ la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (P_{Hcap}). La capsule de Bowman étant un espace clos, la présence de liquide dans cet espace crée une pression s'opposant à la sortie de liquide du compartiment sanguin. Cette pression est en moyenne de 15 mmHg.

Le bilan vaut donc : $P_{NF} = P_{Hg} - \pi - P_{Hcap} = 55 - 30 - 15 = 10 \text{ mmHg}$

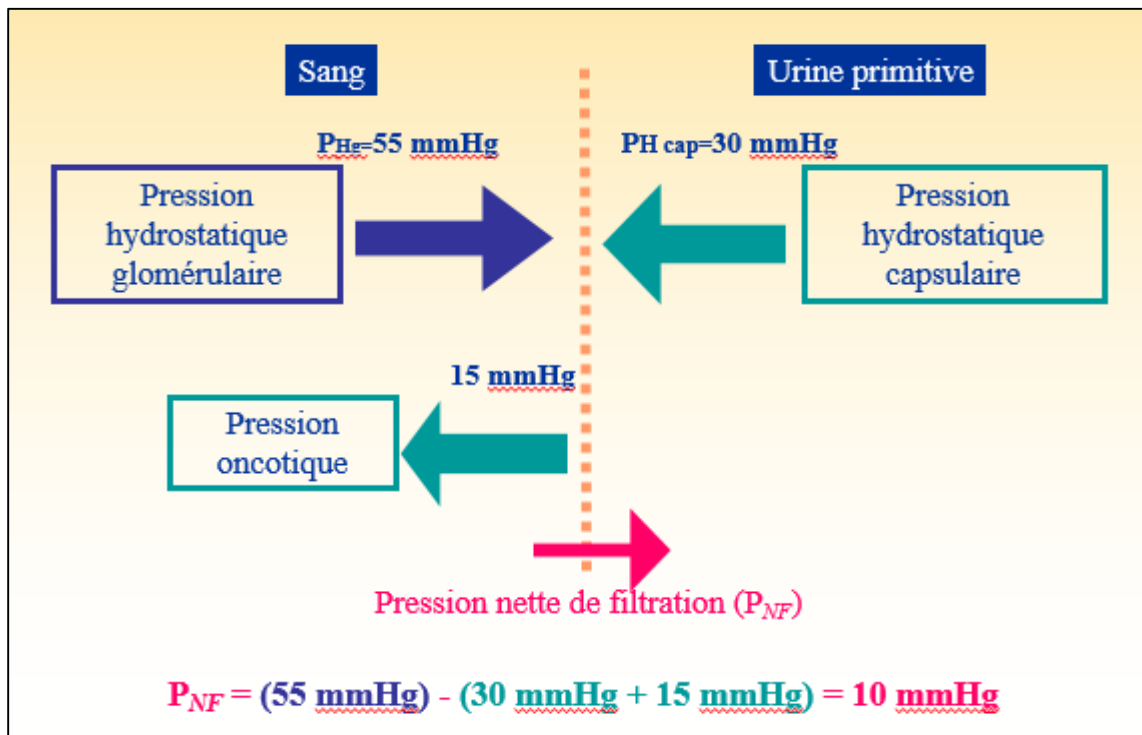


Figure.41 : Paramètres influençant le DFG

6.1.2. La réabsorption :

Les processus de réabsorption et de sécrétion tubulaires sont des processus très sélectifs (contrairement à la filtration glomérulaire, processus non sélectif). Les substances doivent traverser deux parois, celle du tubule rénal et celle des capillaires péri-tubulaires. Le mouvement peut se produire soit passivement par diffusion osmotique (réabsorption de l'eau), soit par transport passif selon le gradient chimique ou électrochimique (transport de Cl^- ou de l'urée) ou en mode actif (transport du glucose), contre le gradient chimique ou électrochimique, nécessitant d'une grande quantité d'énergie.

Les principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal :

✚ Ions sodium (Na⁺) :

-65% du Na⁺ filtré est réabsorbé dans le tubule contourné proximal, par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques, les pompes Na⁺-K⁺ (Na⁺ / K⁺ ATPase), présentes dans toutes les cellules de l'organisme. La réabsorption du Na⁺ est essentiel dans le mécanisme de la réabsorption d'autres substances comme l'eau, le Cl⁻, le glucose, les acides aminés, etc.

-25% du Na⁺ est réabsorbé dans l'anse de Henle, principalement dans la portion ascendante puisque la portion descendante est imperméable au chlorure de sodium (NaCl).

