

UE6 – Initiation à la Connaissance du Médicament

Chapitre 6 :

Les canaux ioniques

Professeur Christophe RIBUOT

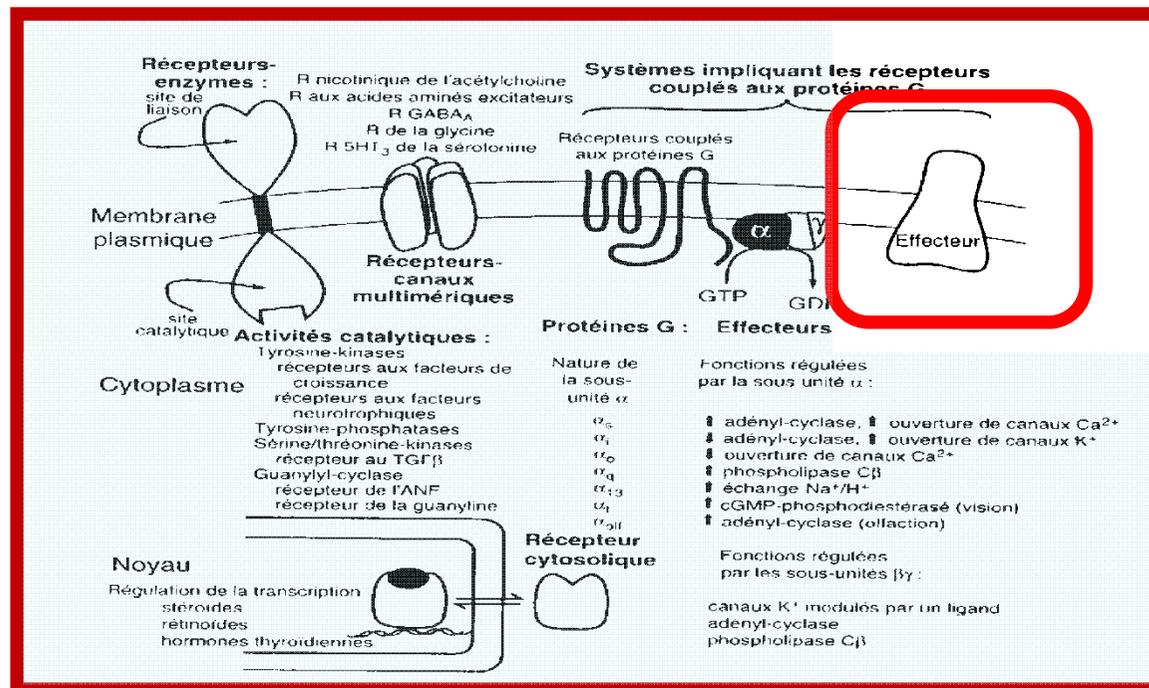
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

La diversité des cibles

Canaux ioniques:

famille des protéines qui sont responsables des équilibres ioniques transmembranaires.



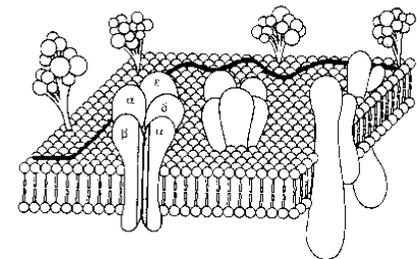
Perméabilité :

