

# NEUROSCIENCES & comportements

## Chapitre 3 LA MEMBRANE PLASMIQUE NEURONALE

### I - GENERALITES

La membrane cytoplasmique délimite le contour de toutes les cellules; elle contribue ainsi à définir la morphologie spécifique de chacune d'entre elles; mais beaucoup s'en faut, ça n'est pas là son seul rôle, rôle compris bien avant qu'on ait observé sa morphologie en microscopie électronique.

**La membrane plasmique:**

- est une frontière physique entre les milieux intra- et extracellulaire;
- assure, dans certains cas, des transferts de substances ou d'informations de cellule à cellule ou même à de plus grandes distances encore: ainsi se trouve facilitée l'intégration de certaines fonctions au sein de groupes de cellules qui se trouvent fonctionnellement associées.

Ainsi les différences de composition existant entre les milieux intra- et extracellulaire suggèrent la présence, en périphérie de la cellule, d'une structure contrôlant les échanges et dont la perméabilité est sélective, ceci d'autant plus que la plupart des substances qui se trouvent dans le milieu intracellulaire, c'est à dire le hyaloplasme, s'y déplacent librement (fig. 1).

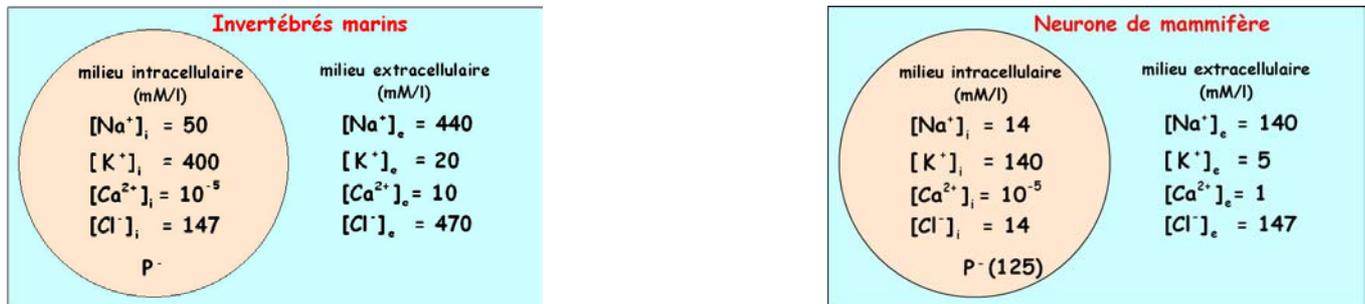


Fig. 1 – Composition ionique en mM des milieux extra- et intracellulaire rencontrée au niveau d'un neurone d'invertébrés marins (à gauche) et de mammifère (à droite). L'intérieur de la cellule contient des molécules organiques ( $P^-$ ) chargées négativement qui assurent l'électroneutralité du milieu intracellulaire. Le milieu extracellulaire ne contient pas ou très peu (sauf le plasma) de molécules organiques. A noter que le potentiel de repos de ce neurone de mammifère est de  $-60$  mV.

Cette perméabilité sélective varie selon le type cellulaire, et dans certains cas est susceptible d'évoluer dans le temps. Par exemple dans les cellules épithéliales (cellules tubulaires rénales, des muqueuses gastrique ou intestinale) qui séparent deux compartiments de l'organisme, elle **contrôle les échanges qui existent entre eux**. Dans les cellules excitables (neurones, cellules musculaires et cellules glandulaires) la perméabilité sélective de la membrane permet le passage d'un état de repos (sans activité) à un état d'excitabilité (activité): l'électrogénèse membranaire à l'origine de chacun de ces deux états est due à des transferts sélectifs d'ions, transferts qui peuvent s'effectuer passivement selon les gradients électrochimiques des espèces ioniques incriminées, ou activement, contre leurs gradients électrochimiques. Dans les cellules excitables, l'activité cellulaire s'accompagne de phénomènes électriques membranaires résultants de mouvements préférentiels de certains ions à travers la membrane plasmique.

La structure générale de la membrane cytoplasmique se présente sous la forme d'une bicouche lipidique (hydrophobe) dans laquelle sont incluses des protéines (hydrophiles) qui peuvent selon certaines modalités cellulaires constituer des voies de passage aux solutés ioniques en solution aqueuse. Ce sont, seules, ces différentes protéines membranaires qui permettent les transports transitoires et à long terme des ions entre les milieux intra- et extracellulaires pour permettre à la fois l'expression de l'excitabilité membranaire et le maintien des différences de composition ionique entre ces deux faces.

C'est essentiellement sur l'existence de telles perméabilités sélectives et sur leur modulation au cours du temps et en fonction de nombreux autres paramètres (présence de ligands intra- et extracellulaires, variations de potentiel de membrane, réactions de phosphorylation, ou encore déformation mécanique de la membrane) que reposent les théories ioniques de l'excitation, de la propagation de cette excitation et de la transmission synaptique ainsi que la mise en évidence de l'existence de canaux perméables aux ions et de leurs caractéristiques fonctionnelles spécifiques.

### II - DE LA « MOSAÏQUE FLUIDE » A LA PERMEABILITE IONIQUE MEMBRANAIRE (FIG. 2)

#### 1. La bicouche phospholipidique

La base de la biologie des membranes repose sur l'existence d'une bicouche phospholipidique dont l'intérieur est formé par les chaînes longues et non polaires des acides gras des molécules de phospholipides. L'intérieur de la membrane forme ainsi comme un film d'huile fin autour de la cellule :

- les lipides sont disposés en 2 couches comme le prouve la diffraction des rayons X par des fractions de membrane ;
- les parties hydrophobes des lipides sont en vis-à-vis ;
- leurs pôles hydrophiles étant en contact avec le milieu d'isolement aqueux qui borde la membrane plasmique.

Si la membrane cytoplasmique correspondait strictement à un double feuillet phospholipidique, elle serait rigoureusement imperméable aux solutés ioniques des milieux intra- et extracellulaires. Cette conception, compatible avec le constat du maintien de la différence des

concentrations des mêmes espèces ioniques dans ces 2 milieux, est en revanche en opposition avec la théorie ionique de l'excitation qui repose sur la notion de perméabilité ionique membranaire sélective.

