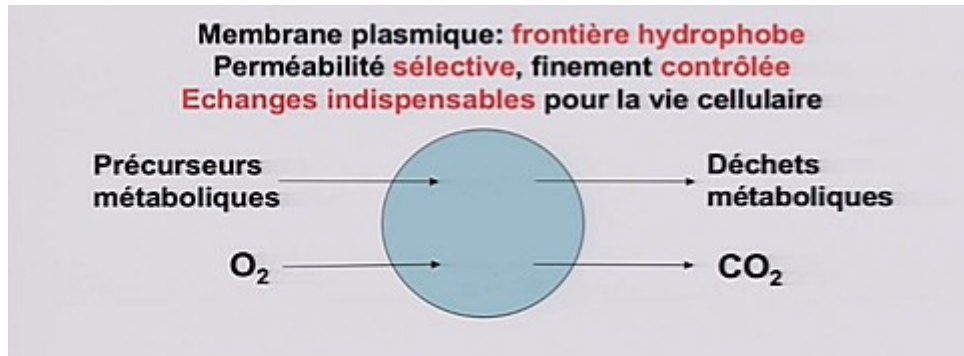


TRANSPORT TRANSMEMBRANAIRE

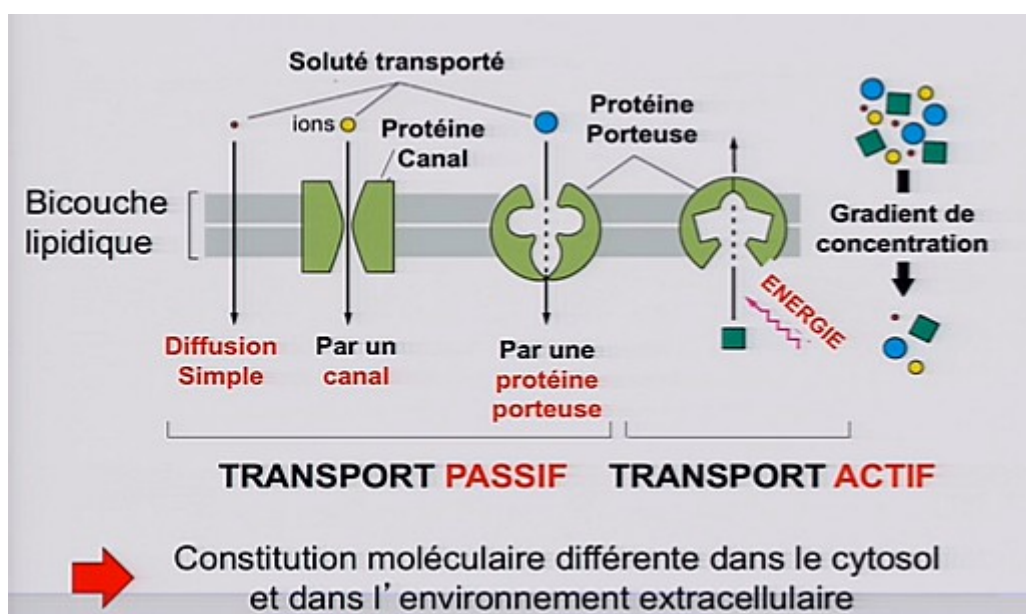
MP est une frontière hydrophobe avec une perméabilité sélective qui va permettre des échanges indispensables entre l'env extrac et la c.



I. LES DIFFÉRENTS TYPES DE TRANSPORT

Permet une composition moléculaire différente de part et d'autre de la mb.

- Transport passif : transportent des solutés dans le sens du gradient de concentration (+ concentré → - concentré), pas d'utilisation d'ATP
 - Diffusion simple : diffusion directement au travers de la bicouche lipidique, sans protéine
 - Protéines canaux : passage sélectif d'ions
 - protéines porteuse : transport de solutés avec MM imp
- transport actif : transporte les solutés contre leur gradient de concentration, utilisation d'ATP



A. La diffusion simple

Pas de protéines pour faire passer le soluté au travers de la bicouche lipidique → libre passage

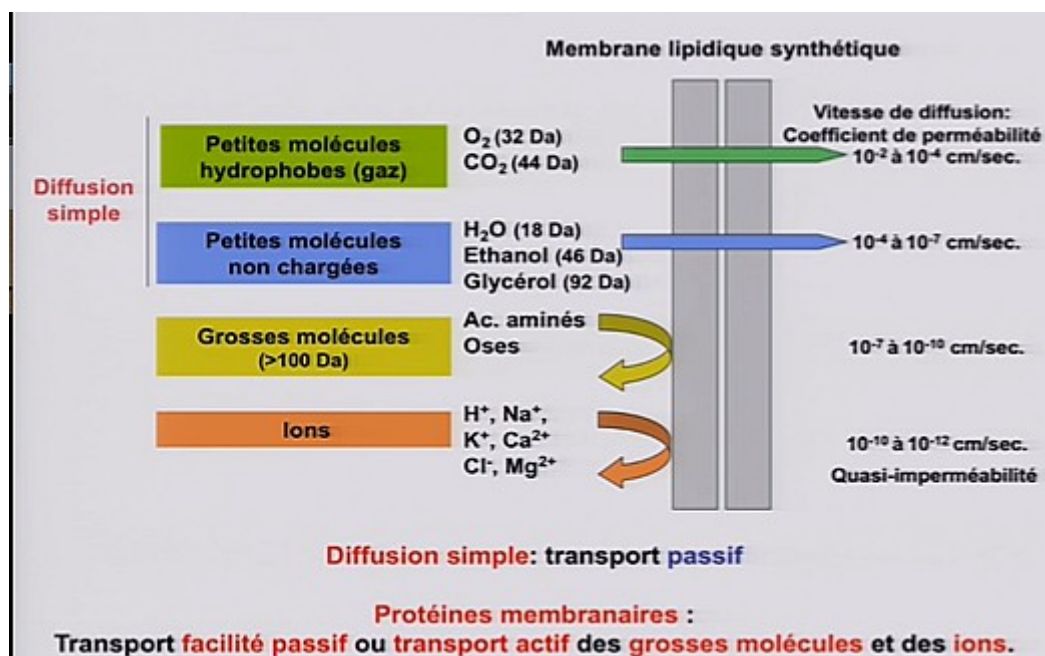
Expérience in vitro : mb lipidique synthétique (liposome) sans protéine.

