

*UE6 – Initiation à la Connaissance du Médicament*

---

# Chapitre 6 :

# Les canaux ioniques

## Professeur Christophe RIBUOT

---

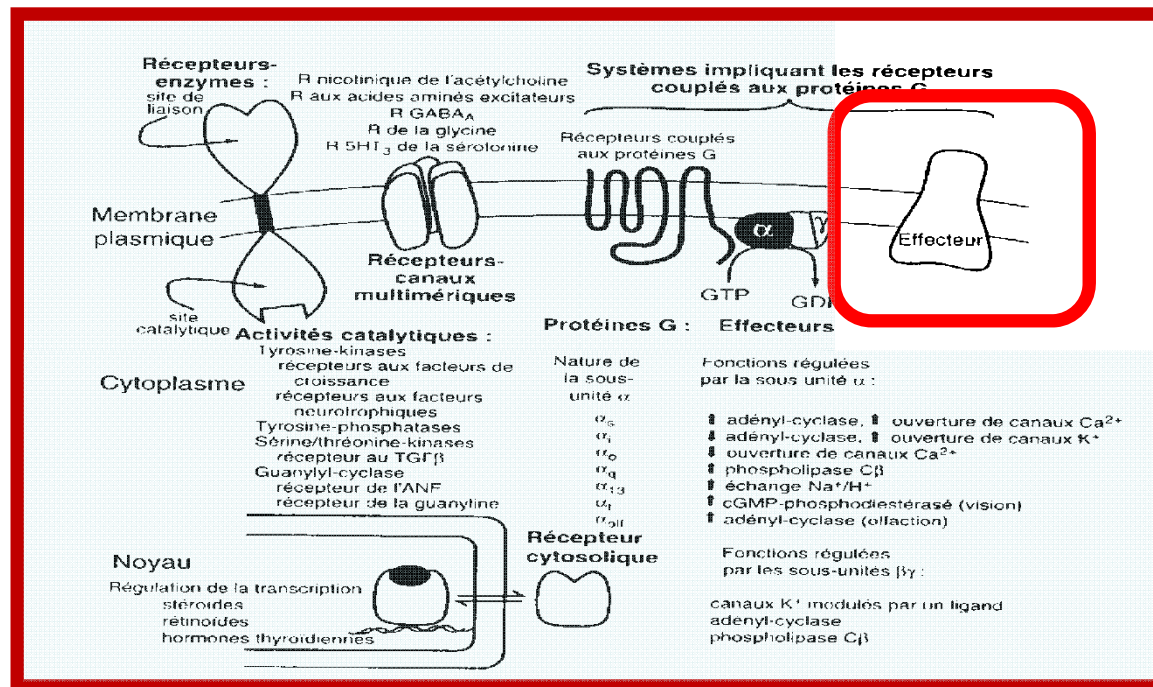
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

# La diversité des cibles

## Canaux ioniques:

famille des protéines qui sont responsables des équilibres ioniques transmembranaires.