## 2. Les protéines membranaires

Compte tenu de la nature lipidique de la membrane plasmique, on peut comprendre aisément pourquoi les ions, de surcroît hydratés (voir plus loin), éprouvent tant de difficulté à la traverser. Les protéines membranaires vont constituer au travers de la bicouche autant de voies de passage aux solutés électrolytiques. Certaines de ces protéines seront dotées (voir plus loin) de propriétés de perméabilité sélectives et modulables en fonction de différents paramètres physiques et chimiques de leur environnement.

Selon leur solubilité, des protéines occupent des positions différentes dans le double feuillet phospholipidique :

- 1- **les unes, hydrosolubles, sont situées sur les bords de la bicouche (du côté cytoplasmique ou du côté extracellulaire)** et sont liées faiblement par des interactions hydrophiles aux têtes polaires des lipides amphiphiles : **protéines périphériques ou extrinsèques** ; elles ne traversent jamais la bicouche lipidique. Elles sont soit « collées » à la membrane, soit **ancrées** dans la membrane.
  - **Les protéines collées** interagissent avec les régions polaires des protéines transmembranaires par interactions (c'est le cas par exemple des protéines G).
  - **Les protéines ancrées** dans la membrane renferment dans leur structure une chaîne lipidique liée de façon covalente à un acide aminé. Ainsi les protéines ancrées du côté cytoplasmique le sont par l'intermédiaire d'un acide myristique lié à un résidu glycine ou par l'intermédiaire d'un acide palmitique lié à un résidu cystéine. C'est le cas par exemple de la sous-unité catalytique de la protéine-kinase A. D'autres sont ancrées du côté extra- cellulaire et ce par l'intermédiaire d'un lipide glycosylé complexe (c'est le cas de l'acétylcholine-estérase) ou par l'intermédiaire d'un peptide hydrophobe (c'est le cas des aminopeptidases).
- 2- **les autres, de caractère hydrophobe, traversent totalement les couches lipidiques.** Elles comportent en effet des régions plus hydrophobes (à forte proportion d'acides aminés apolaires) et des régions hydrophiles (à forte proportion d'acides aminés polaires). Elles correspondent aux particules vues par cryodécapage et elles ont avec les lipides des interactions hydrophobes : **protéines intégrées ou intrinsèques**. Amphiphiles, leur partie hydrophobe enfoncée dans les lipides s'organise généralement sous la forme d'a-hélices transmembranaires, leur partie hydrophile faisant saillie dans le milieu extracellulaire ou hyaloplasmique (**protéines-canaux et les récepteurs liés aux protéines G**, par exemples). Ces protéines intégrées représentent 50 à 70% des protéines membranaires et en général leurs propriétés biologiques ne s'expriment que quand elles sont associées aux lipides.

**Les protéines intégrées** sont soit dispersées soit groupées en agrégats dans la phase lipidique. Dans ce dernier cas, des agrégats de protéines traversant la bicouche lipidique de part en part **pourraient réaliser des pores hydrophiles permettant le passage des ions (ou de l'eau) à travers la membrane.**

Les membranes plasmiques ne sont pas des édifices symétriques et cette asymétrie concerne la répartition des protéines et des lipides :

- les protéines périphériques sont différentes sur chacune des faces ;
- selon leur nature, les protéines intégrées sont enchâssées dans une des couches lipidiques et non dans l'autre. Les protéines intégrées qui traversent les deux couches lipidiques sont asymétriques sur chacune des deux faces de la membrane.

**L'édifice membranaire n'est pas figé et les lipides comme les protéines ont de grandes libertés de mouvement.** En effet, la phase lipidique de la membrane est fluide. Ce la signifie que les phospholipides sont mobiles et peuvent se déplacer latéralement (diffusion latérale) ou être animés de rotation (diffusion rotationnelle). Cette diffusion latérale dans le plan membranaire ou rotationnelle dans l'épaisseur de la membrane donne à la bicouche la fluidité d'un liquide, liquide particulier puisque ses molécules et en particulier les chaînes hydrophobes des lipides restent parallèles entre elles et perpendiculaires à la surface membranaire. Cette ordonnance est celle que l'on trouve dans un cristal et c'est pourquoi on parle de cristal liquide pour définir la phase lipidique de la membrane. **Cette fluidité qui dépend de la température et de la teneur en cholestérol de la bicouche, a pour conséquence directe de permettre aux protéines de se déplacer latéralement dans la membrane (diffusion latérale). Ce sont les mouvements des lipides qui impriment des déplacements aux protéines intégrées.** Il est probable par ailleurs que dans leurs mouvements les protéines intégrées entraînent d'une part les molécules lipidiques qui leurs sont liées directement par interactions hydrophobes, d'autre part les protéines périphériques qui ont des interactions avec leur (ou leurs) pôles hydrophiles. En effet il apparaît que dans la plupart des cas étudiés, les protéines périphériques sont généralement liées à des protéines intégrées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'autres protéines périphériques. Pour toutes ces raisons, de nouvelles protéines peuvent être introduites dans un territoire donné par fusion de deux membranes entre elles. Cette propriété permet le renouvellement continu des membranes.

Ainsi, la membrane plasmique peut être comparée à une **mosaïque fluide** dont les pièces seraient mobiles. C'est SINGER (1971) qui proposa le premier ce modèle d'architecture moléculaire de l'édifice membranaire.

## III - DE LA PROTEINE MEMBRANAIRE A LA NOTION DE PERMEABILITE IONIQUE

Du fait de sa partie centrale hydrophobe, la bicouche lipidique constitue une **barrière de diffusion aux substances hydrophiles** comme les ions, l'eau et les molécules polaires. En revanche, les protéines membranaires lui confèrent des propriétés de **perméabilité sélective**. Ainsi les ions ne traversent **passivement** la membrane qu'au niveau de protéines spécialisées dans ce transport **les protéines-canaux**. De même, ils ne traversent **activement** la membrane qu'au niveau de protéines spécialisées dans ce transport, **les pompes et transporteurs**. Ceci a pour avantage de permettre la régulation du passage des ions : leur passage n'est pas une simple diffusion anarchique à travers la bicouche lipidique mais est focalisé au niveau de protéines dont l'ouverture (protéines-canaux) ou le fonctionnement (pompes et transporteurs) est étroitement contrôlé par différents facteurs.

