



## MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION: **BIOCHIMIE**

par

BOUKAMOUM ESMA

THEME:

### **Les canaux calciques: Structure et activités**

BENABDALLAH Hassiba

M.C. Classe B

Encadreur

GUESMIA Khaoukha

M.A. Classe B

Examineur

*Promotion: 2009 / 2010*





## MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION: **BIOCHIMIE**

par

BOUKAMOUM ESMA

THEME:

### **Les canaux calciques: Structure et activités**

BENABDALLAH Hassiba

M.C. Classe B

Encadreur

GUESMIA Khaoukha

M.A. Classe B

Examineur

*Promotion: 2009 / 2010*

# *Remerciements*

*Je remercie très chaleureusement Dr. Hassiba BENABDALLAH*

*Qui par sa compétence et sa disponibilité; m'a aidé au cours de la  
rédaction de ce travail, m'a fait des suggestions très pertinentes et a bien  
voulu en relire tout point.*

*Merci*

*A mes chères parents : Abd el Hamid et El Bahia*

*Et à tous ceux qui m'aiment et m'aident.*

*Esmâ...*

## **Sommaire :**

Introduction .....1

### **Chapitre 1: Les canaux ioniques**

1-1- Historique.....2  
1-2- Définition.....3  
1-3- Caractéristiques générales de la structure des canaux ioniques.....4  
1-4- Classification des canaux ioniques.....6  
    1-4-1- Les canaux ioniques voltage dépendants.....6  
    1-4-2- Les canaux ioniques ligand dépendants.....7  
    1-4-3- Les canaux ioniques mécaniquement dépendants.....8  
    1-4-4- Les canaux ioniques réglés par lumière.....8  
1-5- Les propriétés des canaux ioniques.....8  
1-6- Les rôles physiologiques des canaux ioniques.....9

### **Chapitre 2: Les canaux calciques**

2-1- Définition.....10  
2-2- Structure des canaux calciques.....10  
2-3- Classification des canaux calciques.....11  
    2.3.1- Les voies d'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire.....11  
        2.3.1.1- Les canaux calciques voltage-dépendants .....12  
        2.3.1.2- Les canaux cationiques non sélectifs.....13  
        2.3.1.3- Les canaux cationiques non sélectifs sensibles à l'étirement.....13  
        2.3.1.4- Les canaux calciques activés par la libération du  $\text{Ca}^{2+}$ .....13  
    2.3.2- Les voies de la sortie (la libération) du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire.....14  
        2.3.2.1- Les récepteurs de la ryanodine.....14  
        2.3.2.2- Les récepteurs de Inositol Triphosphate ( $\text{IP}_3\text{R}$ ).....15  
2-4- Les bloqueurs des canaux calciques.....15  
2-5- Le rôle de calcium dans l'organisme.....16  
Conclusion .....18  
Références bibliographique.....19

### **Introduction**

Un canal ionique est une catégorie de protéines membranaires perméables à un ou plusieurs ions. Il existe de nombreux types de canaux ioniques. Ils peuvent être sélectivement perméables à un ion tel que le sodium, le calcium, le potassium ou le chlore, ou bien à plusieurs ions à la fois. De façon générale, un canal est sélectivement perméable à une espèce ionique. Les canaux ioniques sont présents dans la membrane de toutes les cellules. Ils ont en particulier un rôle central dans la physiologie des cellules excitables comme les neurones, des cellules cardiaques, musculaires, vasculaires, endocrines, etc. Ces canaux sont des pores protéiques insérés dans les membranes des cellules excitables et qui leur confèrent leur personnalité électrique. Sans canaux ioniques, pas de bioélectricité. Il existe des canaux sodium (perméables au sodium) et les canaux potassiques (perméables au potassium), des canaux calcium qui couplent le signal électrique à une sécrétion d'hormone ou de neurotransmetteur, à une contraction, voire à une mise en mémoire dont on expliquera le fonctionnement, la diversité et la structure, la combinatoire qui permet de générer une forme spécifique de signal électrique.

Les canaux sont impliqués dans de nombreux phénomènes cellulaires. Ils sont responsables d'une propriété universelle aux membranes cellulaires: l'existence d'un potentiel transmembranaire. Ils participent aussi au phénomène d'excitabilité cellulaire. Les dépolarisations et les mouvements ioniques qu'ils provoquent assurent des phénomènes tels que l'initiation et la propagation du potentiel d'action, la contraction cellulaire, la sensibilité de certains récepteurs sensoriels, mais aussi la sensibilité aux hormones et aux neurotransmetteurs.

Un canal calcique est un canal ionique protéique situé dans la membrane des cellules et permettant le transport de l'ion calcium à travers cette membrane. Les variations de la concentration du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire interviennent dans l'initiation des phénomènes électriques et mécaniques: dépolarisation, contraction des muscles lisses ou striés, sécrétion hormonale, activation d'enzymes comme la phospholipase  $A_2$  ou diverses protéases.

Vue le rôle important des canaux calciques dans les processus physiologiques, la présente étude bibliographique consiste à envisager dans un premier chapitre la structure des canaux ioniques en général et à étudier en détails les canaux calciques dans un deuxième chapitre.

*Chapitre I:*

*Les canaux ioniques*

### **1-1- Historique**

L'histoire des canaux ioniques commence au début du 20<sup>ème</sup> siècle lorsque Bernstein proposa en 1902 sa fameuse « Hypothèse du potentiel de membrane »: licitant que par rapport au milieu extracellulaire, le milieu cytoplasmique est riche en potassium ( $K^+$ ) et pauvre en sodium ( $Na^+$ ), bien que les travaux de Galvani (1737-1798), de Volta (1745-1827) et de Dubois Reymond (1818-1896) avaient mis en évidence, dans les nerfs et les muscles de grenouille «électricité animale» c'est-à-dire l'existence d'une différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, selon Bernstein la membrane plasmique au repos est sélectivement perméable aux ions  $K^+$  et le potentiel de membrane, créé par la diffusion transmembranaire passive de ces ions, est égal à leur potentiel d'équilibre ou potentiel de Nernst 1888. Toujours selon Bernstein le potentiel d'action des cellules excitables est dû à une dissipation de sélectivité ionique membranaire et donc la différence de potentiel membranaire. On sait maintenant que cette interprétation est incomplète puisque dans le potentiel d'action, le potentiel membranaire s'inverse et la membrane devient plus perméable au sodium ( $Na^+$ ) et éventuellement au calcium ( $Ca^{2+}$ ) qu'au potassium ( $K^+$ ). Dans les années 1940, Cole et Marmont ont placé des fils métalliques à l'intérieur et à l'extérieur de l'axone géant de calmar et ont montré que la dépolarisation de la membrane déclenchait un courant  $Na^+$  responsable du potentiel d'action (Onchs, 2004).

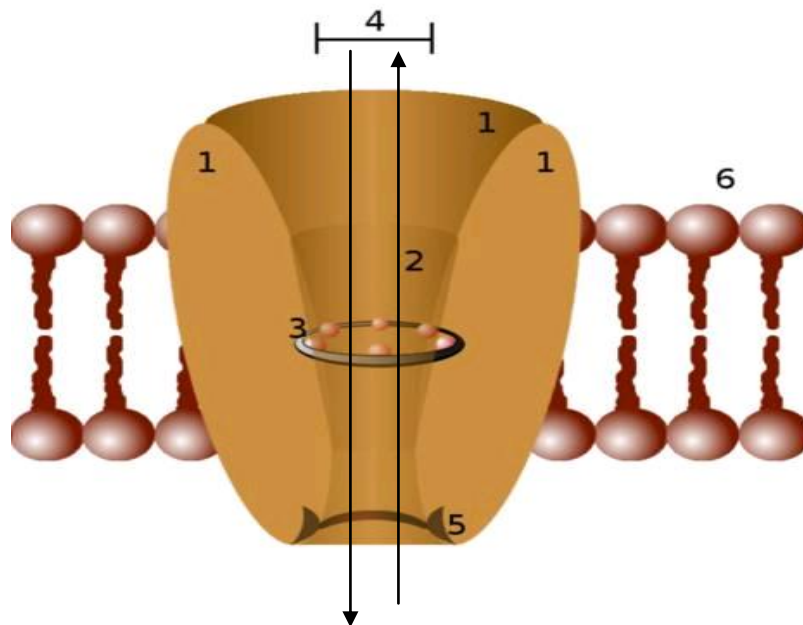
L'histoire des canaux ioniques s'est prodigieusement accélère en 1952, Hodgkin et Huxley ont utilisé cette technique de Cole (potentiel imposé) d'une part, pour étudier les mécanismes sous-tendant l'activité électrique de l'axone et de l'autre part, proposé le modèle qui porte leurs noms et qui dans ses grandes lignes décrit parfaitement le fonctionnement des canaux sensibles au potentiel. (Allaire et Benaim, 2000).