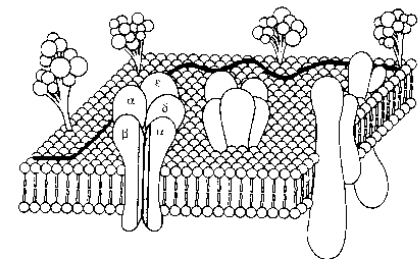
**Perméabilité :**

Anionique ou cationique

Sélective ou non

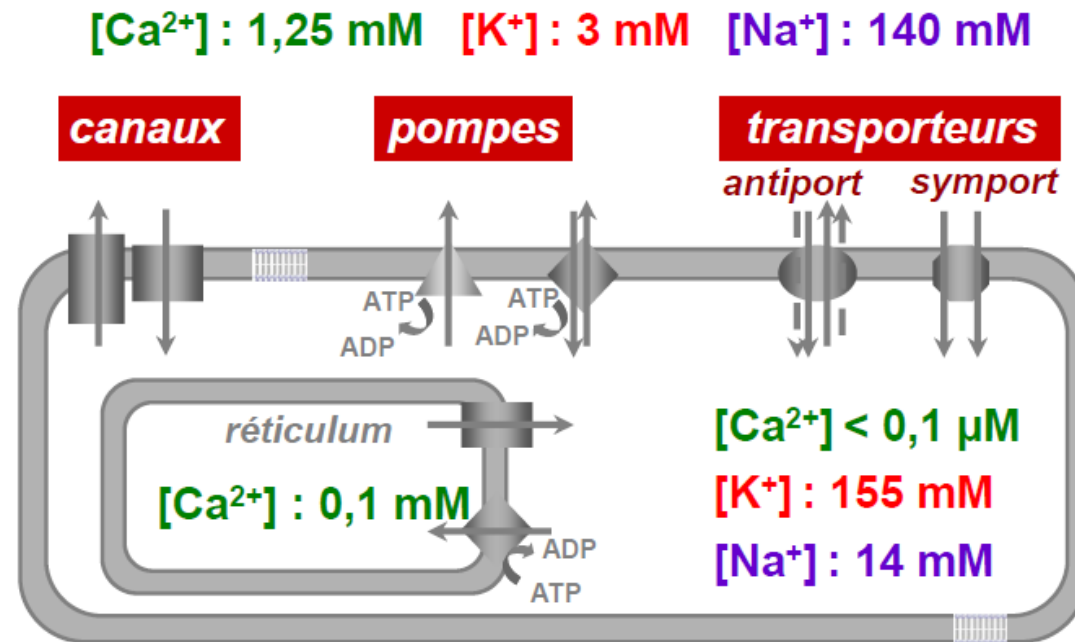
# La diversité des cibles

- Les autres protéines transmembranaires :  
**les canaux ioniques**
  - médicaments : bloqueurs / ouvreurs
- Canaux **sodiques** (*liaison d'anesthésiques locaux*),
- Canaux **potassiques** sensibles à l'ATP (*liaison des sulfamides antidiabétiques*)
- Canaux **calciques** (*liaison des dihydropyridines*)



1 Récepteur cholinergique nicotinique.

# Les canaux sodiques



**Pompes:** établissent et maintiennent les gradients ioniques  
ex:  $Na^+/K^+$  ATPase,  $Ca^{2+}$  ATPase....

**Canaux:** permettent le passage d'ions dans le sens du gradient  
ex: canaux sodiques, canaux calciques, canaux potassiques...

# Les canaux sodiques

	canaux	pompes	transporteurs
<b>Sens du flux ionique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uni-directionnel</li> <li>- dans le sens du gradient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uni / bi-directionnel,</li> <li>- contre un gradient</li> <li>- établissent et maintiennent les gradients ioniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uni / bi-directionnel,</li> <li>- dans le sens / contre gradient</li> </ul>
<b>Modes de fonctionnement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- activation par dépolarisation</li> <li>- modulation par phosphorylations, messagers et métabolites intracellulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- activité ATPase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gradient de l'un des ions</li> </ul>
<b>Capacité de transfert ionique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élevée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- faible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- faible</li> </ul>
<b>Sélectivité ionique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sélectivité pour un ion donné</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- variable selon pompes considérées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- variable selon transporteurs considérés</li> </ul>

# Les canaux sodiques

- Localisation: membrane plasmique
- Rôle: initiation et propagation du PA (phase de dépolarisation)
- Nomenclature:

**Na<sub>v</sub>**

principal ion transporté: sodium Na<sup>+</sup>

principal régulateur physiologique du canal: voltage *v* (en indice)