Anionique ou cationique

Sélective ou non

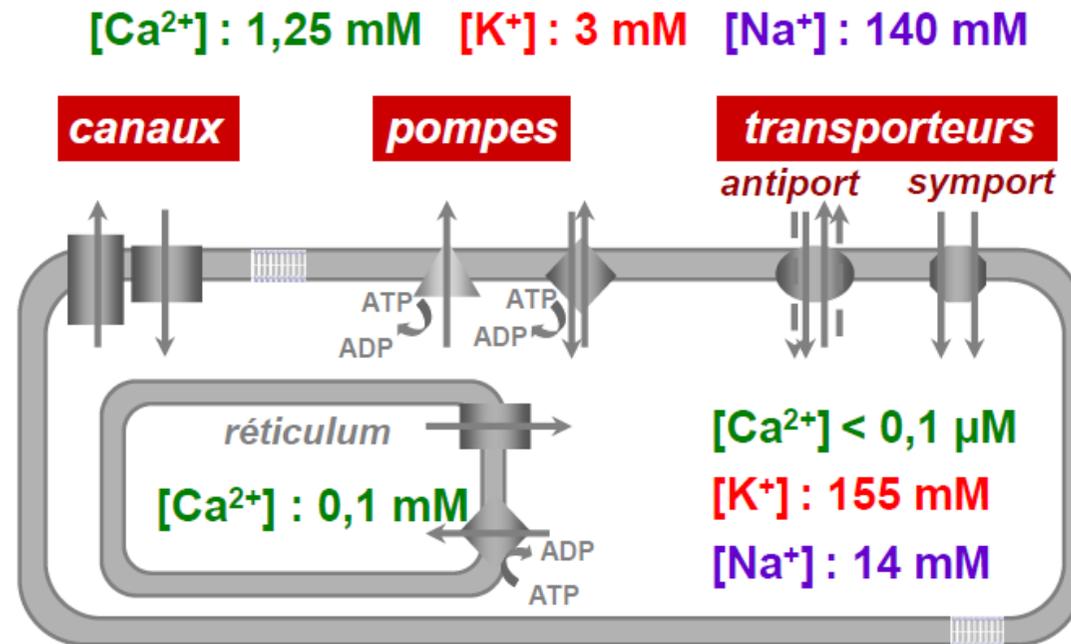
La diversité des cibles

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

Les canaux sodiques

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

Na_v