**La signalisation des cellules «excitables» est fondée sur les mouvements des ions au travers des membranes.** En effet les protéines sont responsables de la plupart des fonctions de la membrane plasmique ; si la bicouche lipidique représente une barrière de diffusion et délimite les compartiments intra- et extracellulaire, les protéines, quant à elles, assurent toutes les fonctions dynamiques (fonctions de perméabilité, fonctions enzymatiques etc...). Les protéines qui jouent un rôle dans le transport des ions appartiennent à 2 grandes catégories celles qui jouent un rôle dans les transports passifs des ions et celles qui assurent le transport actif des ions.

**Le maintien de différences de composition ionique entre les milieux intra et extracellulaires d'une part, les propriétés électrophysiologiques des membranes cytoplasmiques des cellules dites excitables (au sens large du terme) d'autre part, attestent des propriétés de perméabilité particulière de la membrane, propriétés qui reposent sur les caractéristiques spécifiques de ses protéines**

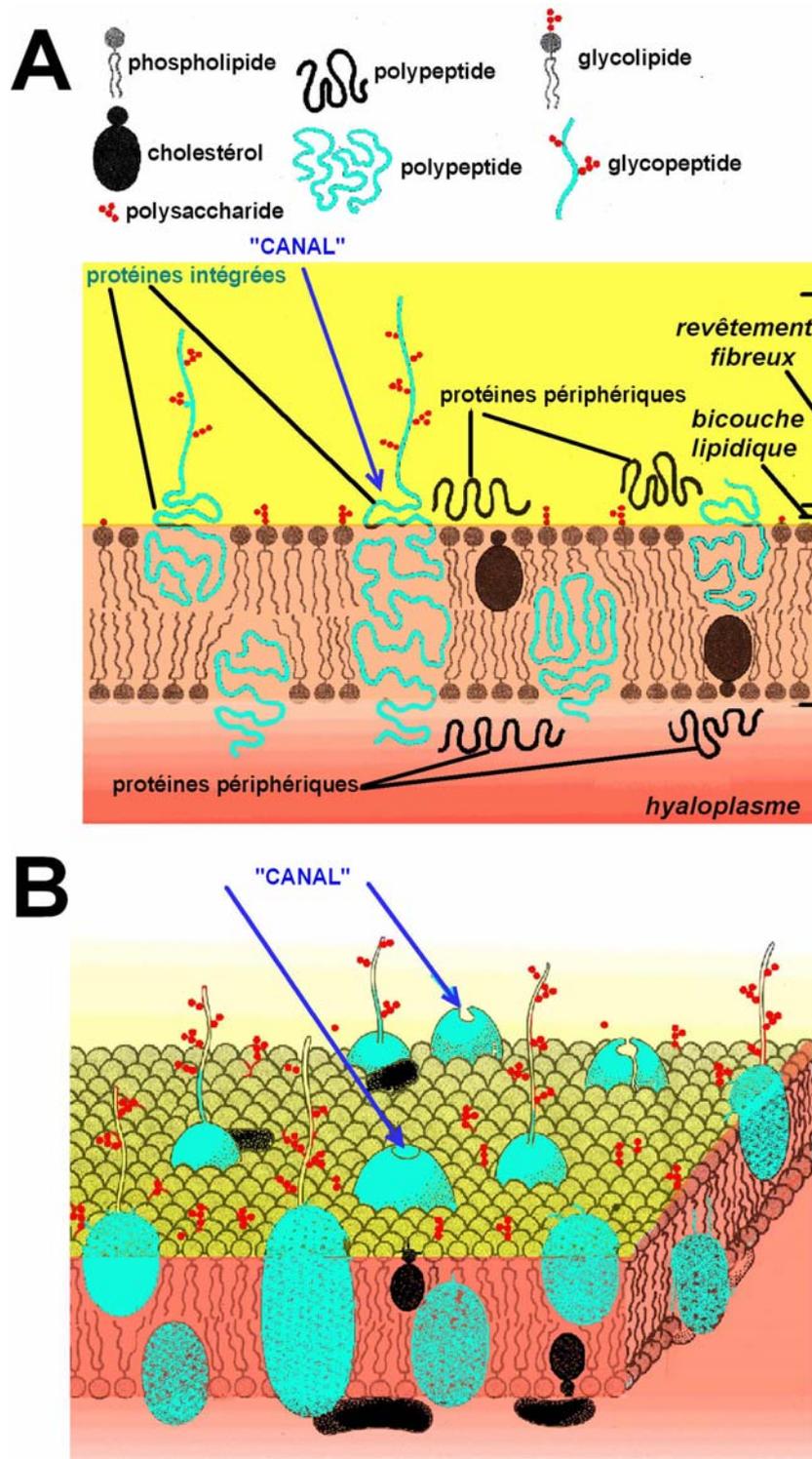
### 1. Protéines qui permettent le transport passif des ions (fig. 3)

#### ➤ Classification

Parmi ces protéines on distingue celles qui assurent directement le transport passif des ions, les **protéines-canaux**, et celles qui n'assurent pas ce transport mais le modulent, les **récepteurs liés aux protéines G**. Les protéines qui assurent ou modulent le transport passif des ions à travers la membrane sont responsables de la plupart des propriétés électriques du neurone.

- **Les protéines-canaux** présentent une structure tridimensionnelle qui délimite un pore aqueux au travers duquel passent sélectivement certains ions. Elles assurent elles-mêmes le passage des ions à travers la membrane. Elles sont aussi appelées **canaux ioniques**. Ces protéines existent sous différents états : des états où le pore aqueux est fermé et des états où le pore aqueux est ouvert. Leur ouverture (passage d'un état fermé à un état ouvert) est étroitement régulé :

- soit par un changement de potentiel membranaire : **canaux sensibles au voltage** ;
- soit par la fixation d'un ligand extracellulaire : **récepteurs-canaux** ;
- soit par un stimulus mécanique : **canaux mécano-sensibles** ;
- soit par l'augmentation de la concentration d'un ligand intracellulaire : **canaux sensibles à un ligand intracellulaire**.\*
- **Les protéines réceptrices liées aux protéines G (ligand intracellulaire)** sont des protéines dont la structure tridimensionnelle ne délimite pas de pore aqueux. Elles ont pour rôle de moduler l'ouverture de canaux ioniques dont elles sont totalement distinctes. Cette modulation s'effectue par l'intermédiaire d'une protéine G ainsi appelée car elle a la propriété de lier le GTP.