Mesure de la vitesse de diffusion = coeff de perméabilité pour différents types de solutés :

- petites molécules hydrophobes (gaz, O₂, CO₂) : diffuse librement au travers de la bcl, vitesse de diffusion élevée
- Petites molécules non-chargées (eau, éthanol, glycérol) : idem mais coeff – élevé

→ Seules les petites molécules et/ou non-chargées (**PM < 100 Da**) peuvent diffuser librement !

Si molécules chargées = ne passent pas !

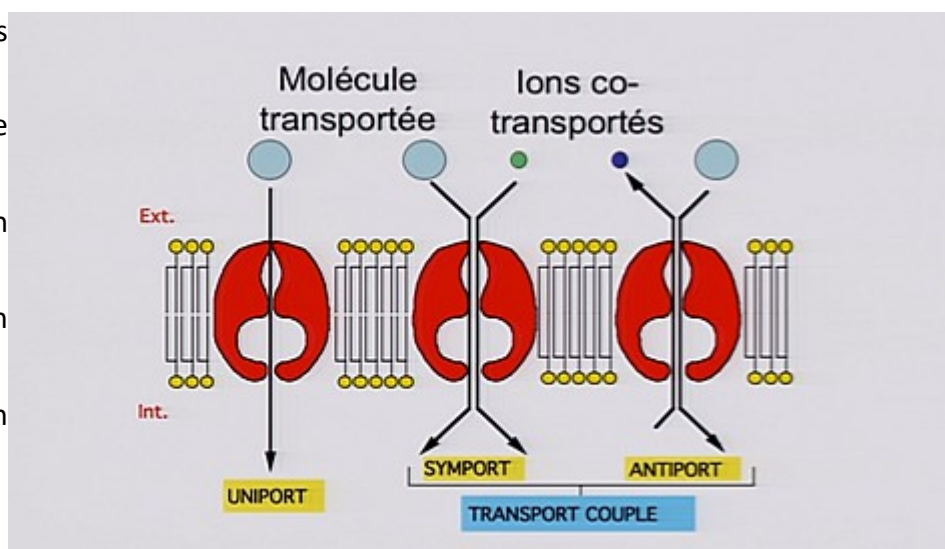


B. Transport facilité par une protéine porteuse

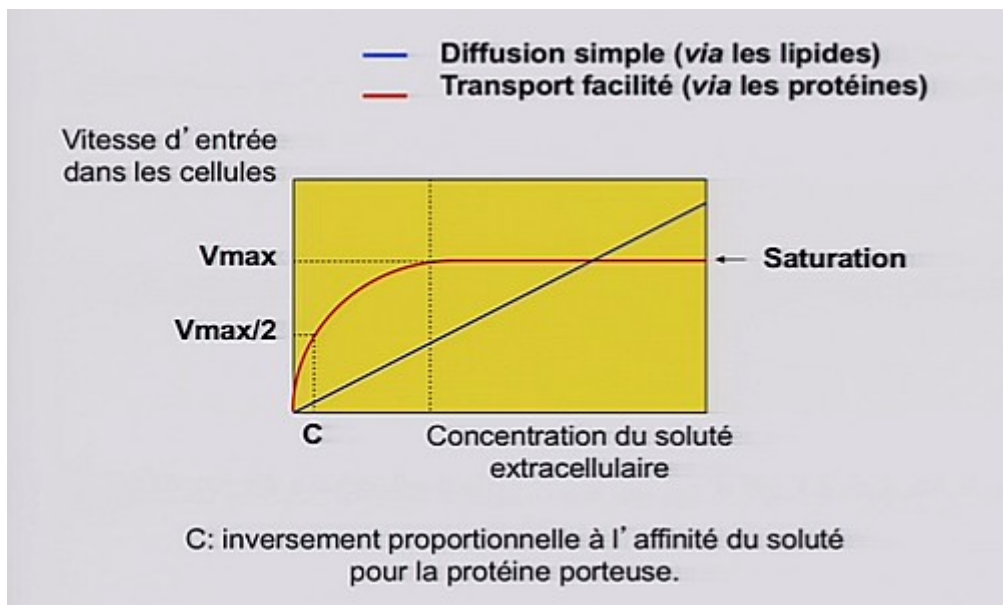
Transport facilité de molécules chargées et/ou PM > 100 Da

Protéines porteuses permettent le transport :

- d'un seul type de soluté en **uniport**
- de 2 solutés différents en **symport**
- de 2 solutés différents en **antiport**