principal ion transporté: sodium Na⁺

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

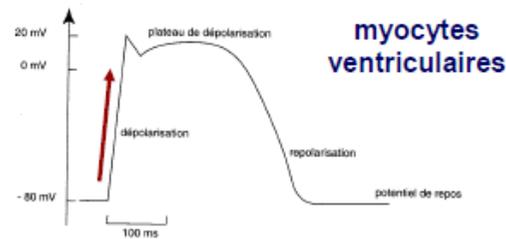
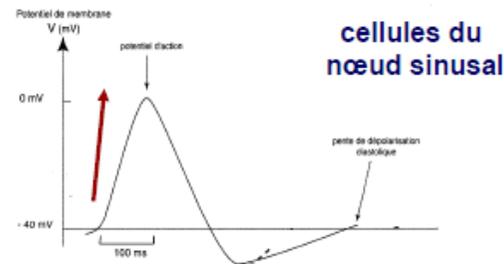
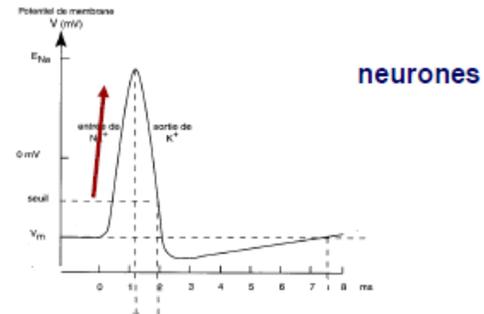
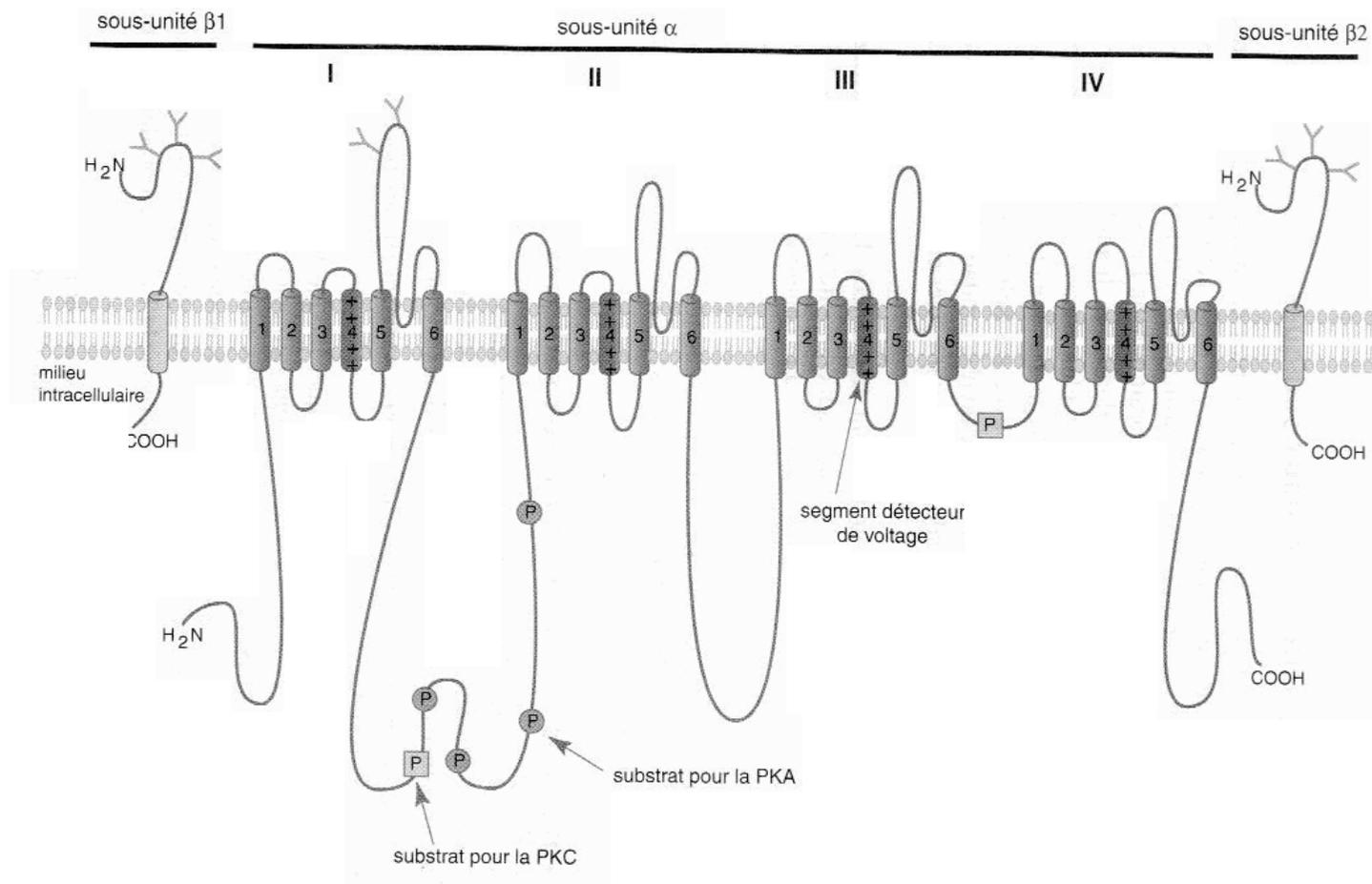