-Dans le tubule contourné distal et dans le tube collecteur, la réabsorption de Na⁺ est facultative et dépend d'une hormone produite par les glandes surrénales, l'aldostérone. Cette réabsorption contrôlée dépendant des réserves en Na⁺ de l'organisme, c'est-à-dire, en cas de manque en Na⁺, la réabsorption dans la portion distale du tube rénal, est stimulée de manière à conserver le Na⁺ dans l'organisme;

✚ Eau (H₂O) :

-80% de l'eau est réabsorbée par osmose dans le tubule contourné proximal (65%) et dans la branche descendante de l'anse de Henle (15%). Cette quantité réabsorbée est fixe et indépendante de la quantité d'eau présente dans l'organisme.

- La branche ascendante de l'anse de Henle est imperméable à l'eau qui sera donc conservée dans cette partie.

-Enfin, une quantité variable est réabsorbée dans le tubule contourné distal et le tube collecteur sous contrôle de l'hormone antidiurétique (ADH), selon les besoins de l'organisme ;

✚ Ions chlorure (Cl⁻) :

-La réabsorption de Cl⁻ se produit passivement en raison du gradient électrochimique créé par la réabsorption de Na⁺. La quantité de Cl⁻ réabsorbée est donc dépendante de la quantité de Na⁺ réabsorbée.

✚ Glucose, acides aminés, vitamines :

- 100% du glucose, des acides aminés et des vitamines sont réabsorbés dans le tubule contourné proximal par transport actif, en utilisant la force créée par le gradient de réabsorption du sodium, par un système de co-transport avec du Na⁺;

🚩 Ions calcium (Ca²⁺), phosphate (PO₄³⁻) :

-La réabsorption de nombreux électrolytes se passe sous le contrôle de l'hormone produite par les glandes parathyroïdes, la parathormone (PTH), qui les maintient à des niveaux normaux et altère également ces niveaux, en les adaptant aux besoins momentanés de l'organisme ;

🚩 Urée :

L'urée est un résidu azoté qui est partiellement réabsorbé. La réabsorption de l'eau par osmose fait que des substances comme l'urée soient de plus en plus concentrées au long du tubule. Cette différence de concentration à l'intérieur et à l'extérieur du tubule provoque la réabsorption passive de l'urée. Toutefois, la membrane du tubule est perméable à ce résidu, de ce fait, au moins 50% retourne vers la circulation sanguine.

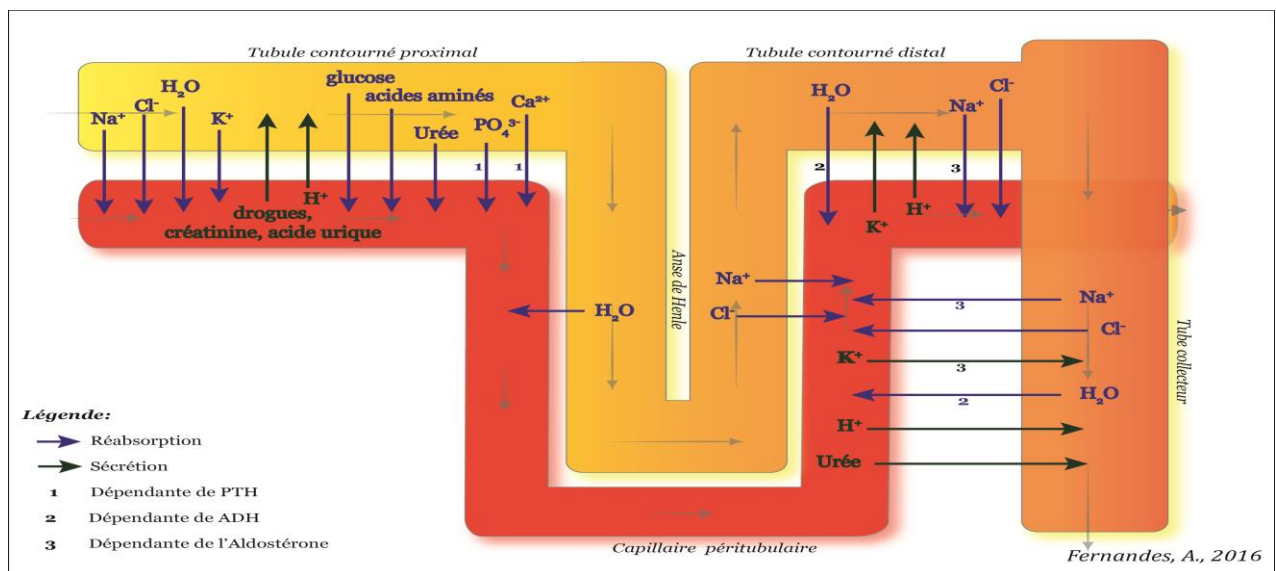


Figure.42 : Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal.

6.1.2.1. Le Tube contourné Proximal (TCP) :

A. Transport actif primaire du sodium :

99% du sodium contenu dans l'urine primitive sont réabsorbés activement. La réabsorption de cet ion se fait par voie transépithéliale grâce à un canal sodique présent dans la membrane apicale et à une pompe Na/K dans la membrane basolatérale des cellules épithéliales.