C. Aspects cinétiques de la diffusion simple et du transport facilité

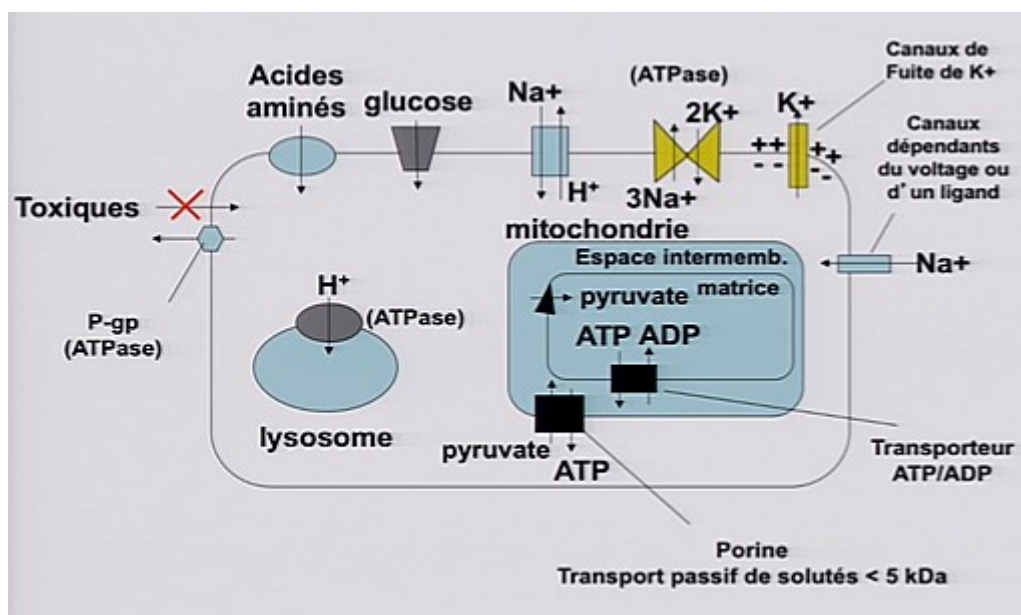


Évaluation la vitesse d'entrée dans las cellules par rapport à la concentration extra c.

Diffusion simple : droite donc vitesse linéaire : + la concentration extra c augmente + la vitesse augmente.

Transport facilité : Facilitation de l'entrée du soluté si faible concentration extra c mais on atteint un max de vitesse d'entrée du soluté dans la cellule (plateau de saturation) car protéines porteuses en qté limitées sur la mb donc protéines saturées → **la concentration atteinte à $V_{max}/2$ est inversement proportionnelle à l'affinité du soluté pour la protéine porteuse.**

D. Exemples de transporteurs protéiques



La mb est une barrière hydrophobe et en général imperméables aux molécules toxiques. Mais il arrive que certaines entrent dans la cellule (ex : molécules de chimiothérapie). Elle possède des moyens pour se défendre et éliminer ces molécules :

- Protéines Pgp : capables d'expulser des molécules toxiques de la cellule en hydrolysant de l'ATP. Ainsi certaines cellules KC sur-expriment ces Pgp et résistent aux médicaments anti-tumoraux (qui sont donc éjectés de la cellule).

Transport facilité permet l'entrée de nb métabolites avec PM > 100 Da et/ou chargés dans la cellule :

- **AA**
- **Glc**
- **K** via des pompes anti-port Na^+/K^+ : ATPase, 2 Na expulsés en extra c et 3 K qui entrent dans la cellule → création d'un gradient de concentration
- **Na^+** : anti-port Na^+/H^+ → régulation pH grâce à l'expulsion des protons
- **Canaux ioniques** : ouverture transitoire avec stimulus (voltage dep ou ligand dep)

Cas particulier: **Canal de fuite du potassium K^+** : ouvert de façon constitutive, permet la sortie du K^+ et ainsi création d'un potentiel de mb (acc ions + sur le feuillet extra c et donc ac d'ions – du coté cytosolique).

Il y a aussi des transporteurs au nv des mb des organites intra c :

- **Pompes à protons**, ATPases au nv du **lysosome** (riche en enz actives à pH acide) : Protons du cytosol vers la lumière du lysosome → dégradation métabolites
- **Porines** au nv de la **mb mito externe** : pore perméable à des solutés avec **PM < 5KDa**
(ex : pyruvate : cytosol → espace inter mb mito grâce à une porine → matrice mitochondriale grâce à un transporteur protéique → CK)
- **Transporteur ATP/ADP** sur la **mb mito interne** : ATP synthase produit de l'ATP à partir de l'ADP dans la matrice donc l'ADP doit rentrer et l'ATP doit sortir.

II. TRANSPORT FACILITÉ PASSIF

Dans le sens du gradient, via une protéine.