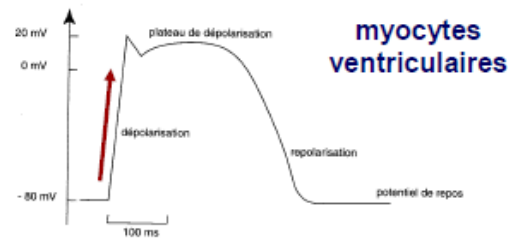
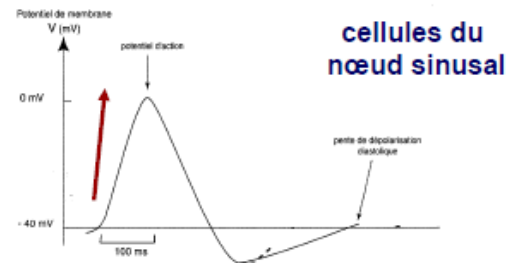
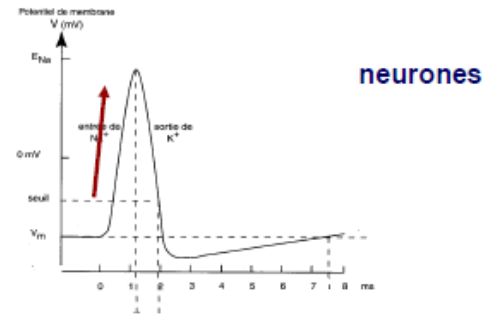
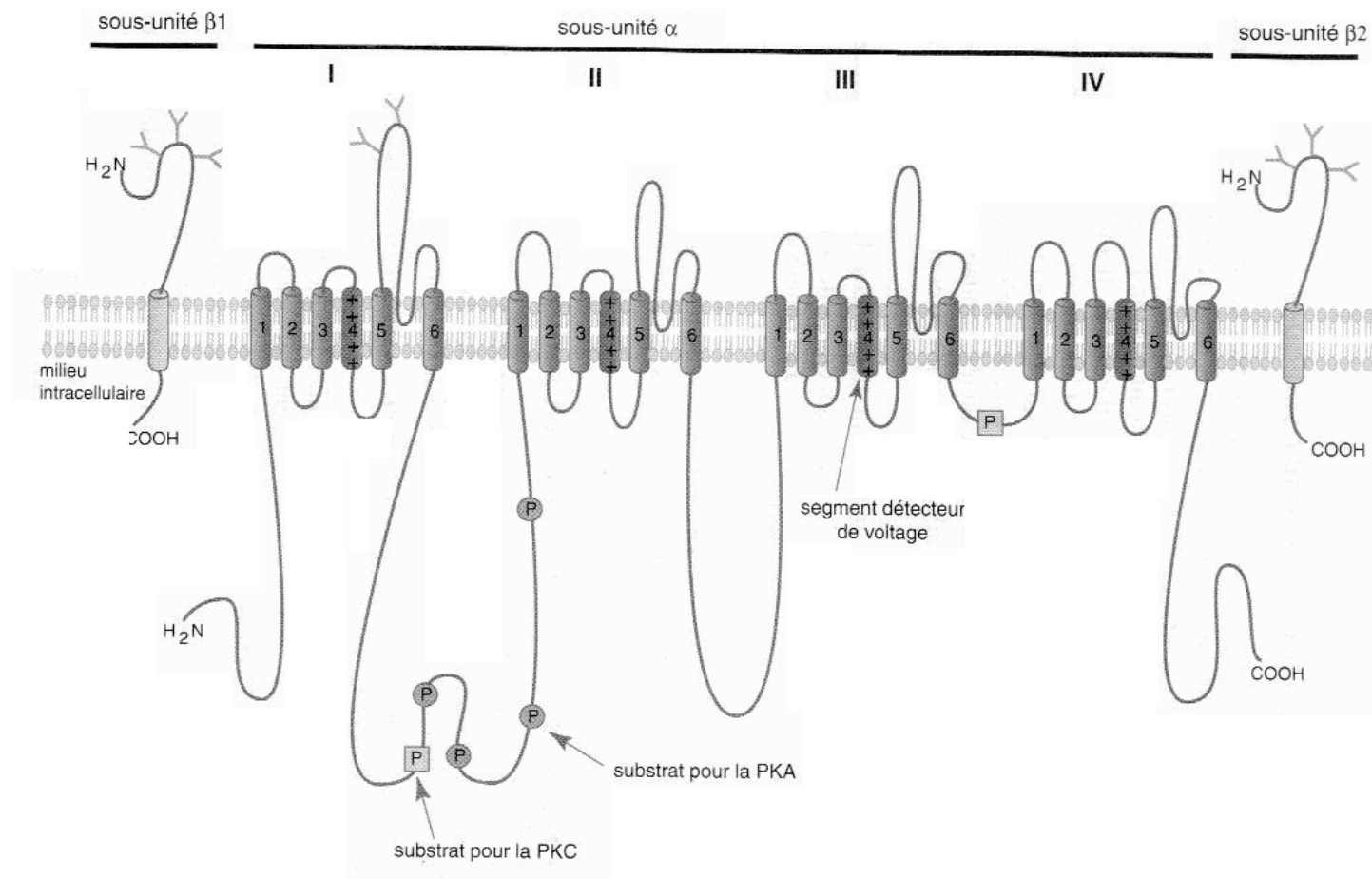


Figure 2.10 Potentiel d'action cardiaque à plateau calcique.

# Les canaux sodiques

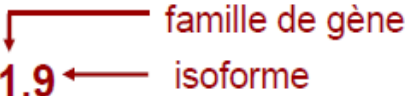


Modifié d'après Landry & Gies, 2009

# Les canaux sodiques

## Clonage

différentes sous-unités  $\alpha$ :  $\text{Na}_v1.1$  à  $\text{Na}_v1.9$



↑ famille de gène  
← isoforme

## Distribution

SNC:  $\text{Na}_v1.1, \text{Na}_v1.2, \text{Na}_v1.3, \text{Na}_v1.6$   
muscle squelettique:  $\text{Na}_v1.4$   
cœur:  $\text{Na}_v1.5$   
neurones périphériques:  $\text{Na}_v1.1, \text{Na}_v1.3, \text{Na}_v1.6, \text{Na}_v1.7,$   
 $\text{Na}_v1.8, \text{Na}_v1.9.$

## Mutations

**maladies génétiques** affectant les muscles striés squelettiques (myopathies), cardiaques (troubles du rythme) ou les neurones (certaines formes d'épilepsie)

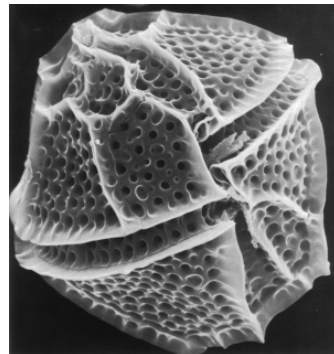


# Les canaux sodiques

- Pharmacologie des  $\text{Na}_v$  :
- Toxines naturelles : TTX, STX, batrachotoxine  
...