**Fig. 2 – Architecture moléculaire de la membrane plasmique (d'après SINGER et NICOLSON, 1972; CAPALDI, 1974)**

*A, Coupe transversale. Les lipides polaires, phospholipides, glycolipides et cholestérol sont disposés en bicouche, leurs pôles hydrophobes étant en vis à vis, leurs pôles hydrophiles étant en contact soit avec le hyaloplasme soit avec le milieu extracellulaire. Les protéines hydrosolubles qui sont placées de part et d'autre de la bicouche lipidique sont les protéines périphériques. Les protéines hydrophobes ou protéines intégrées sont enchâssées plus ou moins profondément dans la bicouche et leurs régions hydrophiles font saillie soit dans le hyaloplasme soit dans le milieu extracellulaire. Cet édifice moléculaire n'est pas symétrique; en particulier, les régions polysaccharidiques des glycolipides et des glycopeptides baignent dans le milieu extracellulaire et forment le revêtement fibreux.*

B, vue cavalière; on reconnaît les divers constituants de la coupe transversale. Certaines protéines intégrées possèdent des sites stéréospécifiques (flèches) permettant l'accrochage de molécules (hormones médiateurs, substrats divers) ou d'ions pouvant ainsi être transportés "passivement" ou "activement". La mosaïque réalisée par les lipides et les protéines n'est pas un édifice rigide. Les molécules peuvent diffuser dans le plan membranaire d'où le nom de "mosaïque fluide" donné à cette structure.