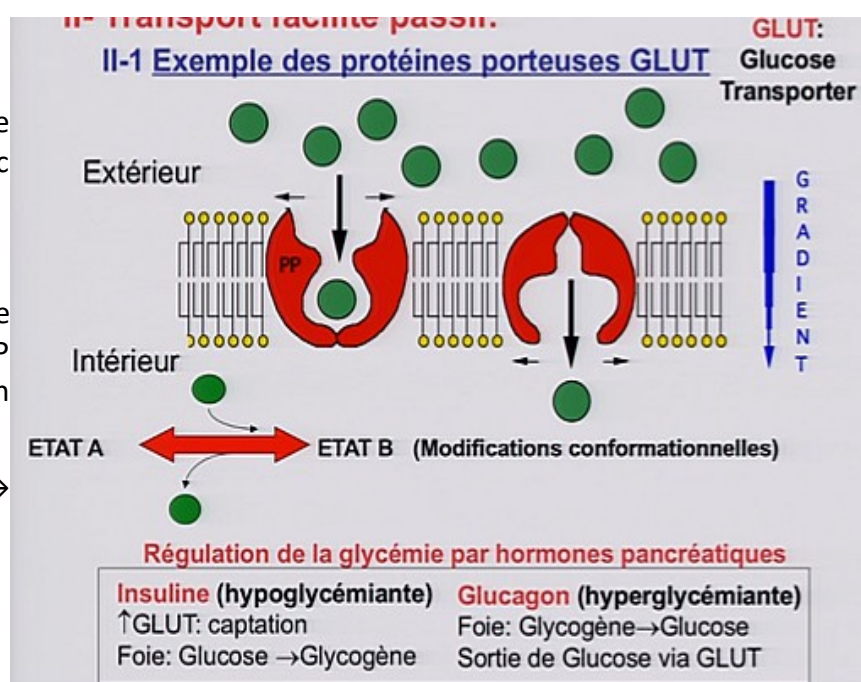
A. Les protéines porteuses GLUT

GLUT → spé du Glc

Succession de modification de la structure 3D de la protéine quand elle interagit avec le Glc.

Régulation de la glycémie →

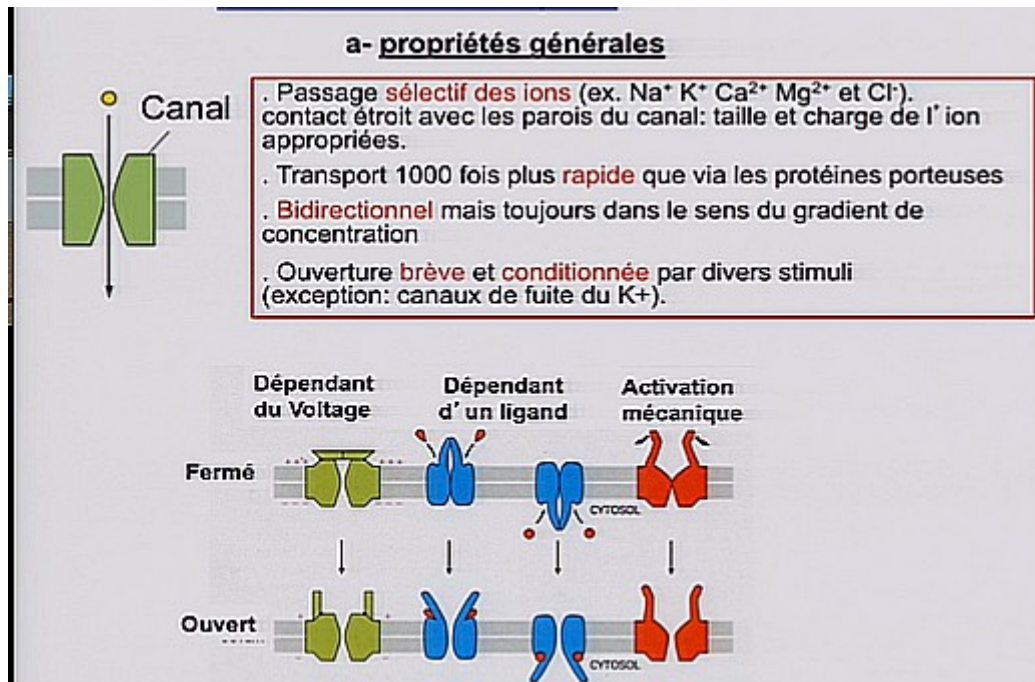
- Insuline : hypogly → augmente l'expression des GLUT au nv de la MP + facilite la conversion du glc en glycogène dans les hépatocytes
- Glucagon : hypergly → métabolisation du glycogène en glc



B. Les canaux ioniques

Passage d'ions dans le sens du gradient !