Figure 2.10 Potentiel d'action cardiaque à plateau calcique.

Les canaux sodiques



Modifié d'après Landry & Gies, 2009

Les canaux sodiques

Clonage

différentes sous-unités α : $\text{Na}_v1.1$ 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

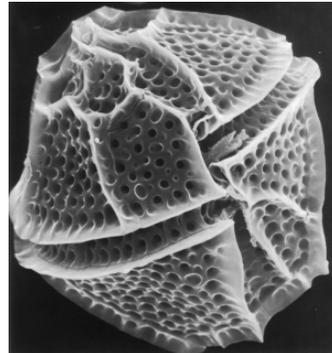
maladies génétiques affectant les muscles striés squelettiques (myopathies), cardiaques (troubles du rythme) ou les neurones (certaines formes d'épilepsie)

Les canaux sodiques

- Pharmacologie des Na_v :
- Toxines naturelles : **TTX, STX, batrachotoxine**
...



Tétrodon : Fugu



Gonyaulax catenella



Phyllobates aurotaenia

Les canaux sodiques

- Pharmacologie des Na_v :
- Anesthésiques locaux : la lidocaïne (Xylocaïne®)

Cibles et mécanismes d'action



bloqueurs Na_v des neurones périphériques (Na_v 1.7)

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

=> accès au site de liaison par le canal ouvert

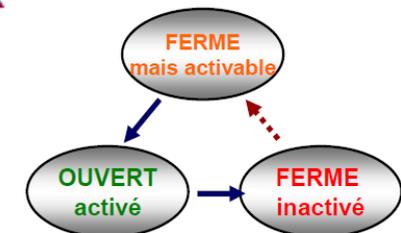
stabilisent l'état fermé / inactivé

=> 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 Na_v



Les canaux potassiques

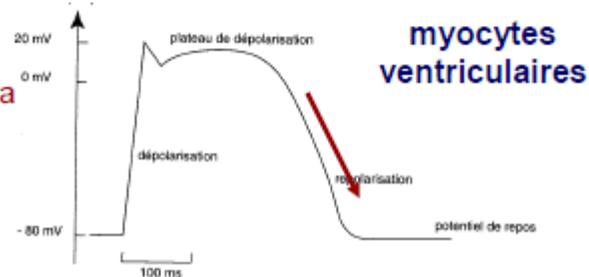
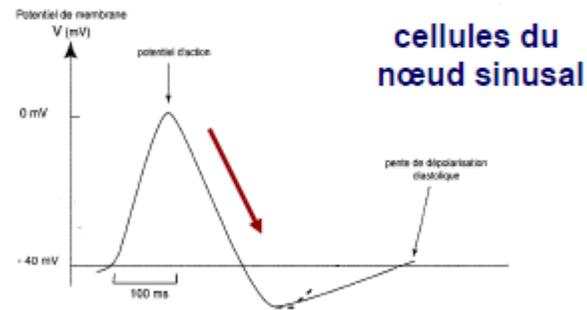
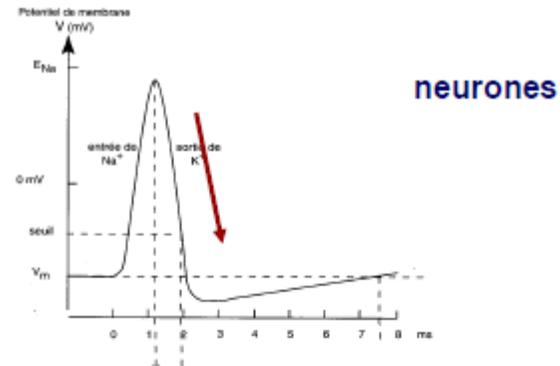
- Localisation: membrane plasmique
- Rôle important dans la phase de repolarisation du potentiel d'action
- Nomenclature:

K_x

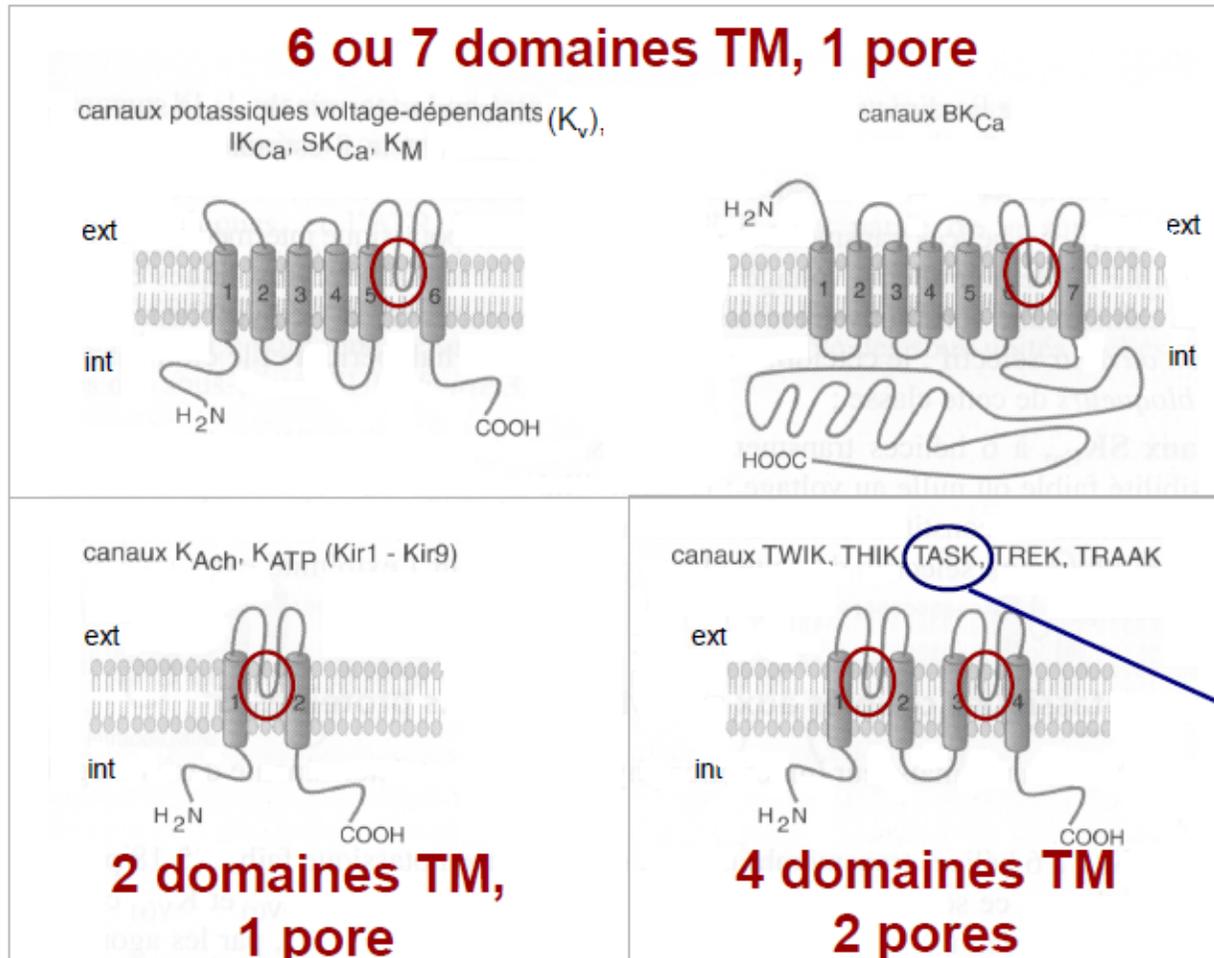
principal ion transporté: potassium K⁺

principal régulateur physiologique du canal:

- voltage *v* : K_v
- calcium intracellulaire : K_{Ca}
- ATP intracellulaire : K_{ATP}
- acétylcholine : K_{ach}
-



Les canaux potassiques



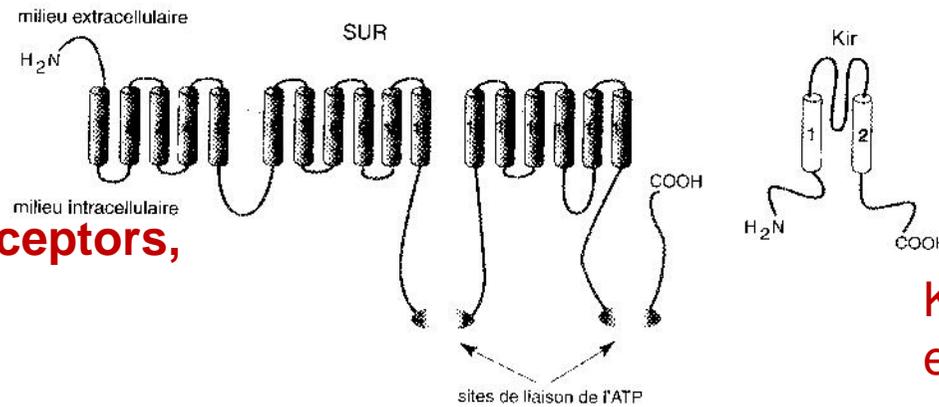
Modifié d'après Landry & Gies (2003)

**T for two
K pour potassium**

Structure des sous-unités α des divers types de canaux potassiques

Les canaux potassiques K_{ATP}

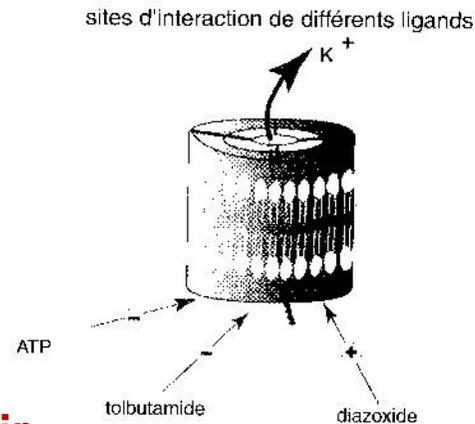
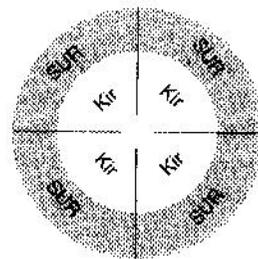
**SUR =
sulfonyleurea receptors,
Famille ABC**