Tétrodon : Fugu



Gonyaulax catenella



Phyllobates aurotaenia

# Les canaux sodiques

- Pharmacologie des  $\text{Na}_v$  :
- Anesthésiques locaux : la lidocaïne (Xylocaïne®)

## Cibles et mécanismes d'action



bloqueurs  $\text{Na}_v$  des neurones périphériques ( $\text{Na}_v$  1.7)

site de liaison intracellulaire (S6 domaines I, III, IV)

=> accès au site de liaison par le canal ouvert

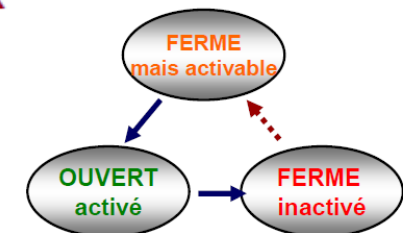
stabilisent l'état fermé / inactivé

=> retardent le retour à l'état de repos (fermé, activable)

=> diminution de propagation de l'influx nerveux

## Faible sélectivité

liaison à d'autres cibles que  $\text{Na}_v$



# Les canaux potassiques

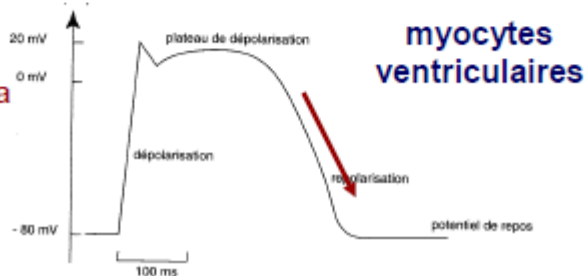
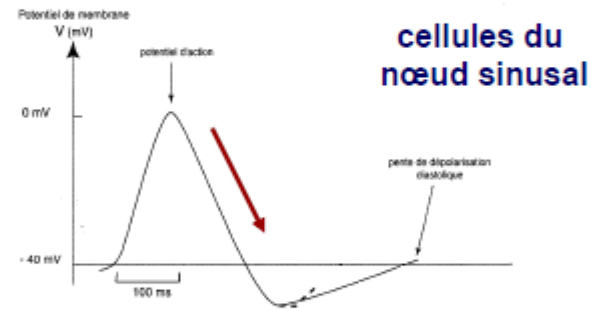
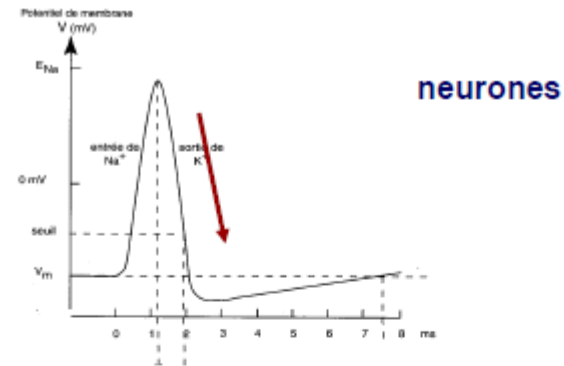
- Localisation: membrane plasmique
- Rôle important dans la phase de repolarisation du potentiel d'action
- Nomenclature:

**K<sub>x</sub>**

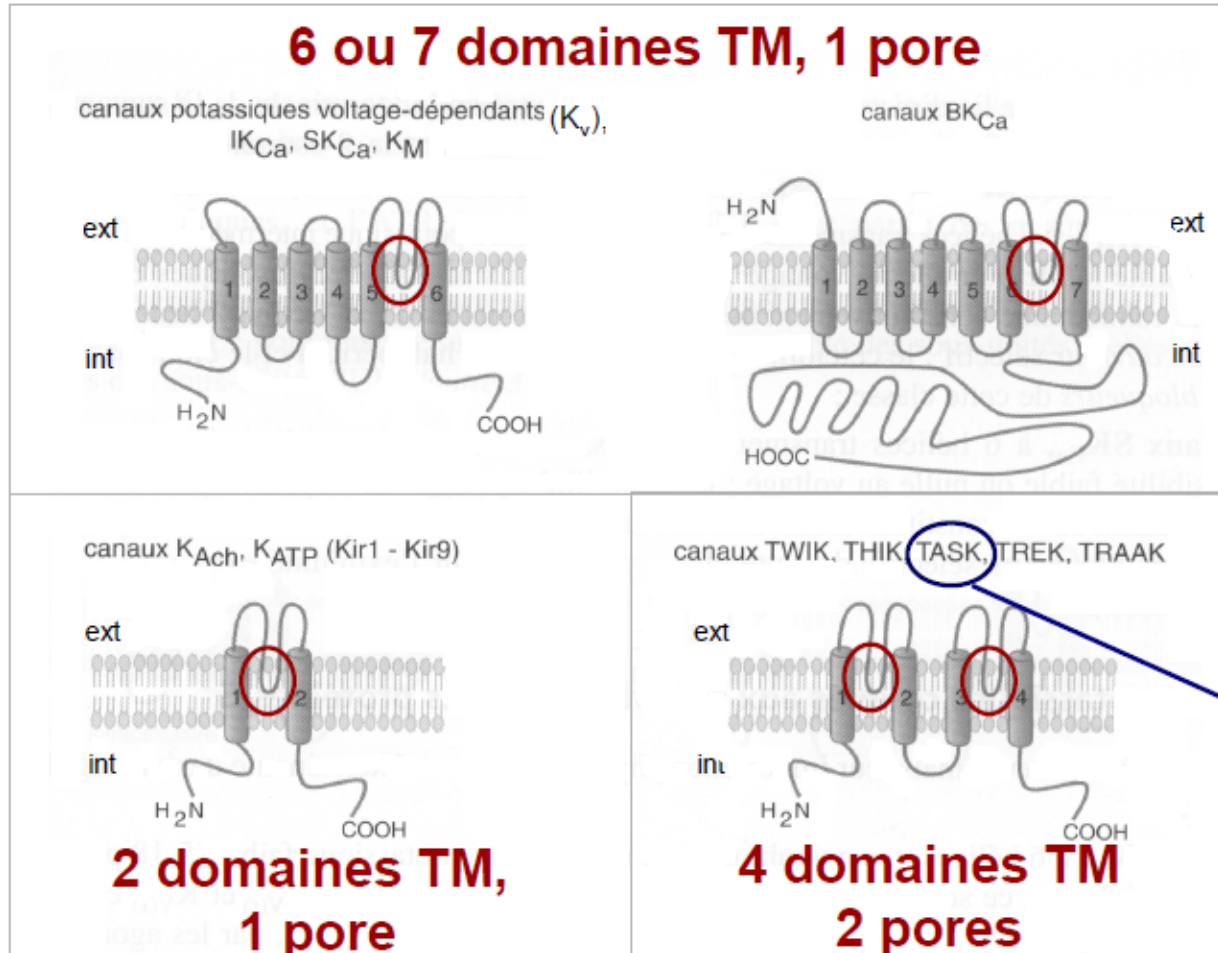
principal ion transporté: potassium K<sup>+</sup>

principal régulateur physiologique du canal:

- voltage *v* : K<sub>v</sub>
- calcium intracellulaire : K<sub>Ca</sub>
- ATP intracellulaire : K<sub>ATP</sub>
- acétylcholine : K<sub>ach</sub>
- ....



# Les canaux potassiques



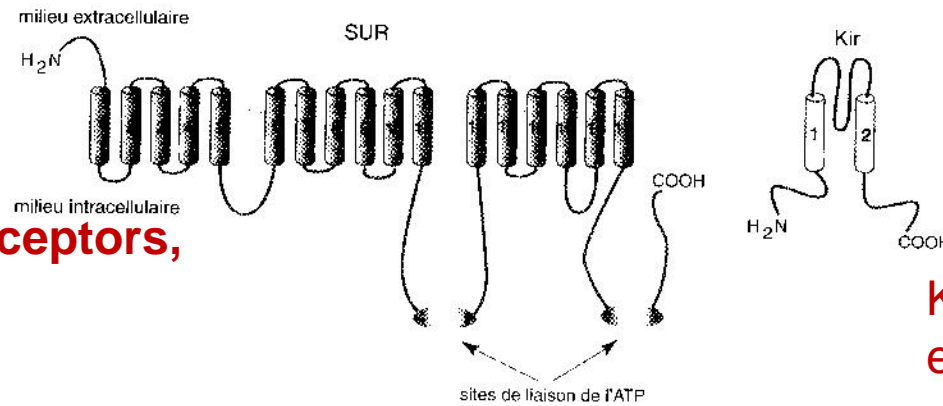
**T for two  
K pour potassium**

Modifié d'après Landry & Gies (2003)

Structure des sous-unités  $\alpha$  des divers types de canaux potassiques

# Les canaux potassiques $K_{ATP}$

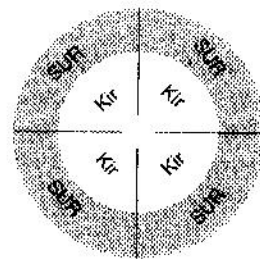
**SUR =  
sulfonyleurea receptors,  
Famille ABC**