La troisième date importante dans l'histoire des canaux est en 1976 lorsque Neher et Sakman mettaient au point la technique du «Patch-clamp». Cette technique qui est une variante de la technique du potentiel imposé a été originalement développée pour permettre l'enregistrement du courant traversant un seul canal. Cette étude peut être réalisée à partir de différentes configurations «cellule attachée»; patch excisé, «inside-out» ou «outside-out». La recherche sur les secrets de mystère des canaux ioniques continue, Citant qu'en 2003 le prix Nobel de chimie a été décerné à deux scientifiques américains: Roderick Mackinnon pour ces études sur la physico-chimie de la structure et la fonction des canaux ioniques, et Peter Agre pour ces travaux similaires sur les aquaporines (AQP sont une classe de protéines membranaires qui forment des «pores» perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques) (Dubois, 1999).

### 1-2- Définition

Un canal ionique est une catégorie des protéines membranaires, permet le mouvement ionique extra et intracellulaire (Ostwald, 1890) (Fig. 1). Ces canaux ioniques sont très sélectifs vis-à-vis des ions et transportent les ions d'une manière spécifique (Hodgkin et Huxley, 1950). La sélectivité des canaux dépend du diamètre du pore (Maillet, 2006). Selon Hodgkin et Huxley les canaux ioniques permettent le passage sélectif d'un type d'ion et pas des autres. De plus, les canaux peuvent s'ouvrir ou se fermer et par fois ne permettre que le passage des ions dans une seule direction (Clive et al. 1999).

Les canaux ioniques sont des protéines porogènes, ils permettant la circulation des ions a leur gradient (Hille et Bertil, 2001) et présents dans les membranes qui entourent toutes les cellules vivantes (Eckert et al. 1999).



1. le domaine de canal
2. le vestibule extérieur
3. le filtre de sélectivité
4. le diamètre de filtre de sélectivité (0.3-2 nm)
5. le site de phosphorylation
6. la membrane cellulaire

**Figure 01:** Schéma d'un canal ionique (Hille et Bertill, 2001).

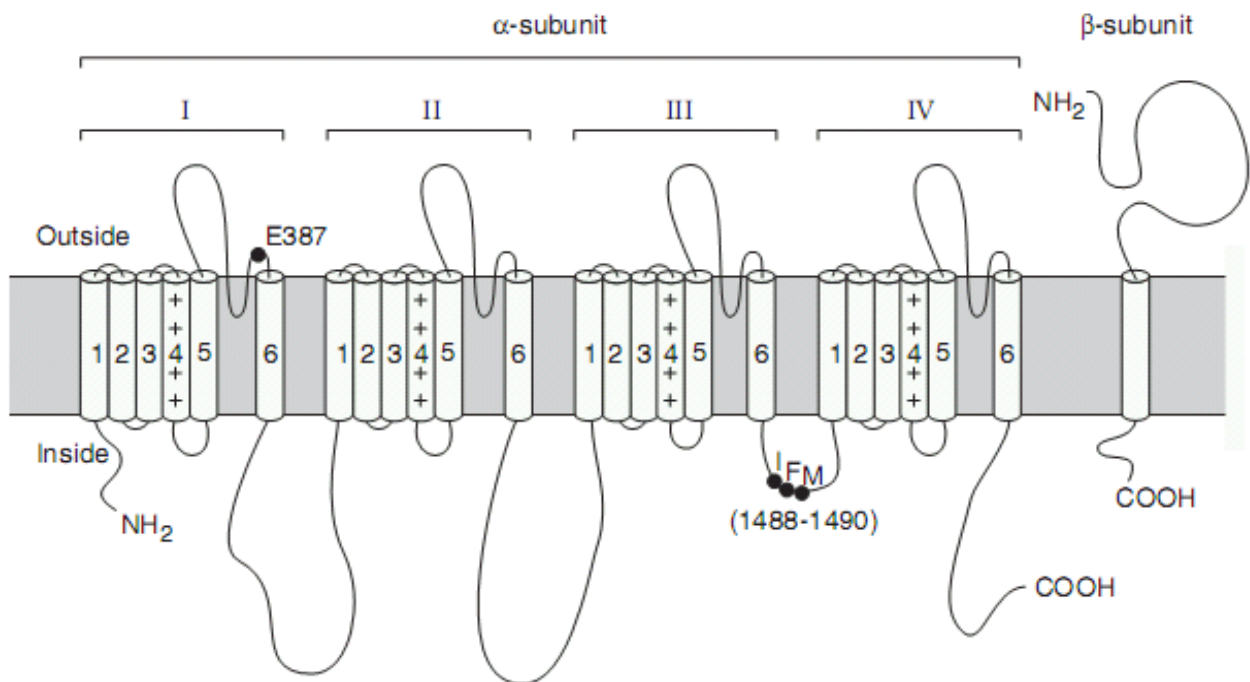
**1-3- Caractéristiques générales de la structure des canaux ioniques**

L'organisation structurale des canaux ioniques a été étudiée de façon systématique depuis 1980. Mais c'est qu'à Avril 1998 qu'à été découverte par Roderick Mackinnon en déterminant la structure spatiale d'un canal de potassium de *Streptomyces lividans* (Kcsa) (Parmacek et al. 2005).

Le canal ionique est une protéine formée d'une sous unité principale alpha 1 ( $\alpha_1$ ) et des sous unités régulatrices soit: alpha 2 ( $\alpha_2$ ), bêta ( $\beta$ ), delta ( $\delta$ ) ou gamma ( $\gamma$ ), et de récepteur extra et intracellulaire de phosphorylation (Ginestes, 2002).

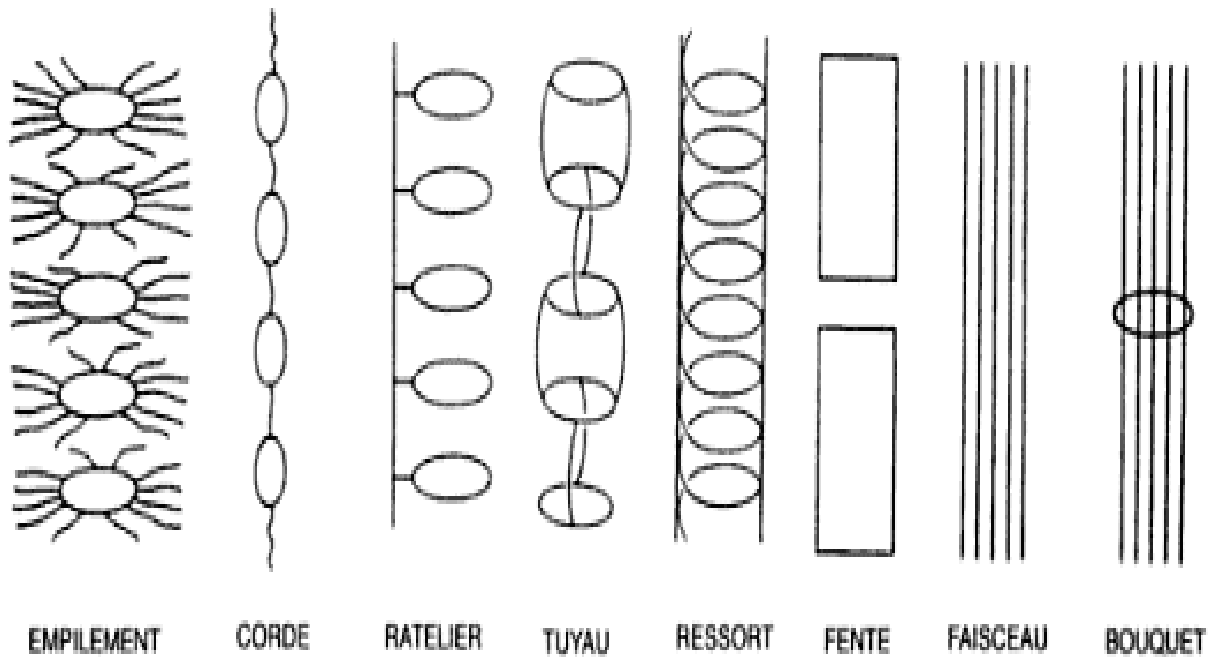
L'existence ou l'absence de chacune de ces sous unités dans la structure du canal est différente d'un type de canal à l'autre. La sous unité  $\alpha_1$  est constituée de 4 domaines (I, II, III, IV,) et chacun d'eux est formé de 6 segments transmembranaires hélicoïdaux (S1-S6). Le S4 correspondant au récepteur électrique, un bouchon formé par la boucle cytoplasmique qui unit entre (S5-S6) (Guénard, 2001).