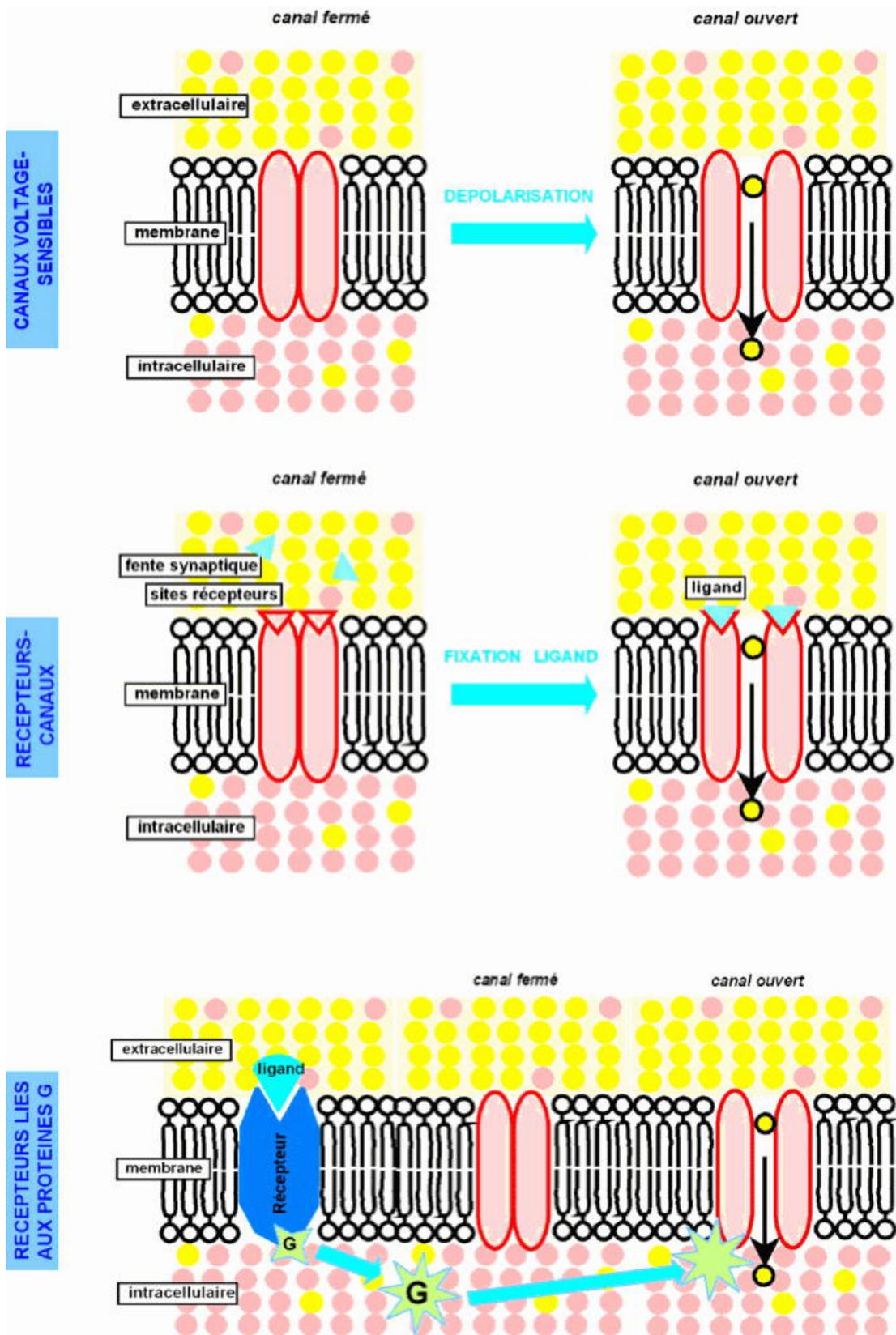


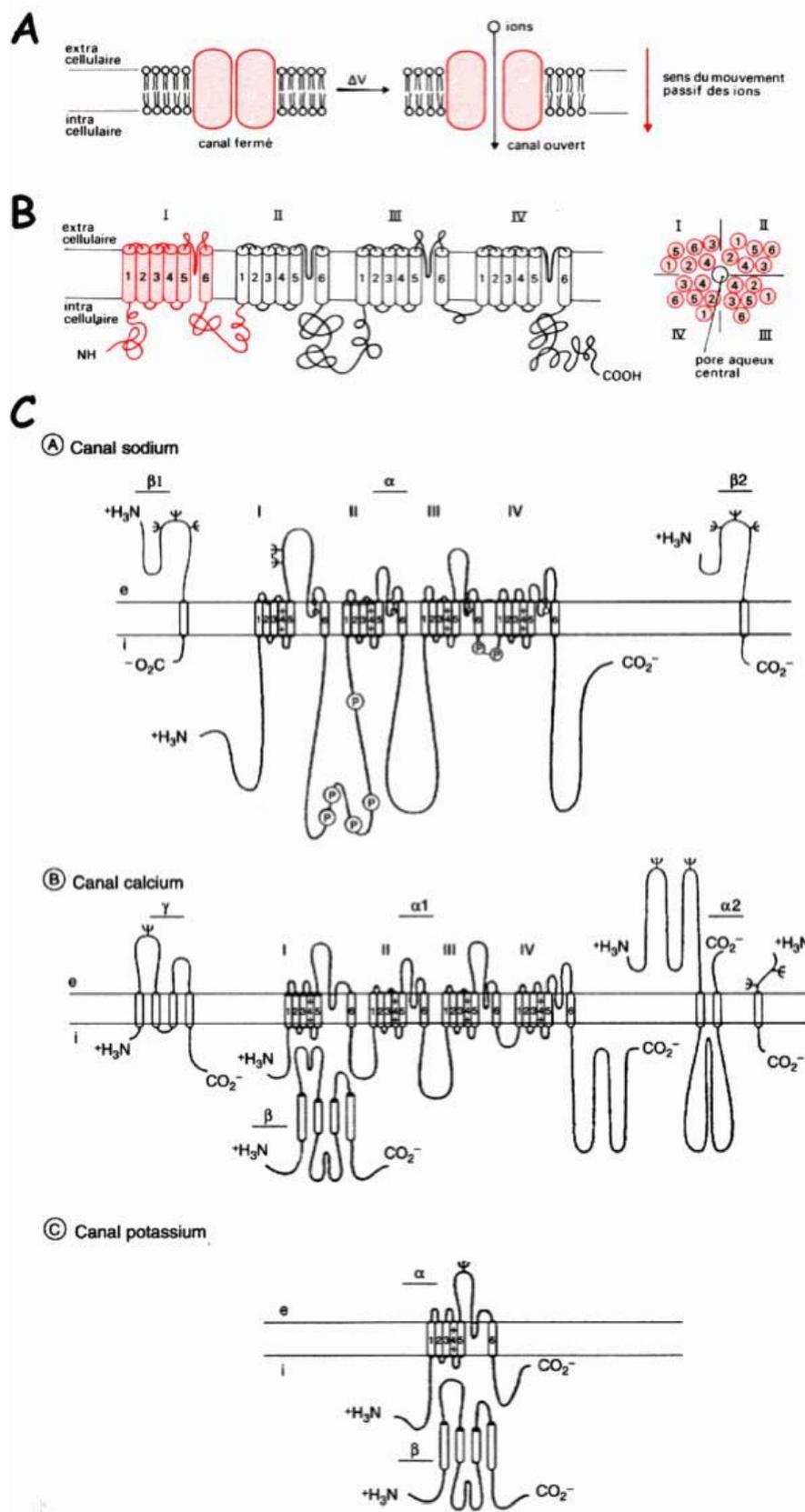
Fig. 3 – Les principales protéines intrinsèques de la membrane responsables des transports ioniques transmembranaires

Les canaux voltage-sensibles, les canaux ligands-sensibles ionotropiques et métabotropiques.

➤ Les canaux ouverts par une dépolarisation de la membrane sont responsables des propriétés d'excitabilité du neurone

Les canaux ouverts par des changements de potentiel sont des protéines transmembranaires. Ils ont une structure tridimensionnelle qui délimite un pore aqueux et qui présente des régions "sensibles" aux changements de potentiel transmembranaire. Selon le potentiel de membrane, ces canaux existent

dans des états où le pore aqueux est ouvert (les ions passent par le pore) et des états où le pore aqueux est fermé (les ions ne peuvent passer à travers le pore). Les changements de conformation (passage d'un état vers un autre) dépendent des variations de potentiel de membrane. **La plupart de ces canaux s'ouvrent transitoirement lors d'une dépolarisation de la membrane.** Le pore aqueux des canaux sensibles au voltage est essentiellement perméable à une seule espèce d'ions. Ce sont par exemple les canaux  $\text{Na}^+$  sensibles au voltage, les canaux  $\text{K}^+$  sensibles au voltage et les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles au voltage (fig. 4).



**Fig. 4 – Les canaux ouverts par des changements de potentiel transmembranaire.**

A, Ces canaux s'ouvrent pour des changements dépolarisants de potentiel transmembranaire.

B, Modèle de l'organisation du canal sodium ouvert par la dépolarisation d'après Salkoff, Butter, Wei et al., Molecular biology of the voltage-gated sodium channels, TINS 1987; 10: 522-7. Ce canal est formé d'une seule sous-unité; à gauche, cette sous-unité est représentée linéairement dans la bicouche

lipidique; à droite, elle est représentée en vue supérieure, telle qu'elle serait dans la membrane. On distingue 4 domaines homologues notés I à IV, chacun de ces domaines serait arrangé symétriquement autour du pore aqueux central.

C. Organisation transmembranaire des différentes sous-unités des canaux sensibles au voltage.

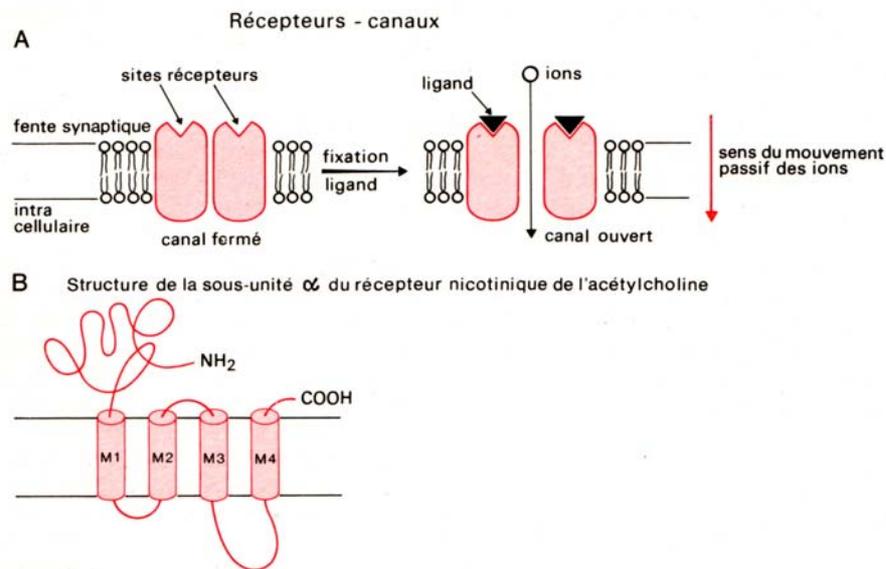
Les cylindres représentent des segments transmembranaires probablement sous forme d' $\alpha$ -hélice,  $\Psi$  des sites probables de glycosylation et P des sites de phosphorylation. Les charges positives des domaines transmembranaires S4 sont à l'origine de l'effet activateur des dépolarisations.