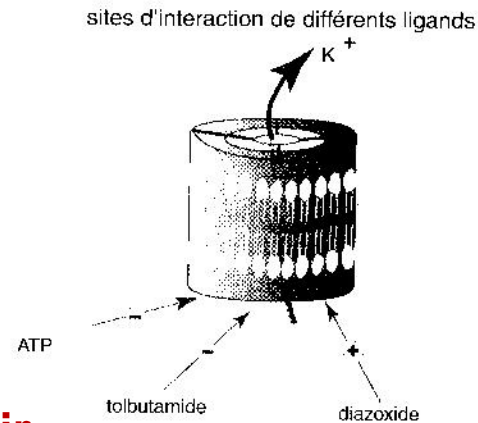
**Kir1 à Kir9**

**Kir pour Potassium  
et Inward rectifiers**

topologie des canaux KATP



**Hétéro - octamères : 4 SUR et 4 Kir**



# Les canaux potassiques $K_{ATP}$

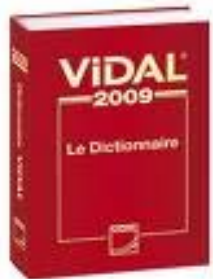
## Principales caractéristiques

<b>MODE D'ACTIVATION</b>	ouverture à faible [ATP] cytosolique fermeture si $\nearrow$ [ATP] cytosolique
<b>SOUS-TYPES</b>	SUR1 / Kir6.2: cellules $\beta$ pancréas, neurones SUR2A / Kir6.2: coeur SUR2B / Kir6.1: muscle lisse vasculaire

Rôle des  $K_{ATP}$  (SUR1 / Kir6.2)  
dans la régulation  
de la **sécrétion d'insuline**  
par les cellules  $\beta$  des îlots  
de Langerhans du pancréas

# Les canaux potassiques $K_{ATP}$

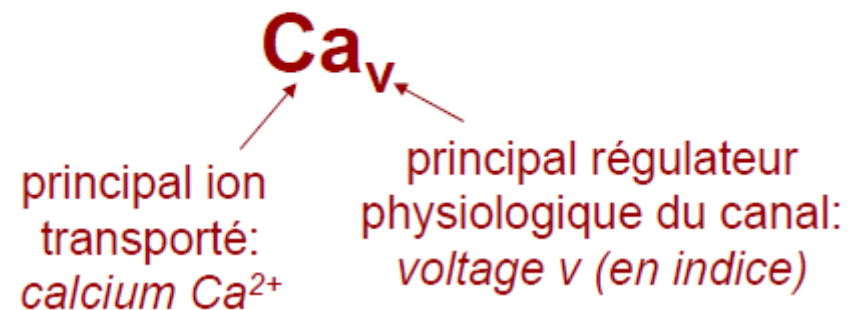
DAONIL®  
HÉMI-DAONIL®  
glibenclamide



- Classe pharmacothérapeutique : sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral ...  
Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération ... semble diminuer la glycémie ... par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas...