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}

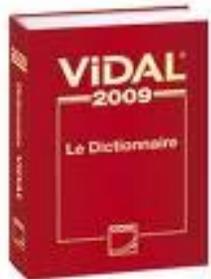
Principales caractéristiques

MODE D'ACTIVATION	ouverture à faible [ATP] cytosolique fermeture si \nearrow [ATP] cytosolique
SOUS-TYPES	SUR1 / Kir6.2: cellules β 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 β des îlots
de Langerhans du pancréas

Les canaux potassiques K_{ATP}

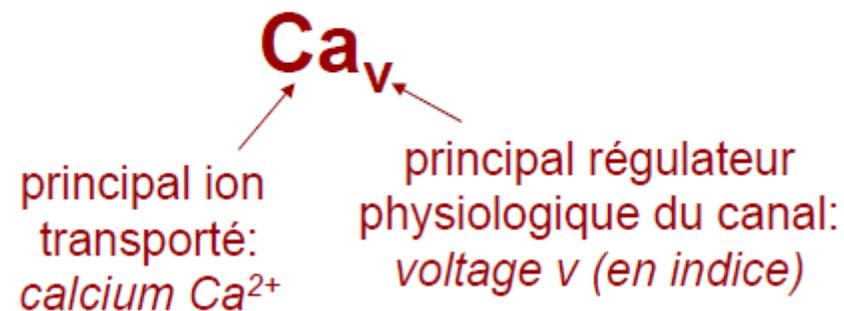
DAONIL®
HÉMI-DAONIL®
glibenclamide



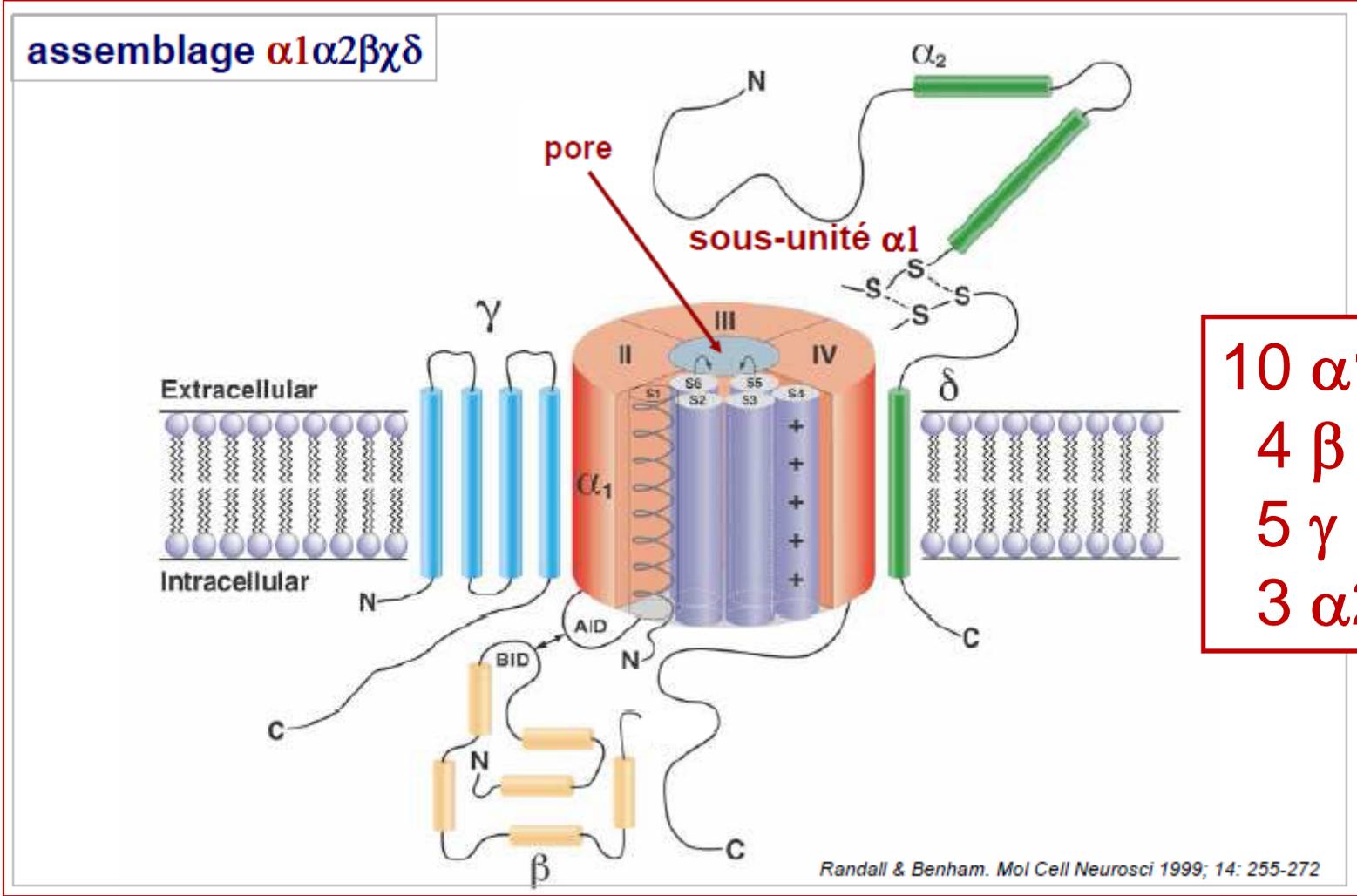
- Classe pharmacothérapeutique : sulfamide hypoglycémiant, antidiabétique oral ...
Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération ... semble diminuer la glycémie ... par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas...