La structure protéique d'un canal ionique est monomérique lorsqu'elle occupe la totalité du canal ou tétramérique lorsqu'elle occupe le quart du canal. La charge et la position des acides aminés déterminent sa sélectivité (Ginestes, 2002) (Fig.2).



**Figure 02:** Structure d'un canal Na<sup>+</sup> voltage-dépend avec les deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  (Ashcroft, 2000).

De nombreux types de canaux peuvent se concevoir suivant la disposition générale de leurs éléments: en pile, chaînette, râtelier, tube, ressort, sous unités, gerbe bouquet, etc.....(Lehn, 1999).



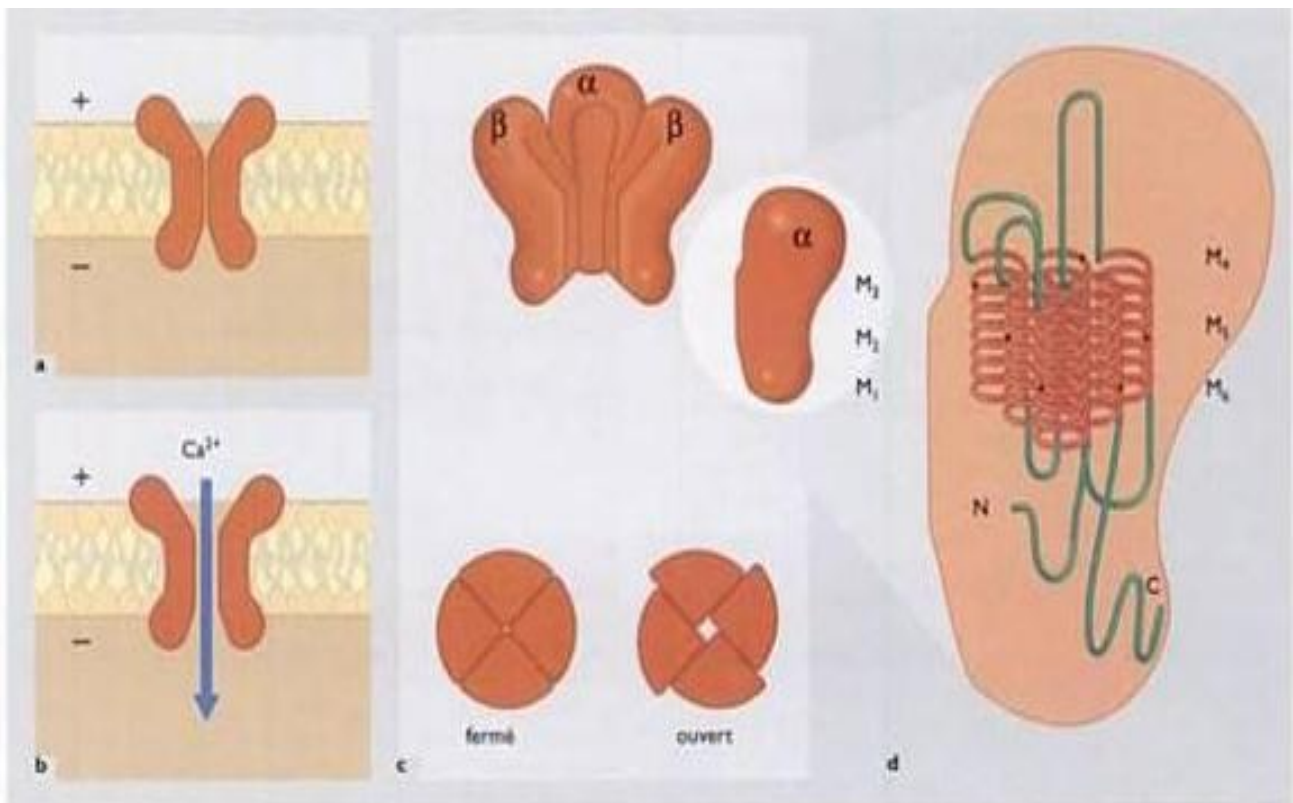
**Figure 03:** Représentation schématique des différents types possibles de structure des canaux ioniques (de gauche à droite): empilement, cordes, râtelier, tuyau de macrocycles, brin hélicoïdal, deux unités de demi canal, faisceau de chaîne auto-rassemblées et noyau macrocyclique portant un faisceau de chaînes (Lehn et Pousse, 1995).

### 1-4- Classification des canaux ioniques

Il existe deux principaux types de canaux ioniques: les canaux de fuite qui sont toujours ouverts et les canaux à ouverture périodique qui s'ouvrent et se ferment en réaction à une certaine sorte de stimulus. Plusieurs catégories de stimuli font actionner les canaux ioniques à ouverture périodique : le voltage, les produits chimiques, la pression mécanique et la lumière.

#### 1-4-1- Les canaux ioniques voltage dépendants

Ce sont des canaux qui s'ouvrent en réponse à une variation du potentiel de membrane (Voltage), ils interviennent dans la production et la propagation du potentiel d'action (Qerard et al. 2000). Les canaux voltage dépendants (canaux  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$ ), s'ouvrent et se ferment de façons séquentielles pour donner naissance au potentiel d'action. Selon la nature du canal ouvert, le potentiel membranaire varie dans le temps entre le potentiel d'équilibre de  $\text{K}^+$  et le potentiel d'équilibre de  $\text{Na}^+$  (Pollard et Earnshaw, 2004). Parmi les canaux voltage dépendants, le canal  $\text{Ca}^{2+}$  qui permet le passage des ions  $\text{Ca}^{2+}$  lorsque le potentiel membranaire est modifié (Fig. 4) (Clive et al.,1999).



**Figure 04:** Structure du canal calcique ( $\text{Ca}^{2+}$ ) voltage dépendant (Clive et al., 1999).

- le canal au repos est fermé et le passage des ions n'est pas possible.
- lorsque le canal s'ouvre, les ions suivent leurs gradients de concentration et de charge.
- la réorientation de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  est responsable de l'ouverture du canal.
- structure complète d'une sous unités  $\alpha$ :  $M_1$  à  $M_4$  font référence aux sous unités du canal.

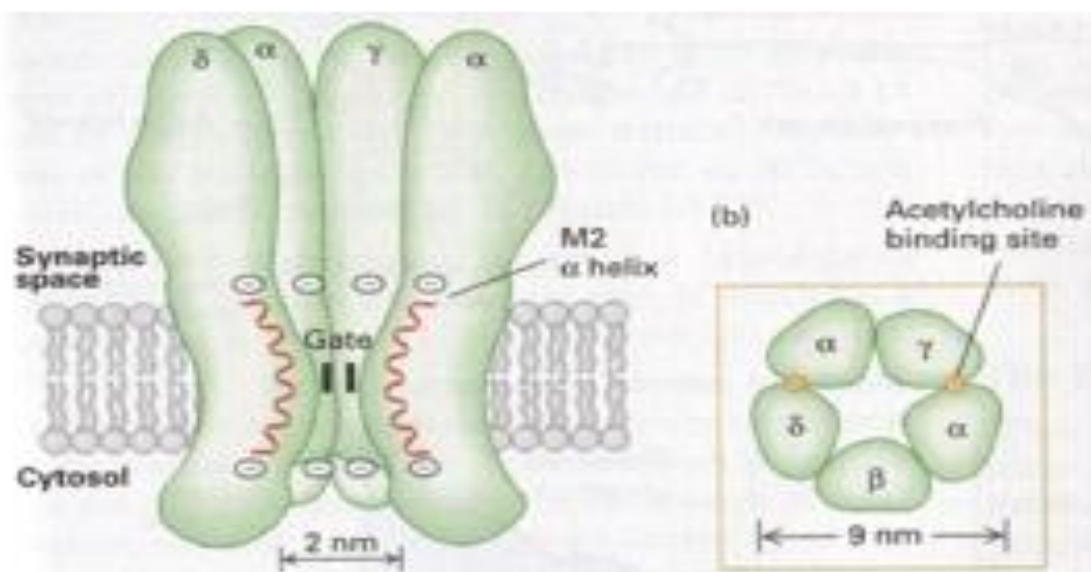
### 1-4-2- Les canaux ioniques ligand dépendants

Les canaux ligand dépendants sont appelés aussi les canaux chimiquement dépendants. Ce sont des canaux protéique (récepteurs canaux), dont l'ouverture dépend de la fixation d'un ligand sur une ou plusieurs sous unités, porteuse(s) d'un site récepteur spécifique (Maillet, 2006). Ces canaux ioniques existent dans toutes les cellules, mais particulièrement dans les cellules excitables.