Le rôle des canaux  $\text{Na}^+$  sensibles au voltage est essentiellement de générer et propager les potentiels d'action sodiques. Le rôle des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles au voltage est de faire entrer dans le milieu intracellulaire des ions calcium qui vont, entre autres, intervenir dans la régulation de nombreuses réactions intracellulaires comme la libération des neurotransmetteurs par l'élément présynaptique. Les canaux  $\text{K}^+$  sensibles au voltage sont très variés; certains d'entre eux permettent la repolarisation de la membrane après un potentiel d'action.

- **Les récepteurs des neurotransmetteurs (récepteurs-canaux et récepteurs liés aux protéines G) assurent la transmission synaptique et sa modulation.**

Les **récepteurs-canaux** (fig. 5) sont des canaux ouverts par un ligand (par exemple un neurotransmetteur); ce sont des protéines transmembranaires dont la structure tridimensionnelle délimite un pore aqueux et qui comportent à leur surface, du côté extracellulaire (côté fente synaptique), un ou plusieurs sites récepteurs du neurotransmetteur. Sites récepteurs du neurotransmetteur et canal ionique qu'ils contrôlent font partie d'une même et unique protéine.

Lorsque le neurotransmetteur se fixe sur son ou ses sites récepteurs, la protéine change de conformation et évolue transitoirement vers un état où le pore aqueux est ouvert. Certains canaux sont perméables aux cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ); c'est le cas du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (fig. 5) -et des récepteurs du glutamate. D'autres sont plus sélectifs: c'est le cas du récepteur A du GABA et du récepteur à la glycine tous deux perméables aux ions  $\text{Cl}^-$



**Fig. 5 – Les récepteurs canaux**

A. Les canaux ligand-dépendants s'ouvrent lorsqu'un ligand est fixé sur le ou les sites récepteurs présents dans le domaine extracellulaire de la protéine. Le ligand est par exemple un neurotransmetteur.

B. Modèle de l'organisation transmembranaire des récepteurs-canaux: exemple du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR). Ce récepteur est formé de deux sous-unités  $\alpha$ , une sous-unité  $\beta$ , une sous-unité  $\gamma$  et une sous-unité  $\delta$ ; ces sous-unités présentent entre elles des homologies de séquence et une organisation transmembranaire similaire. La sous-unité  $\alpha$  est ici représentée linéairement dans la membrane. Les deux sites récepteurs de l'acétylcholine sont situés dans le domaine extracellulaire de chaque sous-unité  $\alpha$ . Les 5 sous-unités sont assemblées en un pentamère  $\alpha_2\beta\gamma\delta$  qui forme une rosette et délimite le pore aqueux.

Les récepteurs-canaux assurent la transmission synaptique rapide en provoquant une augmentation rapide de perméabilité ionique en réponse à la fixation du neurotransmetteur.

- **Les récepteurs des neurotransmetteurs liés aux protéines G (fig. 6)**

Ils ont pour rôle de moduler les propriétés des canaux ioniques en réponse à la fixation du neurotransmetteur. Ils sont totalement distincts des canaux ioniques qu'ils modulent et exercent leurs effets via une protéine périphérique localisée du côté cytoplasmique appelée protéine G car elle a la propriété de lier le GTP. Des exemples de tels récepteurs sont les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques.

Ces récepteurs assurent une transmission synaptique lente, lente du fait des réactions intermédiaires entre activation du récepteur et modulation des canaux ioniques.

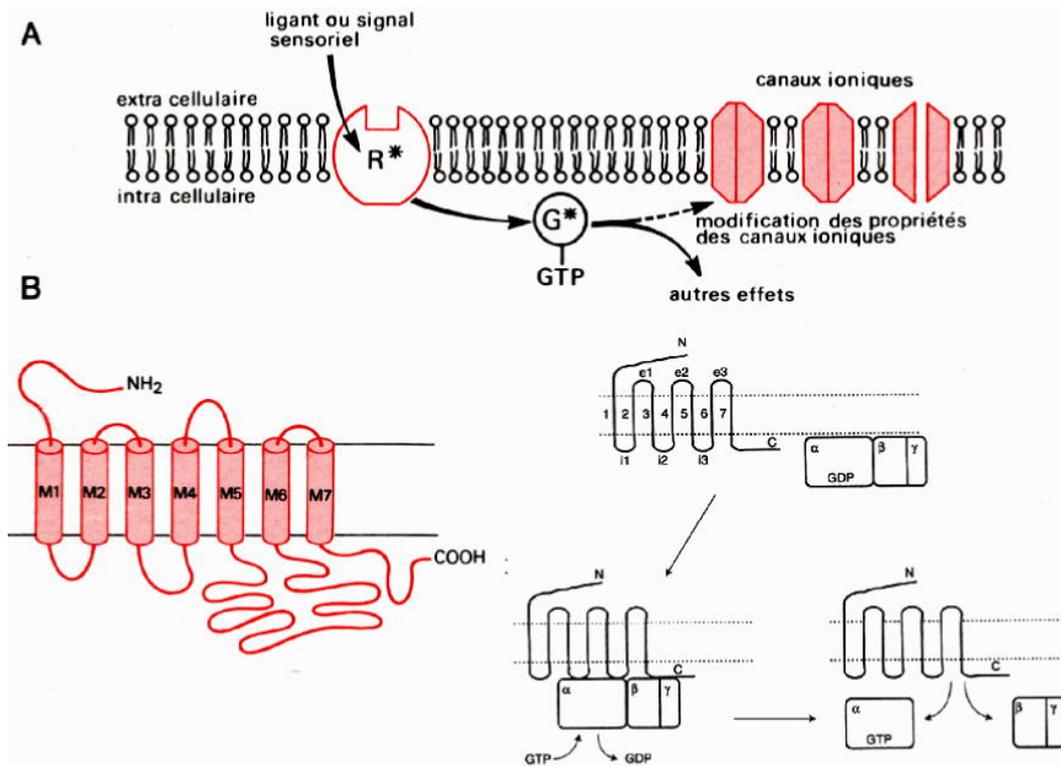
## **2. Protéines qui assurent le transport actif des ions : pompes et transporteurs**

Elles ont besoin d'énergie pour fonctionner. Les pompes utilisent l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP alors que les transporteurs utilisent l'énergie d'un gradient ionique comme le gradient de sodium par exemple.