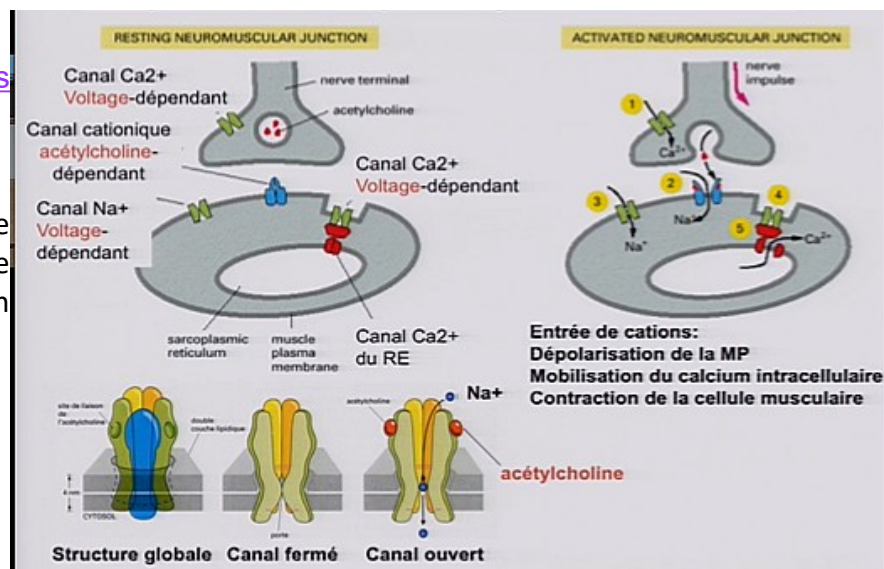
1. Propriétés générales



- Passage **sélectif** des ions : taille et charge compatibles avec les AA constitutifs du canal
- **Rapide** +++ (1000 x + rapide que protéines porteuses)
- **Bidirectionnel** mais tjrs dans le sens du gradient !
- Ouverture **brève et conditionnée** (SAUF pour le canal de fuite du K^+ tjrs ouvert)
- Différents stimuli :
 - **Voltage dep** : configuration fermée jusqu'à qu'il y ait une dépolarisation de la mb → modif de la conformation : ouverture → passage des ions
 - **Ligand dep** : interaction du ligand (extra c ou intra c) avec le canal : facilite son ouverture
 - **activation mécanique** , ex : au nv de l'oreille interne

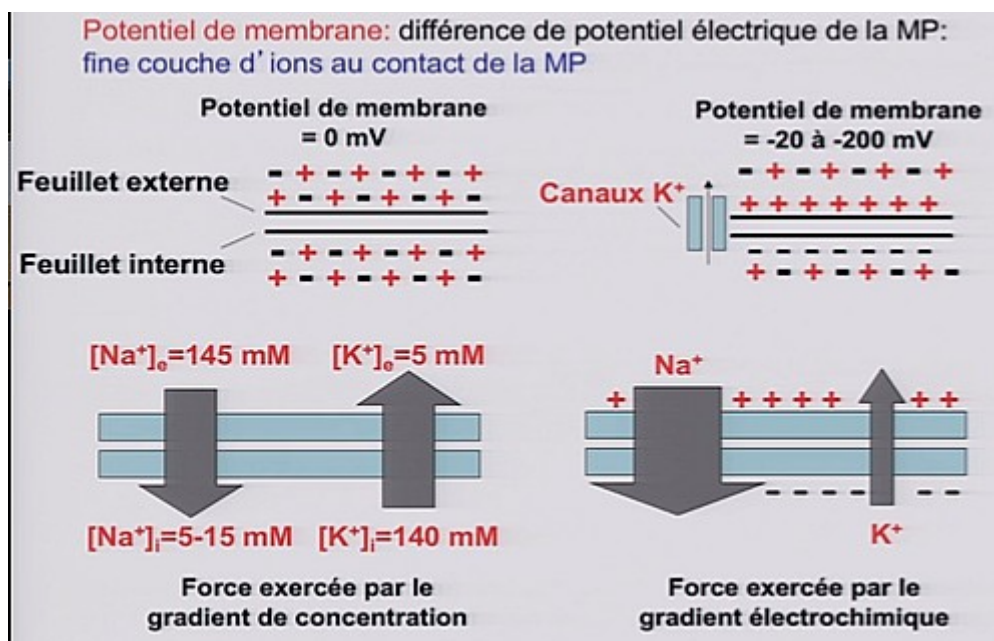
2. Exemple des canaux ioniques de la jonction neuro-musculaire

Pour permettre la communication entre un neurone et une cellule musculaire (contraction de la cellule), il faut un certain nb de protéines canaux.



- **Canal calcique voltage dep** (terminaison nerveuse et cellule musculaire) : entrée Ca^{++}
NB : au niveau de la cellule musculaire : reposent sur un complexe moléculaire entre protéines au nv de la MP et protéines au nv du RE → jonctions entre RE et MP : dès lors qu'il y a une dépolarisation de la mb il y a facilitation de l'ouverture du canal calcique du RE → mobilisation du Ca intra c → contraction cellule musculaire
- Vésicules intra c riches en neurotransmetteur (AcétylCholine) qui vont fusionner avec la mp et déverser leur contenu
- **Canal cationique AcétylCholine dep** : entrée de Na^+ dans la cellule (→ dépolarisation relative de la mb)
5 SU avec sites de liaisons pour l'Ach : pas d'interaction avec Ach → canal fermé , interaction avec Ach → changement de conformation et ouverture du canal permettant le passage du Na^+
- **Ouverture des canaux sodiques Voltage dep** : entrée Na^+

3. Notion de gradient électrochimique



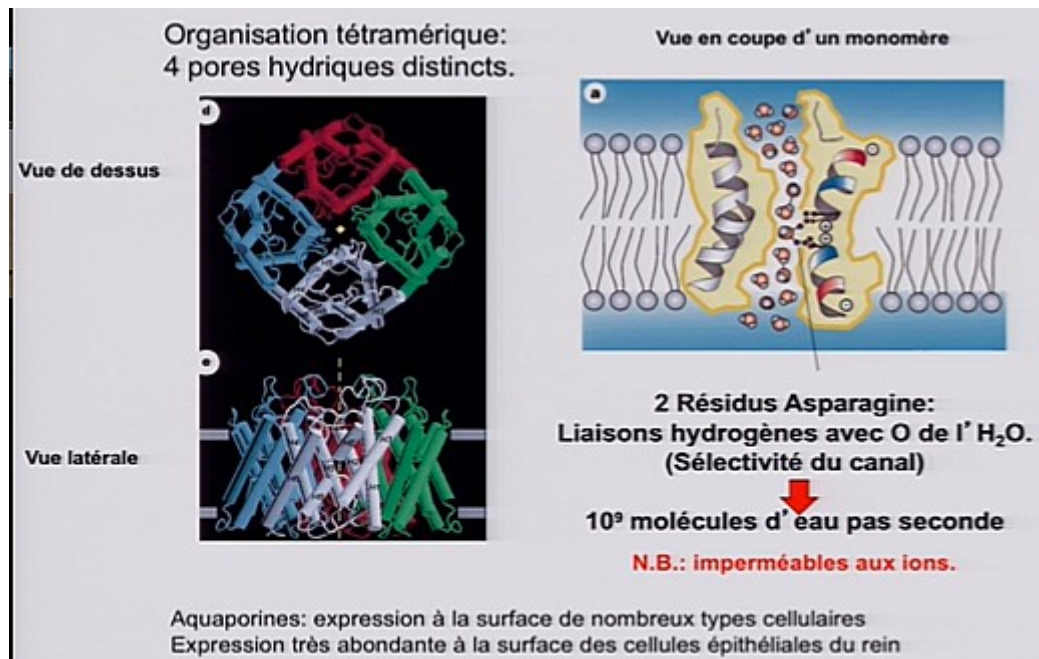
Gradient électrochimique : tient compte de la **charge** des ions et de la **concentration** de part et d'autre de la mb