Ces canaux s'ouvrent et se ferment en réponse à un stimulus chimique: un neurotransmetteur, une hormone, un ion...etc (Qerard et al., 2000).

Le site de fixation du ligand varie en fonction de sa localisation, il peut être localisé:

- Sur la face extracellulaire: le ligand est d'origine extracellulaire comme l'acétylcholine (Fig. 5).
- Sur la face interne: le ligand est d'origine intracellulaire comme les protéines G, le  $Ca^{2+}$ , et l'inositol triphosphate ( $IP_3$ ) (Maillet, 2006).



**Figure 05:** Structure d'un canal ionique ligand dépendant stimulé par l'Acétylcholine (se lie à la sous unité  $\alpha$  près de l'interface  $\alpha$ -  $\gamma$  et  $\alpha$ -  $\delta$ ) (Grisham, 2001).

### **1-4-3- Les canaux ioniques mécaniquement dépendants**

Les canaux mécaniquement dépendants s'ouvrent ou se ferment en réponse à une stimulation mécanique prenant la forme d'une vibration (comme des ondes sonores), d'une pression (comme le toucher) ou d'un étirement du tissu. Sous l'effet de la force qu'il subit, le canal se déforme et s'ouvre (Qerard, 2000).

Lorsque le signal n'est électrique ni chimique il s'agit alors généralement de l'ouverture mécanique par une pression ou un étirement directement appliqué à la membrane qui abrite cette catégorie des canaux, la simple déformation imposée est telle que le canal laisse circuler à travers lui les ions selon leur gradient électrochimique (Imbert, 2006).

### **1-4-4- Les canaux ioniques réglés par lumière**

La Rhodopsine, un récepteur à 7 hélices (segment transmembranaires), couplé à une protéine G, localisé dans les mille disques membranaire remplissant le segment extérieur des bâtonnets. La protéine G couplée à la rhodopsine souvent appelée: Transducine ( $G_T$ ), les bâtonnets humains contient environ  $4 \cdot 10^7$  molécules de rhodopsine (Lodish et al., 2004)

La lumière active ce récepteur qui provoque une diminution du taux cytoplasmique de Guanosine Monophosphate Cyclique (GMPc). Cette situation ferme les canaux ioniques activés par le GMPc, entraîne une hyperpolarisation du photorécepteur au niveau de la membrane plasmique et diminue la sécrétion du neurotransmetteur (Pollard et Earnshaw, 2004).

### **1-5- Les propriétés des canaux ioniques**

Les canaux ioniques sont doués de plusieurs propriétés. Ils permettent:

- L'entrée de solutés par diffusion facilitée (Hopkins, 1995).
- La rapidité de transfert des ions déshydratés ( $10^6$  à  $10^8$  par seconde) (Guénard, 2001).
- Le contrôle de l'ouverture par une variation de la différence de potentiel membranaire ou par la fixation d'un ligand (Moussard et al., 2005).
- La sélectivité ionique: (comme la discrimination des cations monovalents de taille comparable tels que les ions  $Na^+$  et  $K^+$ ) (Moussard et al., 2005).
- Le transport rapide des ions: le transport par les canaux est environ 1000 fois plus rapide que celui par les transporteurs (Maillet et Lemullois, 2006).
- Le transport bidirectionnel des ions: Le passage des ions peut se faire dans les deux directions puisqu'il dépend du gradient de concentration (la concentration ionique peut être élevée d'un côté ou de l'autre de la membrane) (Maillet et Lemullois, 2006).

### **1-6- Les rôles physiologiques des canaux ioniques**

Les canaux ioniques sont impliqués dans de nombreux phénomènes cellulaires. Ils sont responsables d'une propriété universelle aux membranes cellulaires:

L'existence d'un potentiel transmembranaire par la distribution des ions de part et l'autre de la membrane est inégale, les ions  $K^+$  concentrés à l'intérieur alors que les ions  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  sont concentrés à l'extérieur, c'est-à-dire la différence de potentiel transmembranaire généré par la différence de concentration des ions entre les deux côtes de la membrane (Thomas, 1972). De nombreuses activités enzymatiques sont catalysées par des ions présents en quantité faible mais variable dans le milieu cytoplasmique. De ce fait, les canaux qui contrôlent directement ou indirectement les concentrations ioniques intracellulaires peuvent contribuer à la régulation d'activités d'enzymes telles que la Calmoduline et la Phospholipase C (Gusovsky et Daly, 1988), à la contraction cellulaire, à la sensibilité de certains récepteurs sensoriels et aussi à la sensibilité aux hormones et aux neurotransmetteurs (Sugi, 1992; Sipido et Calleweart, 1995). Ils participent aussi aux phénomènes d'excitabilité cellulaire: les dépolarisations et les mouvements ioniques qu'ils provoquent assurent des phénomènes tels que l'initiation et la propagation du potentiel d'action (Kloot et Molgo, 1994). L'entrée massive des ions  $Na^+$  et le blocage pharmacologique des canaux  $K^+$  produit un gonflement de cellule qui conduit en suite à un changement de volume de cellulaire, c'est-à-dire les canaux ioniques règlent le volume cellulaire (Lang et al., 1998). Ces rôles varient sont le résultat d'un nombre élevé de types de canaux.

*Chapitre II:*

*Les canaux calciques*

Le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) joue un rôle important dans la physiologie et la physiopathologie de différents types cellulaires, y compris les cellules musculaires intestinales et les neurones entériques (Ashcroft, 2000). C'est un élément (symbole Ca) de numéro atomique 20, de masse atomique 40,08  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , de masse volumique 1,6  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  à 20°C, blanc argenté, solide, mou, de densité 1,55  $\text{g}/\text{cm}^{-3}$ , de température de fusion de 845°C et de vaporisation de 1484°C. Il a été isolé en 1808 par Humphry Davy grâce à l'électrolyse du carbonate de  $\text{Ca}^{2+}$  (Quarrie et al., 1984).

La distribution des ions  $\text{Ca}^{2+}$  de part et d'autre de la membrane cellulaire est inégale. Sa concentration intracellulaire est faible par rapport à sa concentration extracellulaire, et selon cette différenciation, le gradient de concentration est très élevé (Lamb et al., 1986).

**Tableau:** La concentration et le potentiel d'équilibre de  $\text{Ca}^{2+}$  (Ashcroft, 2000).

Ion	Concentration extracellulaire (mM)	Concentration intracellulaire (mM)	Potentiel d'équilibre (mV)
$\text{Ca}^{2+}$	2.25-2.52	$10^{-7}$ (libre)	+135

### 2-1- Définition

Les canaux calciques sont les transporteurs servant aux ions minéraux de  $\text{Ca}^{2+}$  (Borel et Randoux, 1997). Ils forment des pores constitués par des protéines transmembranaires permettant le passage rapide et sélectif des ions  $\text{Ca}^{2+}$  à travers la membrane plasmique (Maillet, 2006). Leur fonction nécessite une faible dépense d'énergie car le passage est dicté par leur gradient de concentration de part et d'autre de la membrane (et aussi leur gradient électrochimique) (Bustany et Riffaud, 1993), et chaque canal de  $\text{Ca}^{2+}$  permet l'entrée de 3000 ions de  $\text{Ca}^{2+}$  par milliseconde (3 millions /seconde) (Borel et Randoux, 1997).