Le sodium s'accumulant dans le liquide interstitiel diffus ensuite passivement dans le plasma selon son gradient de concentration. Notez dès à présent que, c'est le transport actif du sodium tout le long des tubules rénaux qui fournit la force motrice de réabsorption de nombreuses substances.

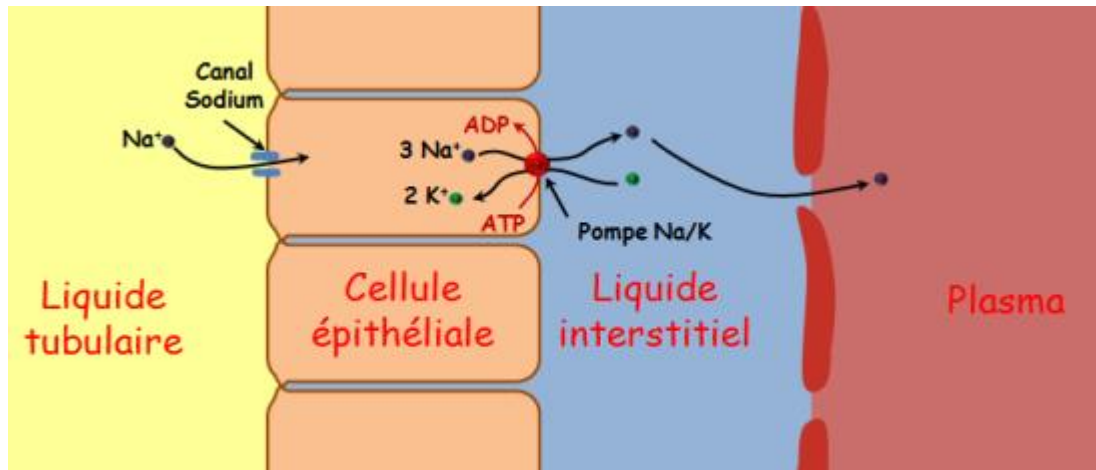


Figure.43 : Transport actif du sodium

B. Transport actif secondaire :

Le transport actif secondaire associé au transport actif primaire du sodium permet la réabsorption de glucose, d'acides aminés, de lactate, de phosphate ou encore de vitamines.

Ce mode de transport nécessite un cotransporteur dans la membrane apicale de la cellule épithéliale. Par exemple, pour le glucose, le cotransporteur Na – Glucose fait pénétrer le glucose dans la cellule contre son gradient de concentration en utilisant l'énergie fournie par le sodium qui se déplace selon son gradient électrochimique.

Au niveau de la membrane basolatérale, le sodium passe dans le liquide interstitiel grâce à la pompe Na/K alors que le glucose diffuse à l'extérieur grâce à un transporteur

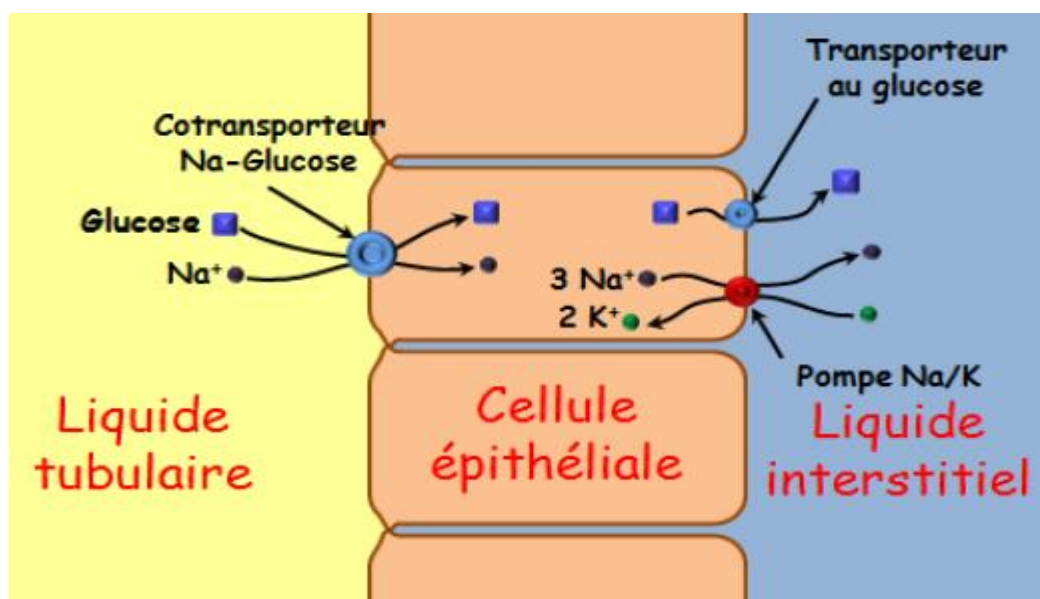


Figure.44 : Transport actif secondaire du glucose.