**Les protéines qui assurent le transport actif des ions permettent le maintien des différences de concentrations ioniques entre les milieux intra- et extracellulaire.**

Afin de garder constantes les concentrations ioniques des milieux intra- et extracellulaire, des protéines effectuent le transport actif des ions à contre-courant de leurs flux diffusionnels ou flux passifs. Le transport actif nécessite de l'énergie afin de s'opposer au gradient électrochimique des ions transportés. Les pompes qui assurent ces transports actifs à contre courant des gradients électrochimiques trouvent leur énergie dans l'hydrolyse de l'ATP. Elles possèdent en effet une activité ATPhydrolase (ATPase). On distingue parmi elles:

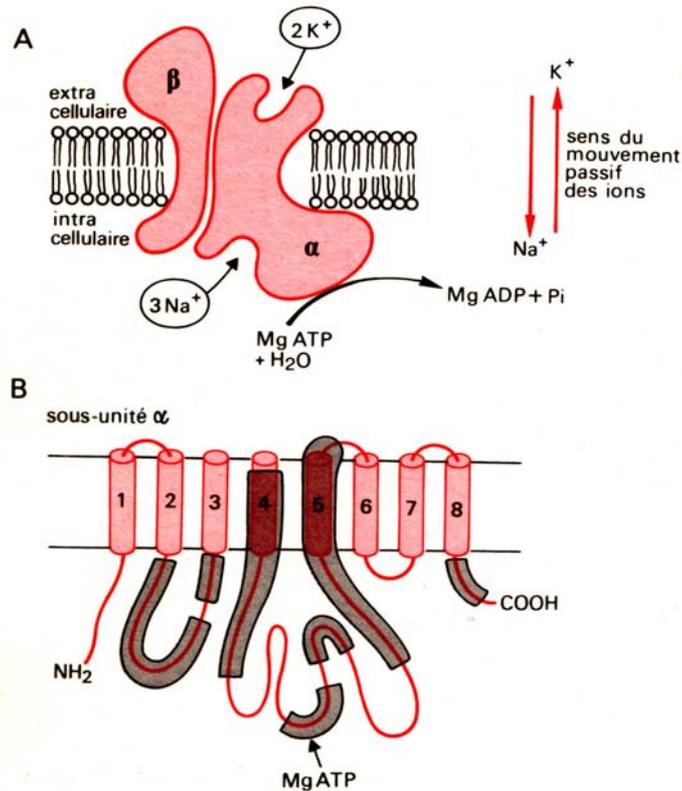
- la pompe Na-K ATPase (fig.7): Elle rétablit continuellement l'inégalité de répartition des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  de part et d'autre de la membrane plasmique. En effet ces ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  peuvent traverser passivement la membrane d'une cellule au repos ou excitée, au niveau de canaux qui leur sont perméables (canaux voltage-sensibles ou non, récepteurs-canaux). Cette pompe fonctionne continuellement à un rythme plus ou moins rapide, s'adaptant à l'activité électrique du neurone. Elle transporte activement les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  dans le rapport 3/2: 3 ions sodium vers le milieu extérieur et 2 ions potassium vers le milieu intérieur. Ce double transport est un transport couplé et électrogénique.
- la pompe Ca ATPase. Elle participe au maintien de la concentration intracellulaire en ions  $\text{Ca}^{2+}$ . La concentration intracellulaire en ions  $\text{Ca}^{2+}$  est en effet maintenue 10 000 fois plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur et ce malgré l'entrée des ions calcium par les canaux voltage-sensibles et les récepteurs-canaux et aussi malgré la libération dans le hyaloplasme des ions calcium à travers la membrane du réticulum endoplasmique. Cette pompe expulse donc en permanence les ions calcium en excès dans le cytosole en consommant de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Le maintien de la concentration intracellulaire en calcium libre a une grande importance, toute élévation de cette concentration étant considérée comme signifiante car elle contrôle de nombreuses réactions intracellulaires.



**Fig. 6 – Récepteurs liés aux protéines G (récepteurs des neurotransmetteurs et récepteurs des stimuli sensoriels).**

*A, Lors qu'un signal sensoriel ou un ligand active le récepteur (R\*), celui-ci active à son tour plusieurs protéines G (G\*) qui vont modifier directement ou indirectement les propriétés des canaux ioniques.*

*B, Modèle de l'organisation transmembranaire de ces récepteurs (exemple de la rhodopsine). Chacun de ces récepteurs est une protéine à 7 segments transmembranaires dont l'extrémité N-terminale est extracellulaire. A droite, la G-protéine est composée de 3 sous-unités,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . C'est la sous-unité  $\alpha$  qui porte le site de liaison du nucléotide. L'activation du récepteur entraîne l'échange du GDP, préalablement lié à la sous-unité  $\alpha$ , par du GTP. Suite à cet échange, la sous-unité  $\alpha$  se sépare du couple  $\beta\gamma$ .*



**Fig. 7 – La pompe Na-K ATPase.**

*A, Cette pompe, formée de deux sous-unités assemblées en un hétérodimère  $\alpha\beta$ , transporte les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  dans le sens inverse de leur gradient électrochimique et ce grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP.*

*B, Modèle de l'organisation transmembranaire de la sous-unité  $\alpha$ : elle présente un large domaine cytoplasmique (dans lequel est situé le site d'hydrolyse de l'ATP) et plusieurs  $\alpha$ -hélices transmembranaires. La position des sites de liaison des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  est encore hypothétique. La sous-unité  $\alpha$  de la pompe Ca/ATPase présente une organisation similaire et les zones encadrées représentent les régions homologues entre les sous-unités  $\alpha$  de ces deux pompes.*