Les canaux calciques se caractérisent par deux portes en série: leur activation plus lente et leur inactivation variable, s'effectuent pendant la phase en plateau du potentiel d'action (Ginestes, 2002).

### 2-2- Structure des canaux calciques

Les canaux calciques comprennent une sous unité  $\alpha 1$  qui constitue le pore du canal, c'est une protéine à 4 domaines (I - II) qui se répètent et contenant les 6 segments transmembranaires (S1-S6) relié par des boucles intra et extracellulaires (Lacerda et al., 1991), et plusieurs sous unités régulatrices:  $\alpha 2$  partiellement extracellulaire,  $\delta$  liée par un pont disulfure à  $\alpha 2$ ,  $\gamma$  transmembranaire et  $\beta$  intra-cytoplasmique (Ginestes, 2002). La sous unité  $\beta$  associe à la sous unité  $\alpha 1$  au niveau



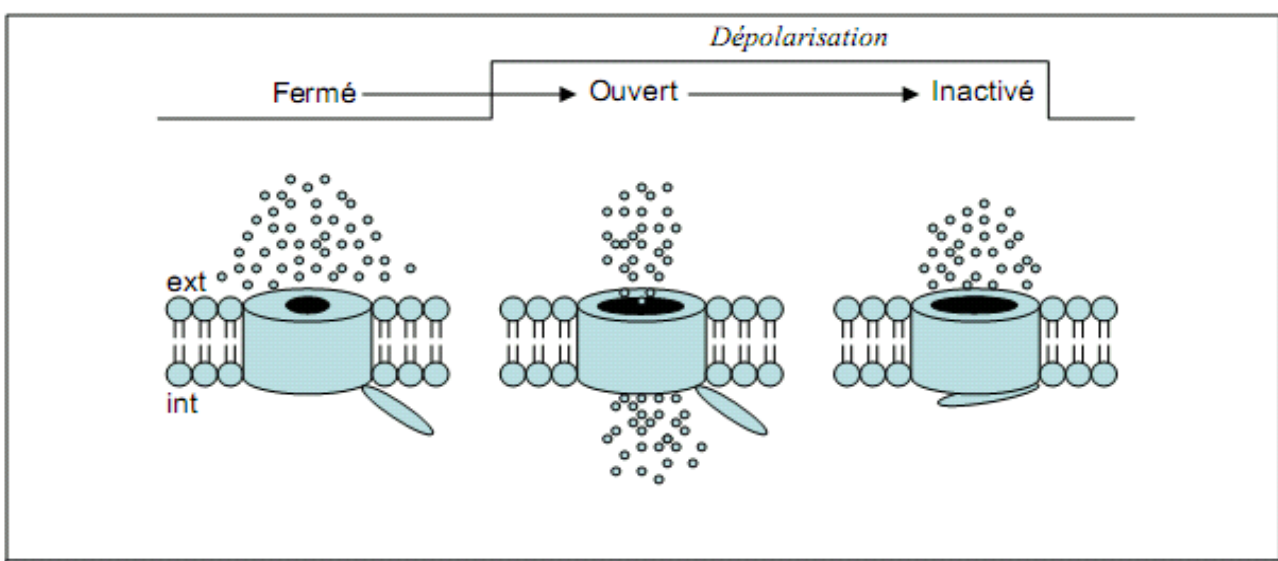
### 2.3.1.1- Les canaux calciques voltage-dépendants

Ils sont activés par des variations de potentiel membranaire. Ces canaux sont présents aussi bien sur des cellules excitables que sur des cellules non excitables. Lorsque la membrane est à son potentiel de repos (-70 mV), les canaux calciques sont fermés, sous l'effet d'une dépolarisation, ces canaux s'ouvrent et le calcium entre dans la cellule suivant le gradient électrochimique. C'est une diffusion passive des ions (Furuichi et al., 1994).

La classification de ces canaux a tous d'abord été fondée sur des critères électrophysiologiques puis des critères pharmacologiques (Tsien et al., 1991). Sur l'ensemble de ces critères, six classes de canaux ont été clairement identifiées et regroupés en deux grandes familles en fonction du seuil d'activation (Nargeot et Charnet, 1994).

- La famille des canaux HVA pour «High Voltage Activated»: Ces canaux sont activés par de fortes dépolarisations. Ils nécessitent une dépolarisation de la membrane supérieure à -30 mV pour être activé. Ils sont séparés en plusieurs types: L «Long Lasting», N «Neuronal», P «Purkinje», Q «Q après P», R «R après Q».
- La famille des canaux LVA pour «Low Voltage Activated»: Ces canaux sont également appelés canaux calciques de type T pour «Transient». Ils s'ouvrent pour des potentiels de membranes significativement plus négatifs et proches du potentiel de repos (>-70 mV).

Au potentiel de repos, le canal est fermé et ne permet pas le passage des ions lorsque la membrane est dépolarisée, le canal change de conformation et permet le passage des ions. Par la suite, le passage des ions est bloqué malgré le maintien de la dépolarisation, le canal est dans un état inactif (Nargeot et Charnet, 1994) (Fig. 7).



**Figure 7:** Représentation schématique des différents états des canaux calciques activés par le voltage (Nargeot et Charnet, 1994).

### **2.3.1.2- Les canaux cationiques non sélectifs**

Ils sont perméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  mais également aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ . La conductance de ces canaux varie entre 12 et 31 pS (pétasiemens: unité de mesure de la conductance électrique) (Locolley et al. 2007). L'acétylcholine active ces canaux spécifiques qui permettent au  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  de traverser la membrane et leur activation entraîne une dépolarisation par la diminution du potentiel de la membrane du muscle et la contraction musculaire (Pocock et Richards, 1999).

### **2.3.1.3- Les canaux cationiques non sélectifs sensibles à l'étirement**

Les variations de tension responsables de la modification de la probabilité d'ouverture de canaux sensibles à l'étirement, si un mouvement est exercé augmentent la probabilité d'ouverture des canaux et induit une dépolarisation par l'entrée de  $\text{K}^+$  et de  $\text{Ca}^{2+}$ . La diminution de la probabilité d'ouverture des canaux induit une hyperpolarisation (Gilles, 2006). Ces canaux sont également ouverts par divers lipides, l'acidose intracellulaire, la température et les anesthésiques. Ils sont fermés par une phosphorylation dépendante d'un second messenger (Imbert, 2006).

### **2.3.1.4- Les canaux calciques activés par la libération du $\text{Ca}^{2+}$**

L'ouverture de ces canaux permet une élévation plus soutenue de la quantité de calcium interne et est appelée «Entrée Capacitive». Les canaux responsables de cette entrée capacitive sont appelés «Store Operated Calcium Channel» (SOCC) (Putney, 1986). Leur activation est contrôlée uniquement par le niveau de remplissage du stock, indépendamment des cinétiques de relâchement du calcium luminal ou des variations du calcium cytoplasmique. Ils permettent une entrée importante de calcium lorsque des signalisations calciques soutenues sont nécessaires et fournissent le calcium pour remplir à nouveau les stocks calciques intracellulaires. L'activation des SOCC qui fait suite à la vidange des stocks est un mécanisme encore mal connu (Arnoult, 2005).

Quatre modes d'activations sont envisagés (Fig. 8):

- Les SOCC seraient activés par une interaction avec le récepteur de l' $\text{IP}_3$  ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) (Berridge, 1995; Kiselyov et al., 1998).
- Les SOCC seraient adressés à la membrane par exocytose quand le niveau de calcium des stocks baisse (Yao et al., 1999).
- Un messenger par le facteur diffusible calcique intracellulaire (CIF) serait libéré pour activer les SOCC (Randriamampita et Tsien, 1993).
- Le diacylglycérol (DAG), produit de dégradation du phosphatidyl inositol diphosphate ( $\text{PIP}_2$ ) par la PLC, active les SOCC directement de manière indépendante des stocks (Vazquez et al., 2004).