C. Saturation des mécanismes de transport actif :

Excepté pour les ions sodium, toutes les substances réabsorbées par transport actif ont un taux maximal de réabsorption T_m .

Le taux maximal de réabsorption est lié au nombre limité de transporteurs présents dans les tubules rénaux. Par exemple, T_m du glucose est de 375 mg/min. Ainsi, pour une glycémie inférieure à 3 g/L, la réabsorption du glucose est totale et donc la glycosurie est nulle. Par contre, pour une glycémie supérieure à 3 g/L, le mécanisme de réabsorption est saturé, provoquant une glycosurie non nulle (voir figure ci-dessous).

Graphes du taux de filtration, de réabsorption et d'excrétion du glucose en fonction de la glycémie.

D. Réabsorption obligatoire de l'eau :

La réabsorption active du sodium provoque une diminution de la pression osmotique dans le liquide tubulaire et son augmentation dans le liquide interstitiel, créant un important gradient osmotique. Ce gradient est à l'origine d'un important mouvement d'eau par osmose en direction du liquide interstitiel.

Ce mécanisme est appelé réabsorption obligatoire de l'eau et a lieu tant que la membrane épithéliale est perméable à l'eau.

E. Autres réabsorptions passives :

Nous venons de voir que la réabsorption du sodium provoque celle de l'eau. De ce fait, les concentrations des différentes substances autres que celle du sodium augmentent dans le liquide tubulaire. Si la membrane est perméable à ces différentes substances, elles vont alors diffuser passivement selon leur gradient de concentration vers le liquide interstitiel puis vers le plasma.

Ce mécanisme de réabsorption passive est celui observé par exemple pour la réabsorption de l'urée ou du chlore. En plus, le sodium réabsorbé crée un excès de charge négative dans le liquide tubulaire, provoquant une sortie des ions chlore selon le gradient électrique.

Organigramme de fonctionnement de la réabsorption passive du chlore et de l'urée

Réabsorption passive du chlore et de l'urée.

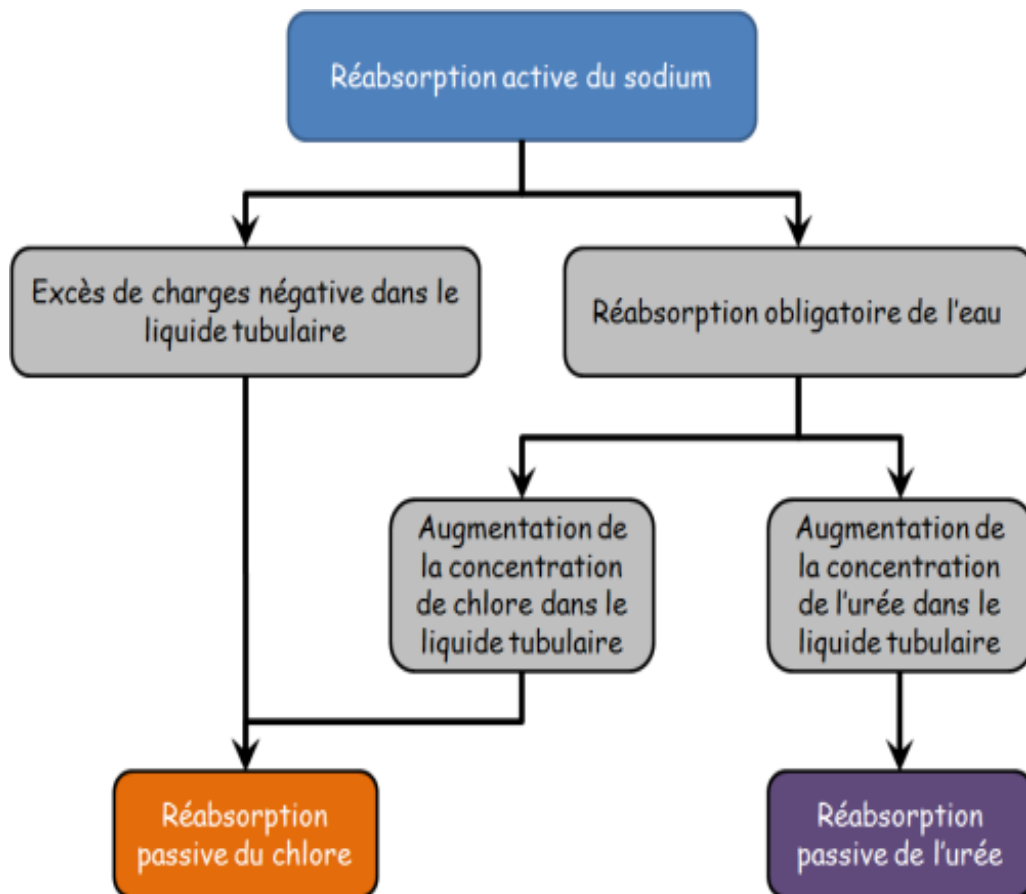


Figure.45 : Réabsorption passive du chlore et de l'urée

F. Des transports spécifiques :

Favorisent l'entrée du sodium au pôle apical des cellules : par exemple, l'antiport Na^+/H^+ couple l'entrée de sodium à la sécrétion d'un ion H^+ . Autres exemples, le Na^+ pénètre dans la cellule par des symports (cotransports), tels que le co-transport Na^+ -glucose, Na^+ -acide aminé, Na^+ - Pi , ...