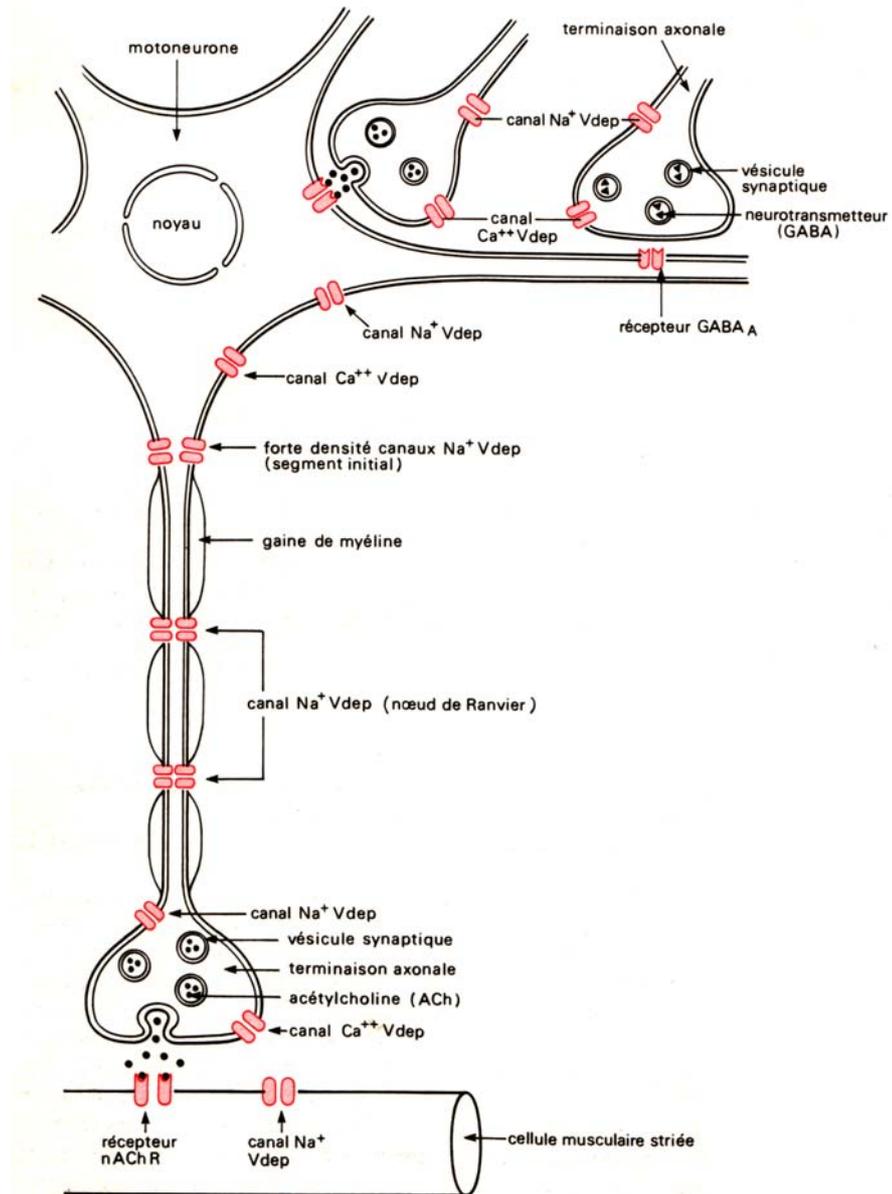
- les pompes Na, K, H ATPase.
- l'échangeur Na-Ca. Cette protéine transporte activement le calcium excédentaire du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en échange d'une entrée de sodium dans la cellule. Ce transport actif et couplé des ions sodium et calcium tire son énergie, non plus de l'hydrolyse de l'ATP mais des gradients de concentrations chimiques de part et d'autre de la membrane plasmique pour chacune de ces 2 espèces ioniques.
- les cotransporteurs Na-neurotrans-metteur. Ils ont pour rôle de transporter les molécules de neurotransmetteur présentes dans la fente synaptique vers le cytoplasme de l'élément présynaptique (ou vers le cytoplasme des cellules gliales): c'est la recapture du neurotransmetteur. Certains précurseurs des neurotransmetteurs sont captés selon ce processus (acides aminés et choline par exemple).

#### **IV - REGIONALISATION DES DIFFERENTS CANAUX IONIQUES DANS LA MEMBRANE PLASMIQUE NEURONALE (FIG. 8)**

Les canaux  $\text{Na}^+$  voltage-sensibles sont responsables de la genèse et de la propagation des potentiels d'action sodiques et sodico-calciques. Ils sont localisés en forte densité au niveau du segment initial de l'axone et au niveau des nœuds de Ranvier de l'axone (dans le cas des axones myélinisés) ou tout le long de l'axone (dans le cas des axones amyéliniques). On trouve aussi ces canaux au niveau du soma mais ils sont absents ou presque de la membrane dendritique. Les canaux  $\text{K}^+$  sensibles ou non au voltage sont répartis à peu près uniformément sur la surface membranaire. Les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  voltage-sensibles sont distribués à forte densité dans la membrane présynaptique; ils permettent l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosole et l'augmentation (transitoire) du taux de calcium cytosolique initiant le déclenchement de la libération de neurotransmetteur. On les trouve aussi en moins grande densité au niveau du soma et des dendrites où ils sont responsables de la genèse et de la "propagation" de PA calciques (dendrites) ou sodico-calciques (soma).

Les récepteurs au neurotransmetteurs sont exclusivement localisés en densité élevée au niveau des membranes post-synaptiques. On peut en trouver à faible densité au niveau de l'élément présynaptique où ils peuvent avoir un rôle dans le contrôle de la libération du ou des neurotransmetteurs.

Les récepteurs et canaux transducteurs des signaux sensoriels sont localisés exclusivement dans la membrane des cellules réceptrices sensorielles où ils sont responsables de la **transduction** des signaux sensoriels



**Fig. 8 – Régionalisation des canaux ioniques dans la membrane plasmique neuronale (canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles au voltage -Vdép- et récepteurs canaux).** Le schéma montre un motoneurone innervant une fibre musculaire striée (synapse cholinergique nicotinique) et recevant une afférence excitatrice (par exemple glutamatergique) et une afférence inhibitrice (synapse GABAergique) venant des neurones de circuits locaux de la moelle épinière. Les canaux  $\text{K}^+$  sensibles au voltage et les canaux  $\text{GABA}_B$  ont été volontairement omis. Le dessin d'un seul canal symbolise la présence d'une population de canaux de ce type. Abréviations: nAChR = récepteur nicotinique de l'acétylcholine;  $\text{GABA}_A$  = récepteur A du GABA.