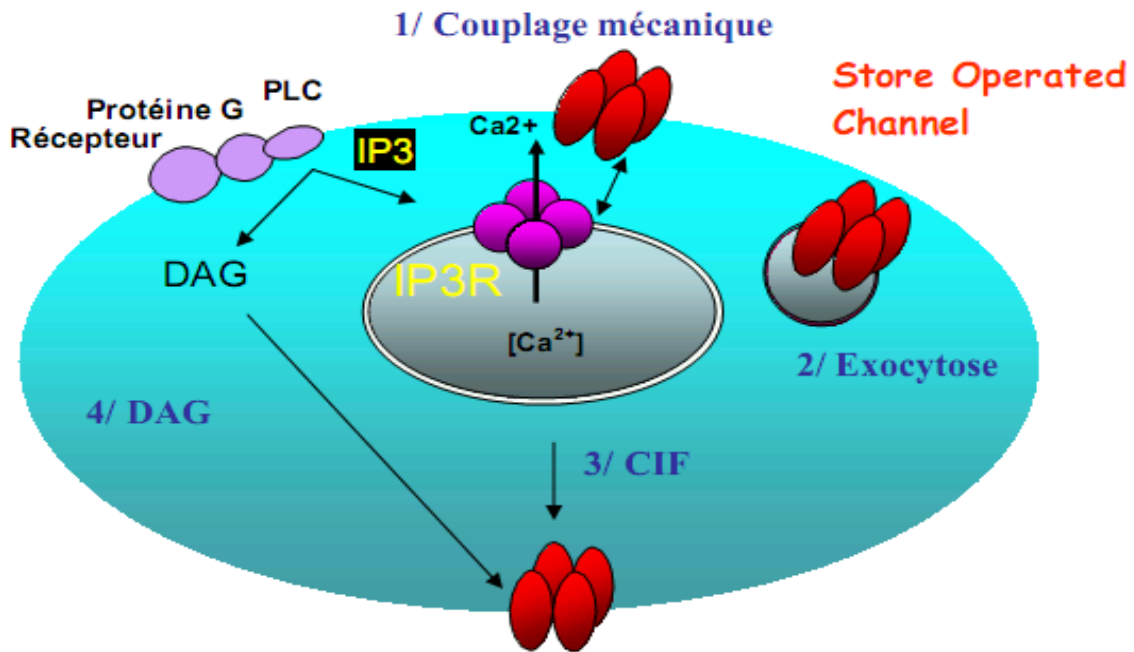


Figure 8: Différentes hypothèses d'activation des SOOC (Arnoult, 2005).

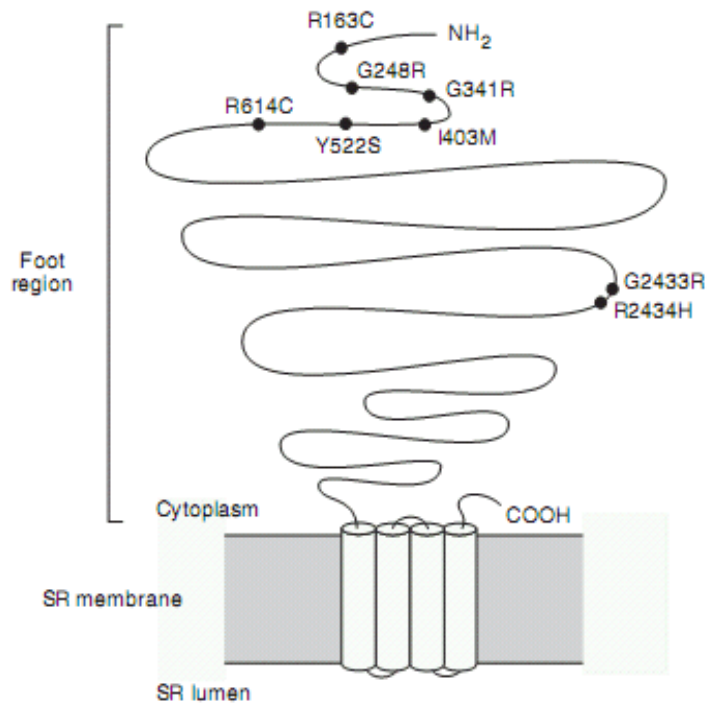
### 2.3.2- Les voies de la sortie (la libération) du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire

Au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et des autres stocks calciques qui sont la mitochondrie et l'espace inter-membranaire du noyau, on trouve principalement des canaux récepteurs. Seuls deux canaux ont été identifiés: L'IP<sub>3</sub>R et le récepteur de la ryanodine. Malgré des homologies de séquences, ces canaux possèdent des différences importantes de fonctionnement (Arnoult, 2005).

#### 2.3.2.1- Les récepteurs de la ryanodine

Les récepteurs de la ryanodine (RyR) est un canal calcique fonctionnel constitué par l'association de quatre monomères identiques (PM>2000 KDa). La ryanodine est un alcaloïde neutre d'origine végétale, inhibiteur de ce canal (Marty et al., 1994). Ce canal peut augmenter le captage du Ca<sup>2+</sup> par le réticulum endoplasmique (Sutko et Airey, 1996).

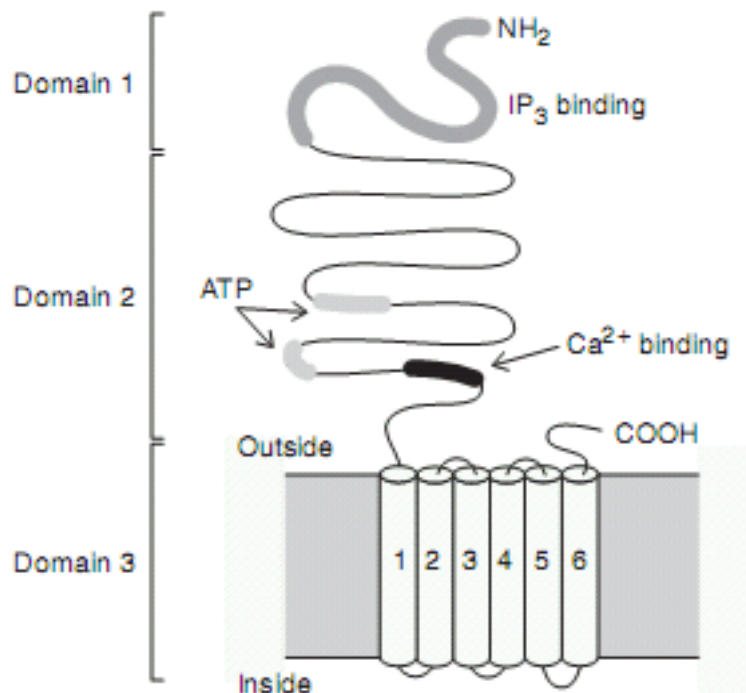
Trois différents isoformes du RyR ont été identifiés RyR1, RyR2 et RyR3 et détectés dans des dizaines de tissus différents: muscles squelettiques, cardiaques et vasculaires, système nerveux, foie, thymus, rate, testicules, ovaires, reins, surrénales, etc. (Marty et al., 1994) (Fig. 9).



**Figure 9:** Topologie putatif du RyR1 (Ashcroft, 2000).

### 2.3.2.2- Les récepteurs de l'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>R)

Ce canal récepteur est activé par la liaison de l'IP<sub>3</sub>. L'IP<sub>3</sub> est un messager secondaire, il s'agit du produit de la dégradation du PIP<sub>2</sub> par la PLC en réponse à la stimulation d'un récepteur couplé aux protéines G ou d'un récepteur aux tyrosines kinases (Berridge, 1995). En se liant au canal récepteur à l'IP<sub>3</sub> (IP<sub>3</sub>R), l'IP<sub>3</sub> permet la libération de calcium contenu dans les stocks intracellulaires. Dans la majorité des cellules, l'IP<sub>3</sub>R est situé au niveau du réticulum endoplasmique (Bezprozvanny et Ehrlich, 1995). Trois gènes codant pour le récepteur à l'IP<sub>3</sub> ont été clonés, les différents isoformes ont été appelé IP<sub>3</sub>R type 1, 2 et 3 (Nakagawa et al., 1999) (Fig. 10).