Il existe un potentiel de mb = différence de potentiel de la mp lié au fait qu'il y a une fine couche d'ion de part et d'autre de la mb :

- **cations** au nv du **feuillet externe**
- **anions** au nv du **feuillet interne**

Entrée du Na^+ facilitée et sortie du K^+ freinée.

C. Canaux hydriques : aquaporines



Les molécules d'eau diffusant librement à travers la mp ne sont pas suffisants.

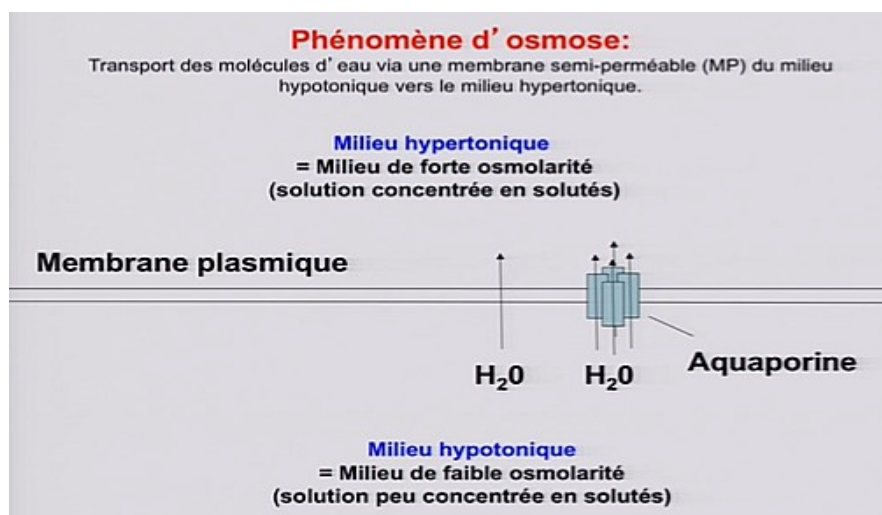
Aquaporines → canaux hydriques permettant le **transport facilité** des molécules d'eau

Tétramère d'Hélices alpha avec 4 pores hydriques (1/monomère)

Sélectif +++ : car 2 résidus Asparagine (**Asn**) qui établissent des liaisons hydrogènes avec l'O de l'eau

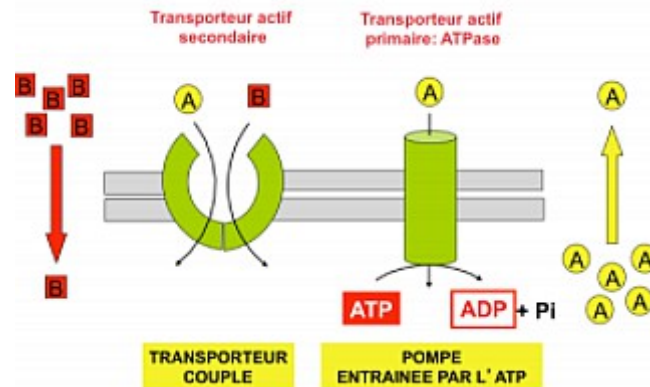
10⁹ molécules d'eau par sec !

Exprimées à la surface de nb types cellulaires (**reins +++** pour aug la réab d'eau et éviter la DH)



La transport se fait grâce à l'osmose → transport d'un milieu hypotonique vers un milieu hypertonique : dilution par diffusion simple ou par transport facilité (via les aquaporines).

III. TRANSPORT ACTIF



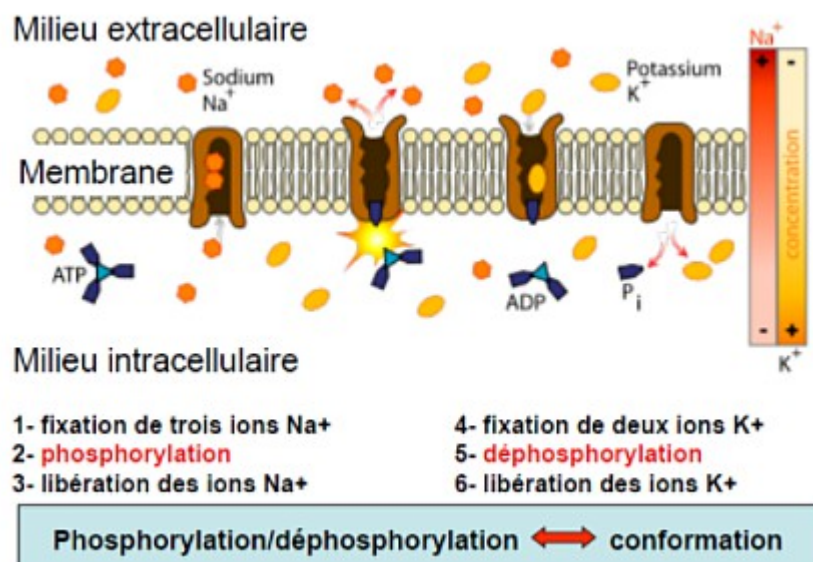
Permet le passage des solutés VS leur gradient de concentration., consomme de l'ATP.