Le glucose et les autres molécules qui pénètrent ainsi dans la cellule traversent ensuite la membrane baso-latérale par des mécanismes passifs. Quant à lui, le Na^+ sort à travers la membrane basolatérale de la cellule par un transport actif (transport contre le gradient électrochimique : la Na^+,K^+ -ATPase et plus accessoirement par un co-transport Na^+ - HCO_3^-).

Enfin, la voie paracellulaire du tubule proximal est très perméable. Ces transports actifs entraînent une réabsorption passive d'eau et de chlore.

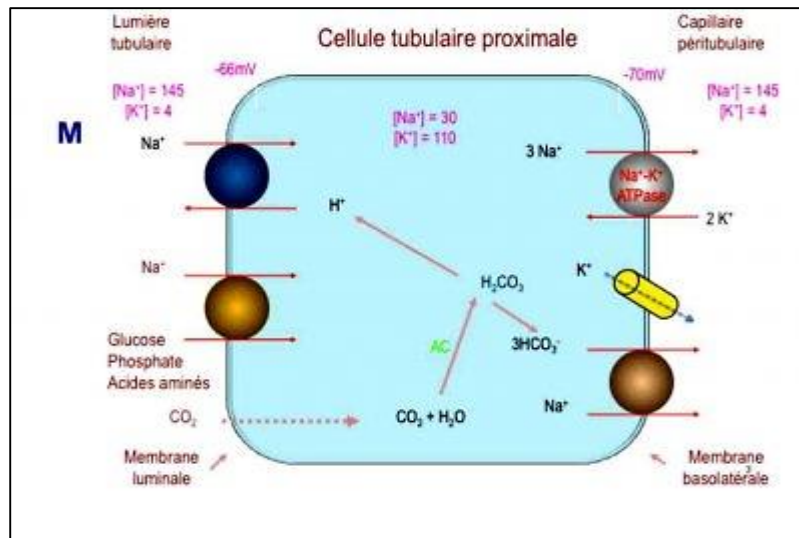


Figure.46 : Mécanismes de transport dans le tube contourné proximal.

6.1.2.2. Anse de Henle :

Dans ce segment du néphron, il existe une réabsorption découplée du Na et de l'eau (réabsorption d'H₂O sans Na⁺ **dans la branche descendante**) et une réabsorption active de Na⁺ sans H₂O **dans la branche ascendante**.

Ainsi, à la fin de l'anse de Henle.

- 25 % supplémentaires de la charge filtrée en Na et en H₂O ont été réabsorbés ;
- Le fluide tubulaire a subi un phénomène de concentration-dilution conduisant à l'établissement d'un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel, nécessaire à la réabsorption d'H₂O ADH dépendante dans le canal collecteur.

A. Au niveau de la branche descendante

Il y a réabsorption passive de l'eau.

B. La partie large ascendante de ce segment :

Ce segment, imperméable à l'eau, réabsorbe environ 25% du NaCl filtré. Il y a 2 types de transports :

✚ Les transporteurs :

Entrée apicale par le co-transport Na⁺ -K⁺-2Cl⁻ (NKCC2), qui transporte dans la cellule 1 ion Na⁺, 1 ion K⁺ et de 2 ions Cl⁻. La concentration du fluide tubulaire en K⁺ étant pauvre, la majorité du K⁺ réabsorbé retourne dans le fluide tubulaire par un canal K⁺ apical (ROMK), afin de maintenir

une concentration suffisante de potassium dans la lumière pour que le symport NKCC2 continue à assurer la réabsorption du NaCl. Ce transport électrogénique de K⁺ hyperpolarise (charge +) la membrane apicale.

Le NKCC2 est la cible des diurétiques de l'anse comme le furosémide ou le bumétanide.

Le sodium sort de la cellule au travers de la membrane basolatérale par la Na⁺,K⁺- ATPase et le chlore par un canal spécifique Cl⁻-Kb, ce dernier transport dépolarisant (charge -) la membrane basolatérale

✚ La voie paracellulaire :

L'inégalité de voltage des membranes apicales et basolatérales est responsables d'une d.d.p. transépithéliale lumière positive qui facilite le transport passif des cations par la voie paracellulaire. La moitié du sodium réabsorbé par ce segment l'est par la voie paracellulaire. Cette voie permet également la réabsorption de calcium et magnésium.