**Figure 10:** Topologie putatif de l'IP<sub>3</sub>R (Ashcroft, 2000).

### 2-4 - Les bloqueurs des canaux calciques

Ce sont des molécules qui agissent en bloquant les canaux calciques lents voltage dépendant de la membrane cellulaire, canal responsable du courant calcique entrant ce courant participe à la dépolarisation cellulaire et au maintien du plateau du potentiel d'action (Fouet, 1999). Il existe 4 familles d'inhibiteur:

- Les 1-4 dihydropyridines: nifédipine, amlodipine, félodipine, nicardipine, isradipine, lacidipine, nitrendipine.
- Les phénylalkylamines: vérapamil.
- Les benzothiazépines: diltiazem.
- Les diarylaminopropanolamines: bépridil.

La classification de ces inhibiteurs tient compte de leurs effets pharmacologiques et leur action sur la fréquence cardiaque, la conduction auriculoventriculaire et la pression artérielle (Artigou et Monsuez, 2007). Ils ont des propriétés voisines mais présentent des effets variables. Globalement, ils abaissent la pression artérielle systémique, dilatent les artères coronaires, augmentent leur débit, réduisent la consommation d'oxygène et dépriment la contractilité myocardique (Jan, 2004).

### **2-5- Le rôle de $\text{Ca}^{2+}$ dans l'organisme**

Le  $\text{Ca}^{2+}$  est un élément essentiel à la plupart des fonctions vitales de l'organisme, il participe à de nombreux processus biologiques et biochimiques (phénomènes d'exocytose, sécrétion hormonale, libération des neurotransmetteurs, hémostasie...etc.) (Richard et Valet, 1994).

L'organisme contient 1000 à 1500 mg de  $\text{Ca}^{2+}$ , il se trouve à 99% dans le squelette, il entre dans la composition de l'os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, de phosphate de  $\text{Ca}^{2+}$  et de carbonate de  $\text{Ca}^{2+}$ , il intervient dans l'hémostasie secondaire, dans l'excitabilité neuromusculaire et renforce la contraction myocardique (Pebert, 2003). Il joue un rôle dans le fonctionnement des cellules nerveuses repose principalement sur une concentration très précise d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le sang. De plus, de nombreuses enzymes utilisent le  $\text{Ca}^{2+}$  comme cofacteur, et la coagulation du sang ne peut se faire sans  $\text{Ca}^{2+}$ . C'est pourquoi un mécanisme de régulation rigoureux fait en sorte que la concentration des ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le plasma sanguin demeure entre 2,4 et 2,6 mmole/l (Gerard, 2000). Un changement même minime de cette concentration peut être fatal. Si la concentration est trop élevée, le cœur peut cesser de battre (arrêt cardiaque), et si elle est trop faible la respiration peut cesser (arrêt respiratoire) (Tournier et al., 2006). Les pertes de  $\text{Ca}^{2+}$  se font par les fèces, la sueur, l'urine et la lactation (Pebert, 2003).

## **Conclusion**

---

Les canaux ioniques sont des protéines intégrales permettant le passage des ions. Ils regroupent les canaux calciques spécifiques pour le  $\text{Ca}^{2+}$ .

Les processus biologiques comme la contraction musculaire nécessitent la présence du  $\text{Ca}^{2+}$ . L'augmentation de sa concentration intracellulaire est due à la pénétration du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire et à la libération du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire stocké dans le réticulum sarcoplasmique.

Le  $\text{Ca}^{2+}$  pénètre dans la cellule musculaire à travers les canaux calciques voltage-dépendants, les canaux cationiques non sélectifs, les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  activés par la libération du  $\text{Ca}^{2+}$  et les canaux cationiques non sélectifs sensibles à l'étirement.

En plus du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire, le  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire joue un rôle essentiel dans les différents processus cellulaires. Le principal compartiment de stockage du  $\text{Ca}^{2+}$  est le réticulum sarcoplasmique. Ce dernier est doté de deux types de canaux différents pour la libération du  $\text{Ca}^{2+}$ : les récepteurs de la ryanodine et les récepteurs de l' $\text{IP}_3$ .

## **Références bibliographiques**

---

- Arnoult C. Les canaux calciques. In: Canaux calciques des spermatozoïdes de Mammifères: Caractérisation des interactions fonctionnelles et moléculaires au cours de la réaction acrosomique. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 1, 2005, p. 1-33.
- Artigue J.Y., and Monsuez J.J. Biologie et physiologie cardio-vasculaire et de l'hémostase. In: Cardiologie et maladie vasculaire, edited by Hatem. S., and Vassort G. Chap. 1, 2007, p. 15-24.
- Ashcroft F.M. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. In: Ion channels and disease, edited by Ashcroft F.M. Academy Press. USA. Chap. 5, 2000, p. 67-96.
- Berridge M.J. Capacitative calcium entry. J. Biochem. 1995: 11.
- Bezprozvanny I. And Ehrlich B.E. The inositol 1,4,5-triphosphate (InsP3) receptor. J. Biol. 1995: 205-216.
- Borel T.P., and Randoux A. Les molécules des êtres vivants se déplacent. In: Biochimie dynamique. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 14, 1997, p. 275-295.
- Bustany P., and Riffaud P.D. Internet Pharmacologie, 1993 (Tome 17), p. 49.
- Clive P., Page M.J., Curtis. M.C., Sutter M.J., Walker B., Hoffman B. Cible moléculaire des médicaments. In: Pharmacologie intégrée. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 1, 1999, p. 1-90.
- Dubois J. Une brève histoire des canaux. In: Les canaux ioniques cellulaires, 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 1, 1999, p. 1-7.
- Fouet X.A. Cardiologie: 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycles de médecine générale préparation au concours de l'internat. 3<sup>ème</sup> édition. Chap.3, 1999, p. 547-843.
- Pebert F. Les nutriments. In: Anatomie-Physiologie-Pharmacologie générale. 6<sup>ème</sup> édition. Chap. 1, 2003, p. 357-359.
- Furiuchi T., Kohda K., Miyawaki A., Mikoshiba K. Neurobiology. In: Intracellular channels, 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 4, 1994, p. 290-310.
- Allaire G., and Benaim M. Electrophysiologie synchronisation et oscillations en salves. In: Oscillations en biologie: analyse quantitative et modèles. 3<sup>ème</sup> édition. Chap. 7, 2000, p. 149-165.
- Gilles R. Systèmes nerveux. In: Physiologies animal. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 4, 2006, p. 353-530.
- Ginestes J. Electrophysiologie des fibres musculaires. In: L'intervalle QT. Edition Springer. Chap. 1, 2002, p. 23-51.
- Grisham G. Transmission chimique du signal. In: Mécanisme moléculaire de la conduction nerveuse «principes généraux». 3<sup>ème</sup> édition. Chap. 1, 2001, p. 3-16.

## **Références bibliographiques**

---

- Guénard H. Physiologie de la membrane cellulaire. In: Physiologie humaine. 3<sup>ème</sup> édition. Chap. 1, 2001, p. 13-62.
- Gusovsky F., and Daly J.W. Formation of second messengers in response to activation of ion channels in excitable cells, *Physiol. Rev.* 1988: 8.
- Hille and Bertill. Canaux ioniques des membranes excitables, 3<sup>ème</sup> édition. 2001.
- Hodgkin A.L., and Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol*, 1950: 117.
- Jan F. Inhibiteurs calciques. In: Thérapeutiques en cardiologie. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 12, 2004, p. 99-110.
- Kiselyov K., Mozhayeva G., Kuo T., Pessah I., Mignery G., Zhu X., Birnbaumer L., and Muallem S. Functional interaction between InsP3 receptors and store-operated Htrp3 channels. *J. Physiol.* 1998:
- Kloot W. V., and Molgo J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. *Physiol. Rev.* 1994: 74.
- Lacerda A.E., Kim H.S., Ruth P., Perez-Reyes E., Flockerzi V., Hofmann F., Birnbaumer L., and Brown A.M. Normalization of current kinetics by interaction between the alpha 1 and beta subunits of the skeletal muscle dihydropyridine-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel. *J. Physiol.* 1991: 527-530.
- Lamb J.F., Ingram C.G., Johnston I.A., and Pitman R.M. Communication et contrôle nerveux centrale. In: Manuel de physiologie. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 3, 1986, p. 239-390.
- Lang F., Busch G.L., Ritter M., Volkl H., Waldegger S., Gulbins E., and Haussinger D. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* 1998: 78.
- Lehn J.M. Chimie des interactions moléculaire. *J. Physiol.* 1999: 34.
- Lehn J.M., and Pousse A. Dispositifs moléculaires et supramoléculaire. In: La chimie supramoléculaire: concepts et perspective. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 8, 1995, p. 89-136.
- Locolley P., Dominique B., Boulancer B.G. Gervaise L., Florence P., and Janelise S. Vaisseaux. In: Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 6: 2007, p. 327-477.
- Lodish H., Matsudaire A.B., Paul D.J., Chris A.K., and Pierre L.M. Transfert des signaux à la surface cellulaire. In: Biologie moléculaire et cellulaire. 3<sup>ème</sup> édition. Chap. 13, 2004, p. 533-570.
- Maillet M. Les transports perméatifs de la membrane plasmique. In: Biologie cellulaire. 10<sup>ème</sup> édition. Chap. 4, 2006, p. 81-98.