- **Transport actif primaire** : ATPase hydrolyse ATP en ADP + Pi → Phosphorylation du transporteur → Modif de la conformation
- **Transporteur actif secondaire = transporteur couplé**: Utilisation de l'nrj d'un des deux solutés qui passe dans le sens de son gradient de concentration et amène avec lui un 2ème soluté qui passe vs son gradient de concentration.

A. Exemple du transporteur primaire Na⁺/K⁺

Capte 2 ions sodiques intra c pour l'expulser et capte 3 K⁺ pour l'importer.

30% de l'ATP produit par la cellule sert à faire fonctionner cette pompe.



Au départ : pompe ouverte vers le côté intra c → fixation 3 ions Na⁺ → phosphorylation pompe → modif conformation pompe : ouverture vers extra c → passage du Na⁺ en extra c (= vs son gradient) → captation de 2 K⁺ → déphosphorylation pompe → retour à la conformation initiale : ouverture vers le cytosol → relargage du K⁺ vers le cytosol

B. Exemple du transporteur **secondaire** du glucose

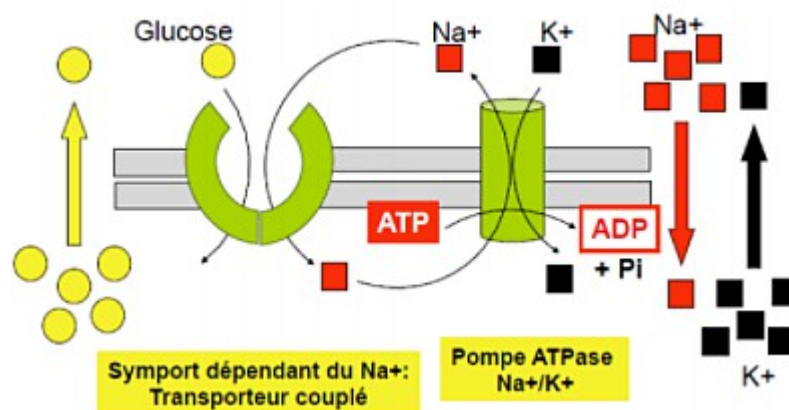
Symport Na dep (grâce à la pompe Na^+/K^+) : le gradient du Na va permettre l'entrée du glc vs son gradient.

On met en évidence cette association de 2 types de transporteurs avec des approches pharmacologiques :

- **Ouabaine** : inhibiteur pompe ATPasique Na^+/K^+

C'est un compétiteur du K^+ → bloque la pompe → plus de gradient de concentration de Na^+ → pas d'entrée de Glc vs son gradient

- **Inhibiteur synthèse d'ATP** → plus de gradient de concentration de Na → pas d'entrée de Glc



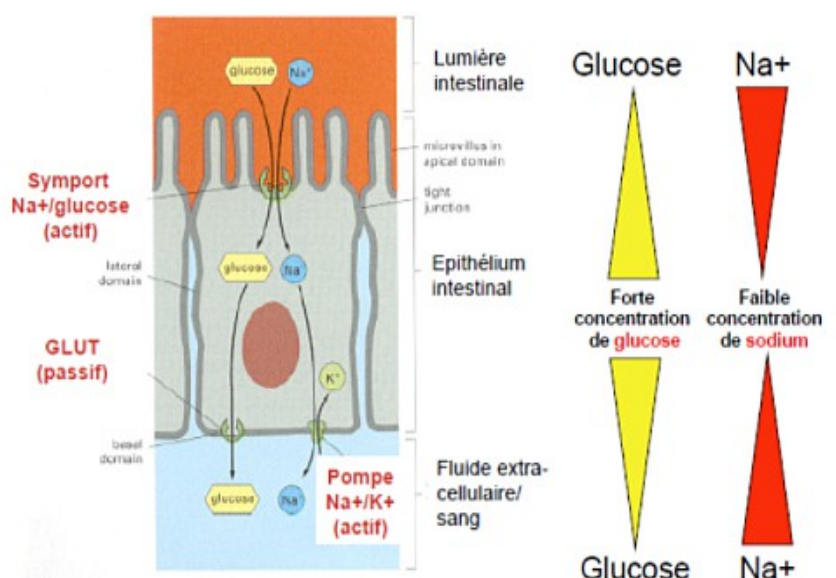
IV. ASSOCIATION DE TRANSPORTEURS ACTIFS ET PASSIFS DU GLUCOSE DANS LES ENTÉROCYTES

Les entérocytes ont la capacité de capter le glc :

- PA : transport actif **2ndaire** : **Symport Na^+/glc**

- PB : transport passif via **GLUT** : + concentré → - concentré

+ transport actif **1aire** **Pompe Na^+/K^+** qui limite la concentration de Na^+ cytosolique et aug en extra c