Puisque ce segment ne réabsorbe pas d'eau mais réabsorbe une quantité importante de NaCl, l'osmolalité du fluide tubulaire diminue le long de la branche large ascendante, appelée pour cette raison segment de dilution.

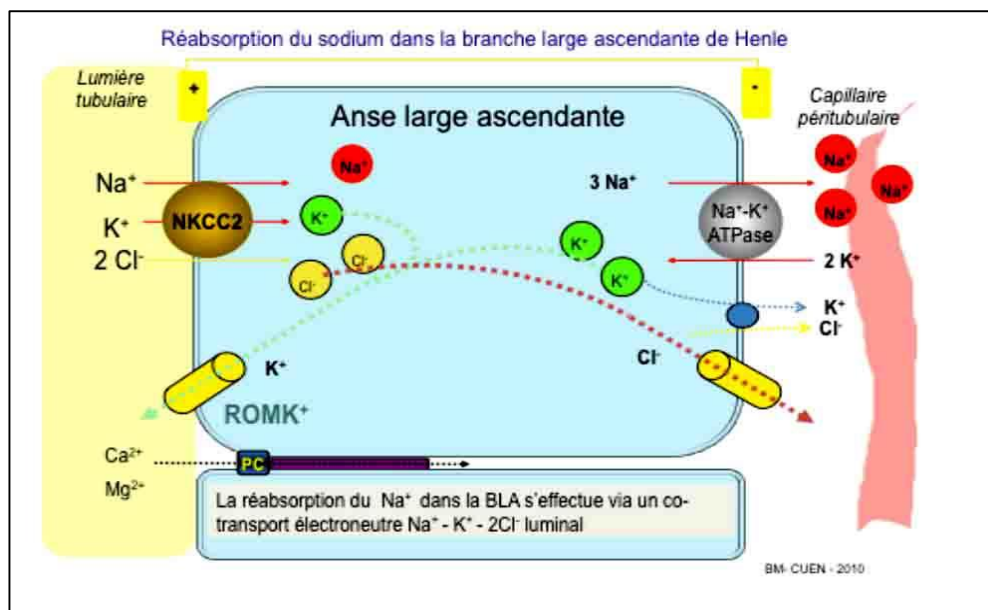


Figure.47 : Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle.

6.1.2.3. Le tubule distal et le tubule collecteur

Ces segments distaux assurent l'ajustement final de la composition de l'urine. Ils assurent la réabsorption de 5 à 10% du NaCl filtré. On distingue :

A. La portion initiale du tubule distal :

Ce segment est imperméable à l'eau. L'entrée apicale de NaCl se fait grâce au symport $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. La sortie baso-latérale de Na^+ utilise la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase et celle de Cl^- utilise le canal Cl^- - Cl^- -Kb. La dilution observée le long de la branche large ascendante continue donc. Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption de NaCl dans ce segment.

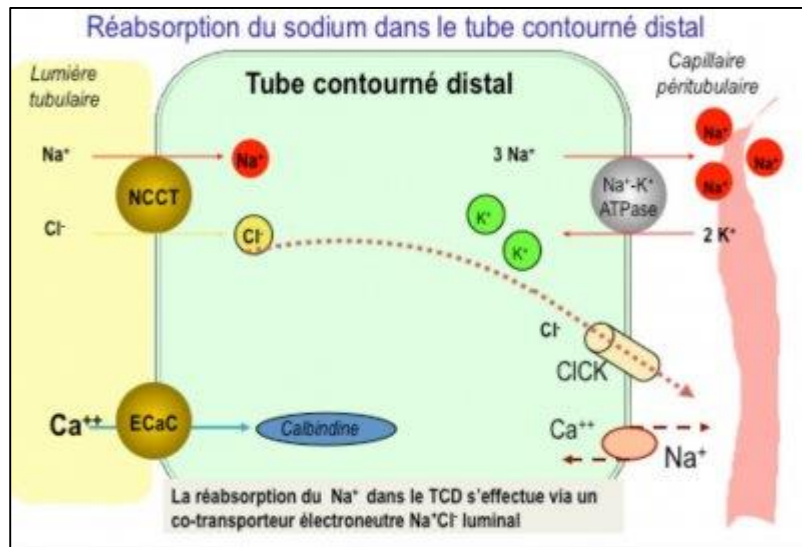


Figure.48 : Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

B. Le tubule connecteur et le canal collecteur :

Plusieurs types cellulaires sont présents dans ce segment :

- ✚ les cellules principales qui réabsorbent l'eau et le Na^+ , et sécrètent le K^+
- ✚ les cellules intercalaires qui sécrètent les ions H^+ par les cellules intercalaires