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

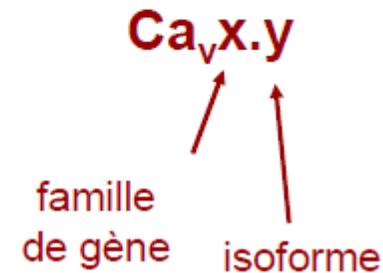


Les canaux calciques

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

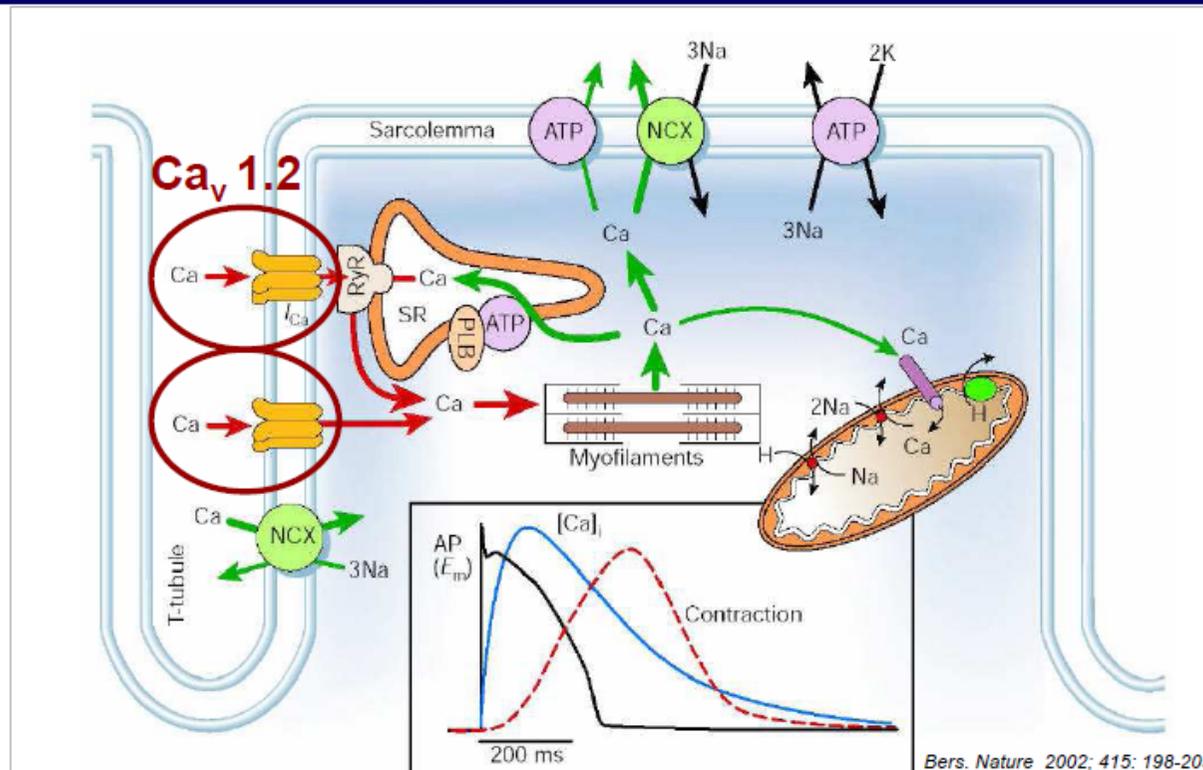
canaux L { Ca_v 1.1.: muscle squelettique
 Ca_v 1.2.: muscle cardiaque, muscle lisse, neurones SNC
 Ca_v 1.3.: muscle cardiaque, muscle lisse, neurones SNC
 cellules endocrines
 Ca_v 1.4.: rétine