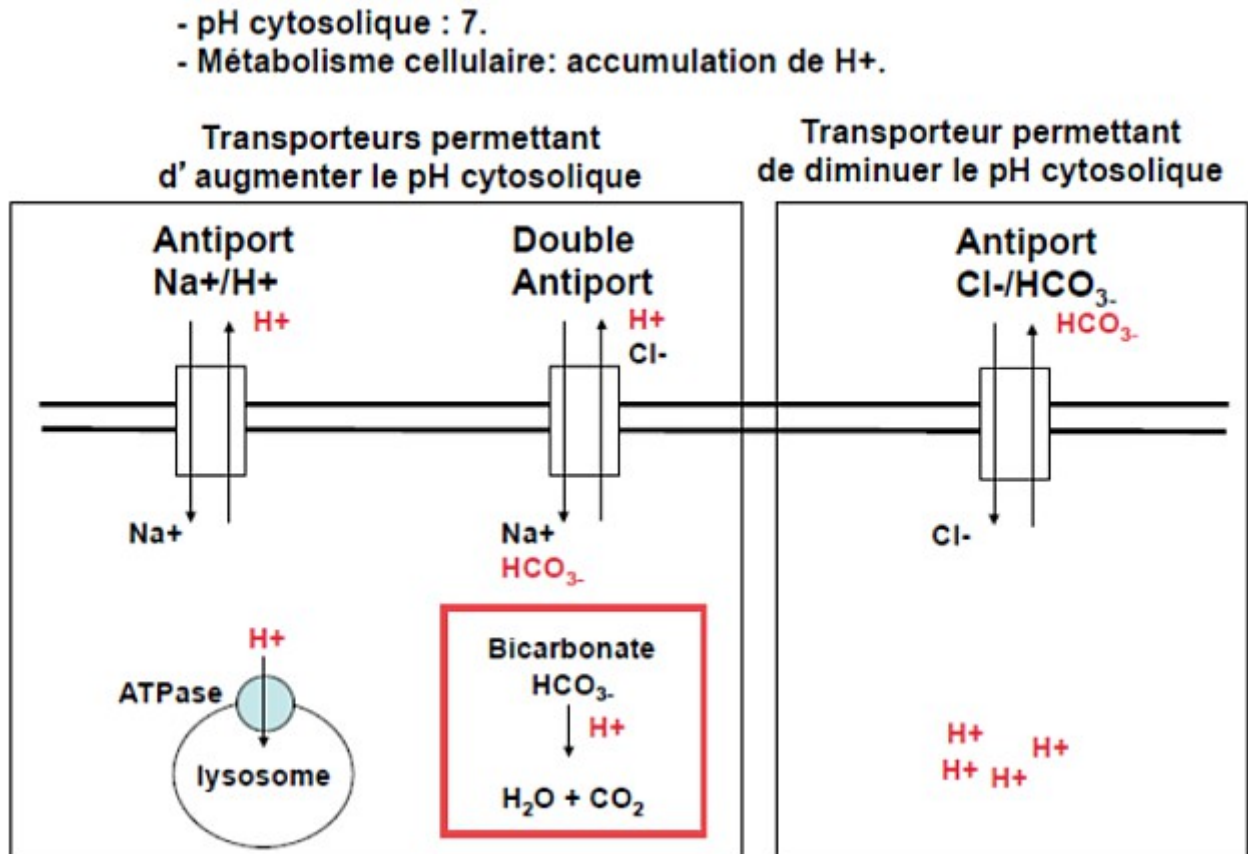


V. TRANSPORTEURS ACTIFS ET RÉGULATION DU PH

Le pH cytosolique = 7, il dépend de la concentration de protons H^+

Au cours de la vie de la cellule il y a un métabolisme actif qui engendre une accumulation de H^+ → acidification du cytosol → mort

Il faut que la cellule mette en place un système de transport de protons pour permettre la régulation du pH.



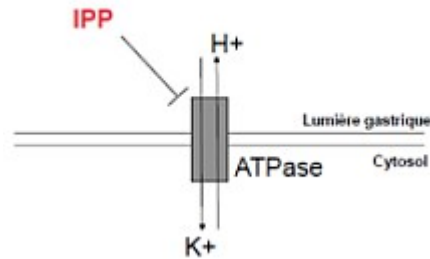
Pour \nearrow le pH cytosolique :

- Transporteur **anti-port Na^+/H^+** → entrée Na^+ et sortie de H^+
- **Double anti-port** : entrée Na^+/HCO_3^- et sortie H^+/Cl^- →
Bicarbonate = anion qui a la capacité de se complexer avec des protons pour créer de l' $H_2O + CO_2$
Donc sortie H^+ + action du HCO_3^- → **efficace +++**
- **Pompe à protons H^+ ATPase sur la mb des lysosomes** → capte les H^+ du cytosol pour les concentrer dans la matrice lysosomale (bénéfique pour l'activité des enzymes lysosomales)

Pour \searrow le pH cytosolique : **anti-port Cl^-/HCO_3^-** : sortie du bicarbonate

VI. EXEMPLES DE MÉDICAMENTS MODULANT LE TRANSPORT TRANSMEMBRANAIRE

Les inhibiteurs de la pompe à protons H^+ IPP:



TT de l'ulcère gastrique

Au nv de l'estomac, le pH est acide ce qui permet le bon fonctionnement des enzymes impliquées dans la digestion. Mais si hyper acidification → ulcères gastriques.

Les IPP : inhibent l'ATPases H^+/K^+ au nv de la paroi gastrique