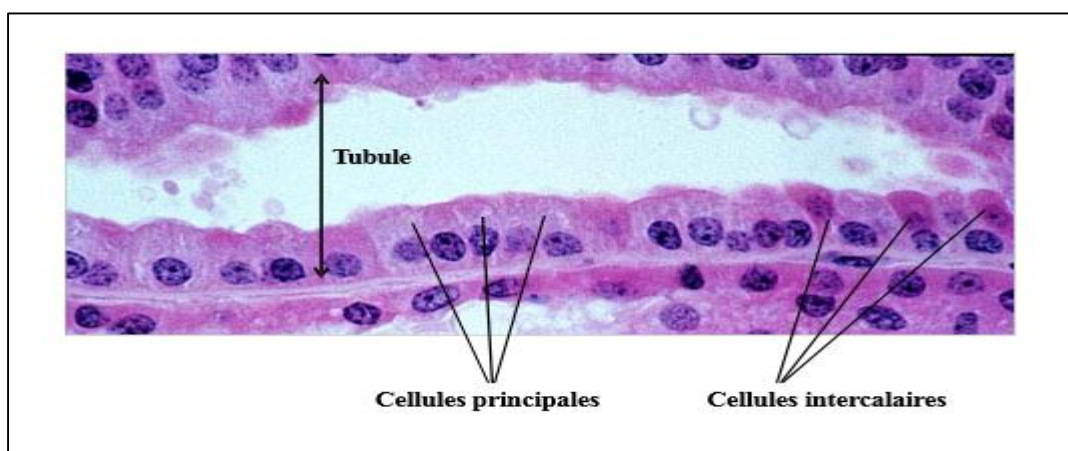


Figure.49 : Cellules principales vs intercalaires

Dans les cellules principales, l'entrée apicale de Na^+ est assurée par un canal sodique apical (ENaC). Ce canal est inhibé par l'amiloride et stabilisé à la membrane par l'aldostérone. La sortie basolatérale est assurée par la Na^+, K^+ -ATPase. Cette dernière est très active dans ce segment et stimulée par l'aldostérone. Elle maintient une faible concentration intracellulaire de Na^+ , qui favorise la réabsorption à partir du fluide tubulaire.

Cette réabsorption sodée dépolarise la membrane apicale et crée une d.d.p. transépithéliale lumière négative, qui favorise en retour la sécrétion de potassium.

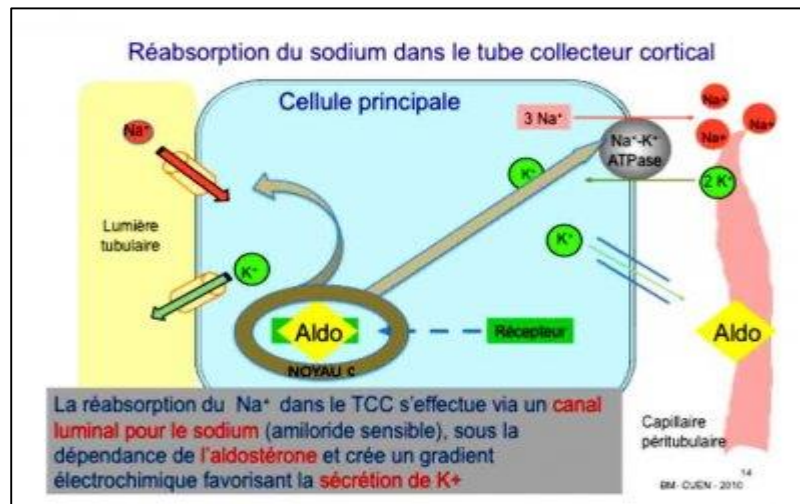


Figure.50 : Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical

6.1.3. La sécrétion :

La sécrétion correspond au passage de substance du compartiment sanguin péri-tubulaire vers le filtrat tubulaire. La sécrétion est principalement réalisée par un mécanisme de transport actif dans la dernière partie du tubule contourné distal et dans le tube collecteur.

Parmi les sécrétions, celles du potassium et des protons ont un rôle important dans l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique. Par ailleurs, de nombreux métabolites produits par l'organisme ainsi que certaines substances exogènes sont également sécrétés.

- ✚ **Ions hydrogène (H^+)** – La sécrétion de H^+ , dans les tubules contournés proximal et distal et dans le tube collecteur, est essentiel dans la régulation du pH interne (homéostasie acide-base). En cas d'acidité excessive, la sécrétion de H^+ augmente et diminue dans le cas contraire ;
- ✚ **Ions potassium (K^+)** – La sécrétion de K^+ est dépendante de la réabsorption de Na^+ , par le biais du fonctionnement des pompes $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. Dans le tubule contourné distal et le tube collecteur, elle est variable et dépend de l'aldostérone. L'augmentation de la concentration

de K^+ dans le plasma stimule la production d'aldostérone par les glandes surrénales qui va stimuler la sécrétion de K^+ et la réabsorption de Na^+ ;

✚ **Urée, créatinine, acide urique, médicaments, etc.** – Les résidus du métabolisme et xénobiotiques non filtrées ou réabsorbés passivement sont également sécrétés et excrétés dans l'urine.