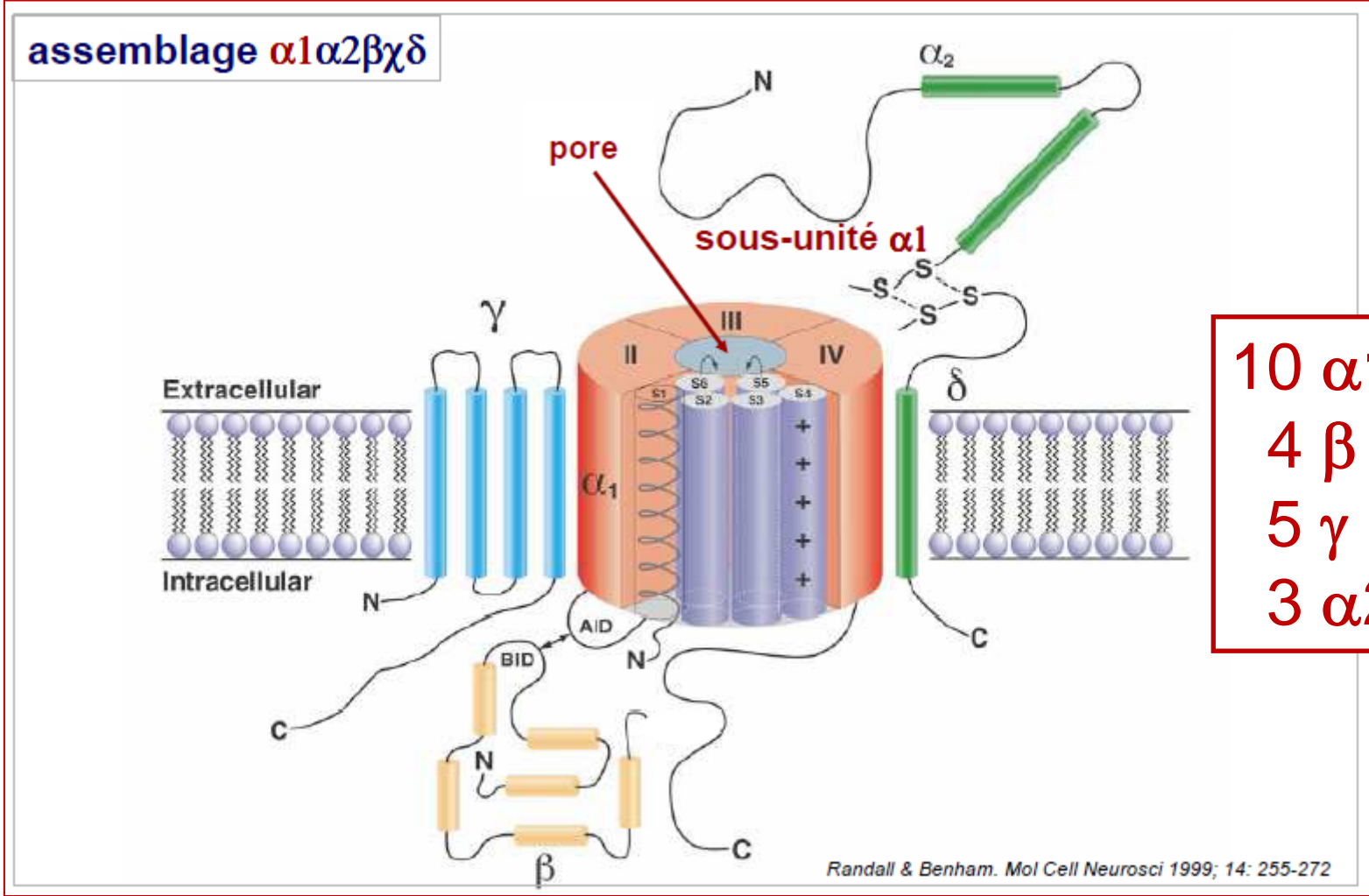
# Les canaux calciques

- Localisation: membrane plasmique
- Rôle: influx de calcium du milieu extracellulaire vers le cytosol, suite à dépolarisation de la membrane
  - ⇒ assure couplage excitation (signal électrique) / réponse cellulaire
    - contraction muscles lisses
    - contraction muscle cardiaque
    - sécrétion de médiateurs
- Nomenclature:





# Les canaux calciques

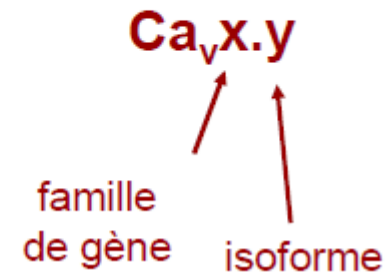


# Les canaux calciques

## Clonage

différentes sous-unités  $\alpha 1$

$Ca_v$ 1.1. à $Ca_v$ 1.4.:	<i>canaux L</i>
$Ca_v$ 2.1.:	<i>canaux P/Q</i>
$Ca_v$ 2.2.:	<i>canaux N</i>
$Ca_v$ 2.3.:	<i>canaux R</i>
$Ca_v$ 3.1. à $Ca_v$ 3.3.:	<i>canaux T</i>



## Mutations

maladies génétiques affectant les muscles striés squelettiques, la vision...

# Les canaux calciques

## Localisation

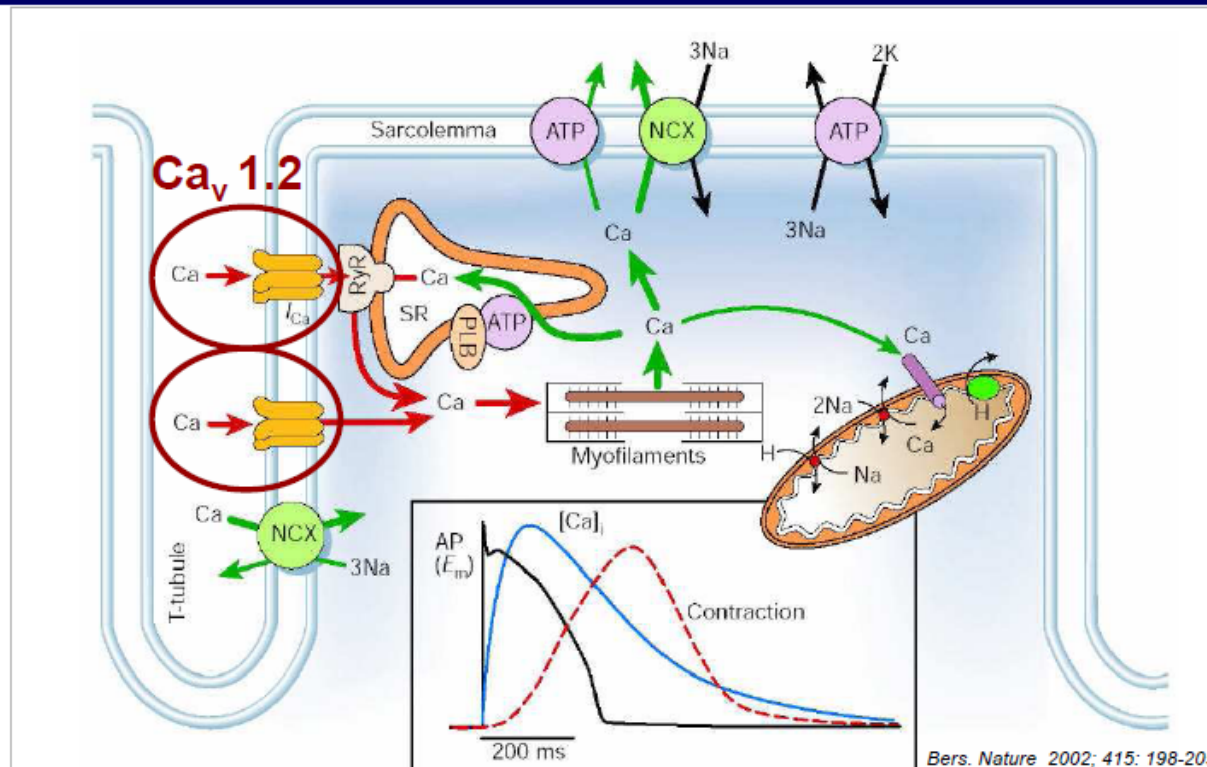
**canaux L** {  $Ca_v$  1.1.: muscle squelettique  
 $Ca_v$  1.2.: muscle cardiaque, muscle lisse, neurones SNC  
 $Ca_v$  1.3.: muscle cardiaque, muscle lisse, neurones SNC  
                  cellules endocrines  
 $Ca_v$  1.4.: rétine