## Références bibliographiques

---

- Maillet M., and Lemullois M. Les transports perméatifs de la membrane plasmique. In: Biologie cellulaire. 10<sup>ème</sup> édition. Chap. 4, 2006, p. 81-96.
- Marty I., Robert M., Villaz M., De Jongh., Laiy K., Catterall W.A., and Ronjat M. Evidence for a complex involving dihydropyridine receptor and ryanodine receptor triad junctions of skeletal muscle. *J. Physiol.* 1994: 329-477.
- McClesky E.W. 1994, Calcium channels: cellular roles and molecular mechanisms. *J. Neurobiol.* 1994: 4.
- Imbert M. Neurones et transmission synaptiques. In: Traité du cerveau. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 3, 2006, p.125-163.
- Moussard C., Mouglin C., and Oudet P. Récepteurs et voie de signalisation. In: Biologie cellulaire – biochimie des communications cellulaires. ISNB edition. Chap. 2, 2005, p. 20-54.
- Nakagawa T. Okano H. Furuichi T. Aruga J. Mikoshiba K. The subtypes of the mouse inositol 1,4,5-trisphosphate receptor are expressed in a tissue-specific and developmentally specific manner, *J. Science.* 1999: 88.
- Nargeot J., and Charnet P. Diversité moléculaire des canaux calciques du gène à la fonction. 10<sup>ème</sup> édition. 1994, p. 293-308.
- Parmacek M., Epstein S., and Putsuing J. Cardiac progenitors regeneration redox cell. 8<sup>ème</sup> édition. Chap. 3, 2005, p. 120-295.
- Pocok G., Richards D.C. Fonction de transport de la membrane plasmique. In: Physiologie humaine les fondements de la médecine. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 4: 1999, p. 36-57.
- Putney J.W. Cell Calcium. In: A model for receptor-regulated calcium entry. 1 edition. Chap. 1: 1986, p. 1-12.
- Qerard J., Tortora S., and Grabowski S. Le tissu nerveux. In: Principes d'anatomie et de physiologie. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 12, 2000, p. 390-449.
- Quarrie C.M.C., Donald A., Peter A., and Rock J.C. Atomes et molécules. In: Chimie générale. 3<sup>ème</sup> édition. Chap. 2, 1984, p. 30-66.
- Randriamampita C., and Tsien R.Y. Emptying of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores releases a novel small messenger that stimulates Ca<sup>2+</sup> influx. *J. Physiol.* 1993 : 809-814.
- Richard D., and Valet P. Calcium dans l'organisme. *J. Physiol.* 1994: 127.

## Références bibliographiques

---

- Eckert R., Randall D., and Math F. Principe de physiologie. In: Physiologie animale: mécanisme et adaptation. 4<sup>ème</sup> édition. Chap. 1, 1999, p. 98-125.
- Sidney O. Nerve fiber from and transformation. In: A history of nerve function: from animal spirits to molecular mechanism. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 8, 2004, p. 129-168.
- Sipido K.R., and Callewaert G. How to measure intracellular  $Ca^{2+}$  in single cardiac cells with fura-2 or indo-1. *Physiol. Rev.* 1995: 29.
- Sugi H. Molecular mechanism of actin-myosin interaction in muscle contraction. *Physiol. Rev.* 1992: 12.
- Sutko J.L., and Airey J.A. Ryanodine receptor  $Ca^{2+}$  release channels: does diversity in form equal diversity in function? *Rev. Physiol.* 1996: 76.
- Thomas D., Pollard W., and Earnshaw C. Physiologie membranaire. In: Biologie cellulaire. 1<sup>ère</sup> édition. Chap. 10, 2004, p.161-196.
- Thomas R.C. Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells. *Physiol. Rev.* 1972: 52.
- Tournier N., Tiphane L., and Denis R. Hypertenseurs en gériatrie. In : Médicaments en gériatrie. 4<sup>ème</sup> édition. Chap. 8: 2006, p. 73-123.
- Tsien R.W., Ellinor P.T., and Horne W.A. Molecular diversity of voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels. *J. Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 349-354.
- Vazquez G., Wedel B.J., Azziz O., Trebak M., and Putney J.W.J. The mammalian TRPC cation channels. *J. Biochim.* 2004: 278.
- Walker D., and De Waard M. Subunit interaction sites in voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels: role in channel function. *J. Neurosci.* 1998; 21:148–154.
- Hopkins W.G. Racines, sols et absorption des nutriments. In: Physiologie végétale. 2<sup>ème</sup> édition. Chap. 5, 1995, p. 77-93.
- Yao Y., Ferrer-Montiel A.V., Montal M., and Tsien R.Y. Activation of store-operated  $Ca^{2+}$  current in *Xenopus* oocytes requires SNAP-25 but not a diffusible messenger. *J. Physiol.* 1999: 98.

Chez les cellules animales et végétales, les canaux ioniques sont de petits pores constitués des protéines qui sont responsables du transport des ions. Les canaux ioniques permettent le transport des ions tels que:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Cl}^-$ . Ils présentent souvent une sélectivité aux ions, permettant à certains ions de passer mais pas à d'autres. Selon la nature de stimulus, ils sont classés en: canaux ioniques voltage dépendant, ligand dépendant ou chimiquement dépendants.

Les canaux calciques sont des canaux ioniques qui forment des pores permettant le passage rapide et sélectif d'ions calcium. Le flux d'ions à travers ces canaux, qui est fonction du gradient électrochimique, créé un courant calcique. Dans la mesure où les ions calcium sont plus concentrés à l'extérieur de la cellule. L'ouverture des canaux calciques résulte donc en un influx d'ions calcium dans la cellule à travers les canaux voltage dépendants, les canaux cationiques non sélectifs, et les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  activés par la libération du  $\text{Ca}^{2+}$ .

Le rôle de ces canaux est bien démontré dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la contraction musculaire, l'activité cardiaque, la neurotransmission, la sécrétion d'hormone... etc.

**Mots clés:** calcium, canaux calciques, canaux ioniques, transports des ions.

### ملخص

عند الخلايا الحيوانية و النباتية؛ القنوات الأيونية هي عبارة عن ممرات صغيرة تتشكل من بروتينات مسؤولة على نقل الأيونات. القنوات الأيونية تسمح بنقل الأيونات مثل:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  و  $\text{Cl}^-$ .... و تتميز غالبا بخاصية اختيارية للأيونات حيث تسمح لبعض الأيونات بالعبور دون أخرى. حسب طبيعة المحفز، تصنف إلى: قنوات أيونية متعلقة بالتوتر و متعلقة بالربيطة أو المتعلقة كيميائيا.

قنوات الكالسيوم هي قنوات أيونية تشكل ممرات للعبور السريع و الاختياري لأيون الكالسيوم، تدفق الأيون عبر القناة و المتعلق بتدرج التركيز الكهروكيميائي، يخلق تيار لأيون الكالسيوم في الخلية، أين تكون أيونات الكالسيوم أكثر تركيزا في الوسط الخارجي للخلية. فتح قنوات الكالسيوم ينتج عنه تيار لأيونات الكالسيوم داخل الخلية عن طريق القنوات المتعلقة بالتوتر و القنوات الكاتيونية اللاختيارية و قنوات الكالسيوم التي تنشط بتحرير الكالسيوم.

دور هذه القنوات معروف جيدا في العديد من الوظائف الفيزيولوجية مثل التقلص العضلي و نشاط القلب و النقل العصبي و افراز الهرمونات.....الخ.

**الكلمات المفاتيح :** الكالسيوم، قنوات الكالسيوم، القنوات الأيونية، نقل الأيونات.