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

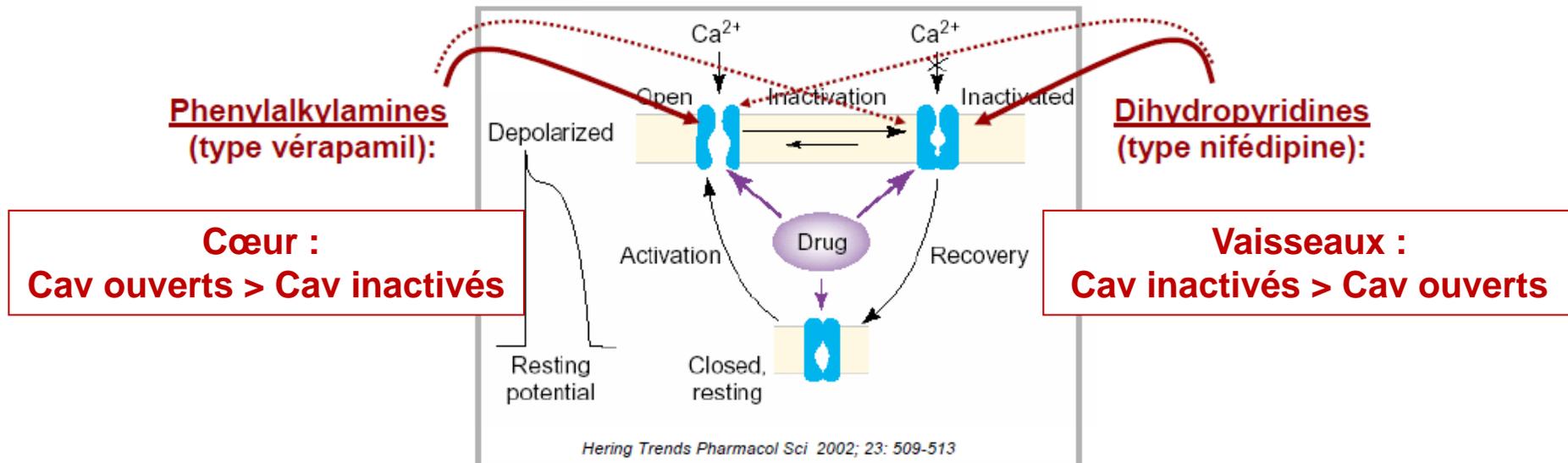


**=> rôle dans couplage excitation / contraction cardiaque
et aussi rôle dans les résistances vasculaires périphériques**

Les canaux calciques

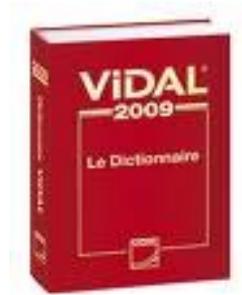
Pharmacologie: mécanismes d'action des bloqueurs des canaux calciques de type L ($Ca_v1.2$)

- ✓ 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.