$Ca_v$  2.x.: neurones SNC, SNP (terminaisons, corps cellulaires)

$Ca_v$  3.x.: largement distribués (SNC, SNP, muscle cardiaque)

# Les canaux calciques

## Canaux calciques $Ca_v1.2$ de type L et contraction cardiaque

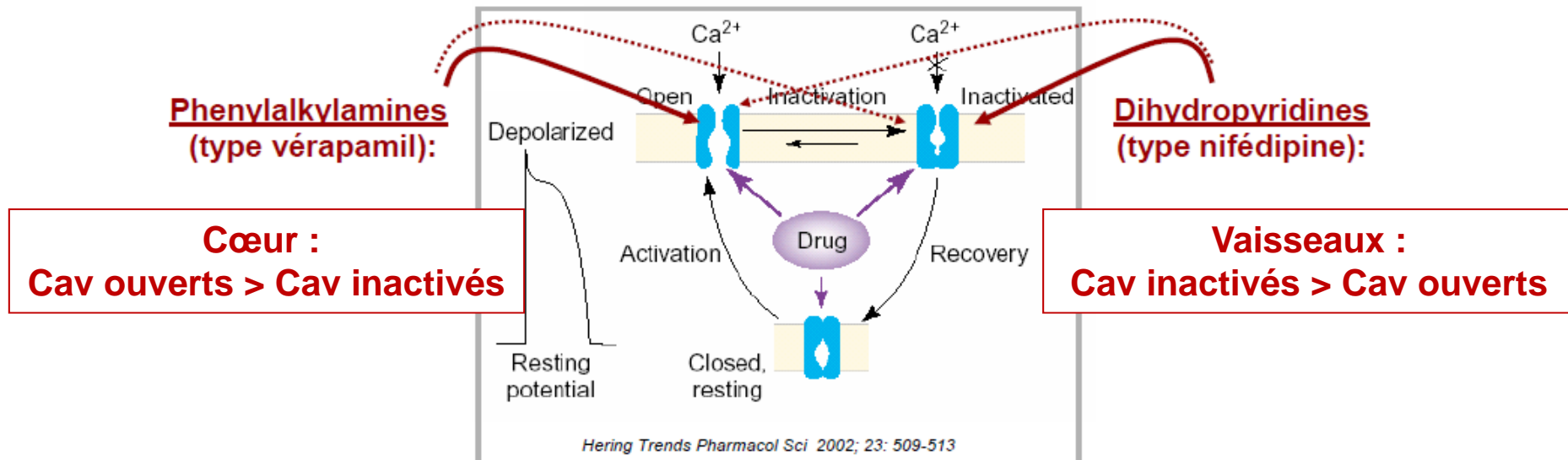


**=> rôle dans couplage excitation / contraction cardiaque  
et aussi rôle dans les résistances vasculaires périphériques**

# Les canaux calciques

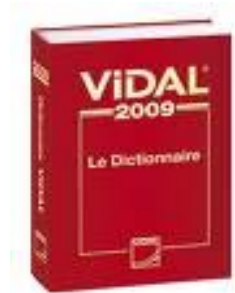
## Pharmacologie: mécanismes d'action des bloqueurs des canaux calciques de type L ( $Ca_v1.2$ )

- ✓ les bloqueurs n'ont pas la même affinité pour les différents états des canaux
- ✓ liaison de forte affinité aux conformations *ouvertes activées* ou *inactivées*
- ✓ comportement différent selon les bloqueurs :



# Les canaux calciques

- Vérapamil,  
**Isoptine®** :
- Inhibiteur  
calcique sélectif  
à effets  
cardiaques :  
**Angor, troubles du  
rythme**



Nifédipine  
**Adalate®** :  
Inhibiteur  
calcique sélectif  
à effets  
vasculaires :  
**HTA**

# Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.