7. Communication entre cellules. Connexine :

Les jonctions de type gap (jonctions communicantes) sont constituées de connexines, appartenant à une famille dont les membres sont désignés par leur poids moléculaire (connexine 32 à 50). Ce sont des protéines transmembranaires, dont la chaîne polypeptidique traverse la membrane quatre fois.

Les connexines s'assemblent en complexes de six unités qui forment un connexon ménageant ainsi un pore d'un diamètre de 2 nm environ. Les connexons présents dans les membranes de deux cellules voisines se placent en vis-à-vis, se lient entre eux et forment ainsi une jonction percée par un pore reliant les cytoplasmes des deux cellules contiguës. Ces jonctions peuvent être rassemblées en champs membranaires (nexus) plus au moins étendus.

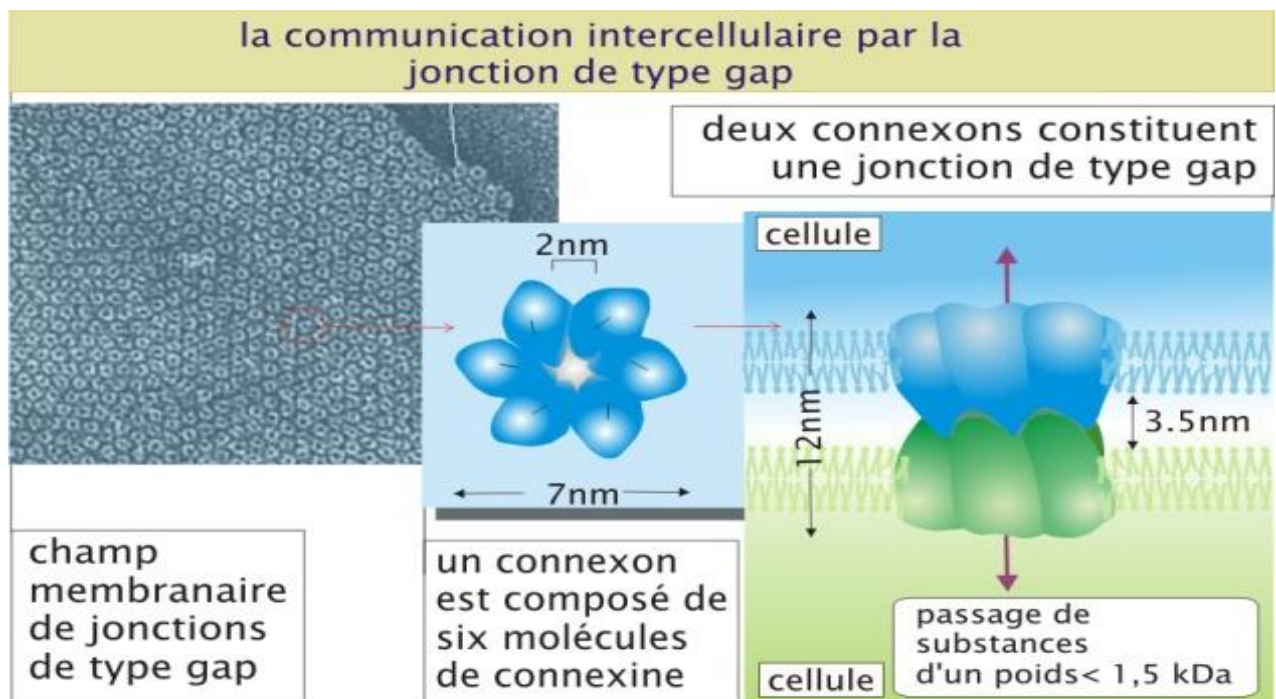


Figure.50 : Connexons formant une jonction gap.

II. Le transport des macromolécules

Le transport des macromolécules biologiques est effectué par des vésicules membranaires et selon deux processus :

1. **L'exocytose (sortie des macromolécules)** : le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi échangent en permanence du matériel biologique. Ces molécules sont triées au niveau de l'appareil de Golgi puis exportées par des vésicules membranaires. Certaines vésicules fusionnent avec la membrane plasmique et leur contenu est libéré dans le milieu extérieur.

2. **l'endocytose (entrée des macromolécules)** : des parties de la membrane plasmique s'invaginent vers l'intérieur de la cellule. Elles forment des vésicules d'endocytose. La cellule peut ainsi faire entrer des molécules.

LE TYPE DE TRANSPORT EST ASSURÉ PAR LE CYTOSQUELETTE