

I-Formalisme

II. Méthodes d'études électrophysiologiques des canaux ioniques

III. Etude de quelques grandes familles de canaux ioniques

- ▶ Focus sur la famille dite « la super famille à structure conservée »
- ▶ Lien entre les données structurales et les données électrophysiologiques → relation entre structure et fonction

Intérêt de cette famille de canaux ioniques

- A marqué historiquement notre compréhension des mécanismes d'action moléculaires des canaux ioniques
- Comprend un grand nombre de canaux ioniques
 - la sous famille des canaux potassiques
 - les canaux potassiques voltage dépendant KV
 - les canaux sodiques et calciques voltage dépendant

Une classification fonctionnelle de canaux ioniques

1. Les canaux potentiel dépendants

- a. **potassiques**
- b. **sodiques**
- c. **calciques**
- d. **chlorures**

2. Les canaux ligand dépendants

- a. ligand externe: le récepteur nicotinique (cours de Eric Schatz) les récepteurs purinergiques (ATP), les récepteurs GABA, **les récepteurs au glutamate** (cours de Micaéla Galante), les récepteurs à la glycine
- b. ligand interne: le récepteur à la ryanodine (calcium), le récepteur à l'IP3, les canaux K/ATP, les canaux sensibles aux nucléotides cycliques (AMP Cyclique, GMPc)

3. Les canaux mécanosensibles: de la bactérie à l'homme en passant par les plantes

4. Les canaux inclassables selon ce type de critère fonctionnel

- a. **Les canaux potassiques à rectification entrante (kir)**
- b. **Les canaux potassiques à deux domaines P (K2P)**
- c. La famille degénérine/Enac/ASIC
- d. les TRP (transient receptor potentiel)
- e. les TPC
- f. les aquaporines
- g les porines

- 1 L'évolution de la classification des canaux ioniques

Les années 80-90 : des avancées considérables

- **1981 NEHER – SAKMANN (pN 1991) :**

Technique de patch clamp.



- **1982 Numa et coll *Noda**

1^{er} Clonage d'un canal ionique (sous unité alpha) du récepteur nicotinique de la jonction neuromusculaire

- **1984 Numa et coll**

1^{er} clonage d'un canal ionique (sous unité alpha) sodique, potentiel dépendant de l'organe électrique du poisson torpille

- **1987 Jan et coll**

1^{er} clonage d'un canal ionique potassique potentiel dépendant des cellules musculaires squelettiques

- **1999 Jun et coll**

1^{ère} souris KO pour un canal calcique

- **1998 Mac Kinnon (pN 2003)**

1^{ère} structure tridimensionnelle d'un canal ionique potassique résolue à l'échelle Atomique. : celle d'un canal ionique bactérien



Une classification « zoologique »

Chez les Mammifères:

Plus de 140 gènes identifiés codant des canaux ioniques: **la super Famille des canaux ioniques à structure conservée**

3 sous familles structurales distinctes

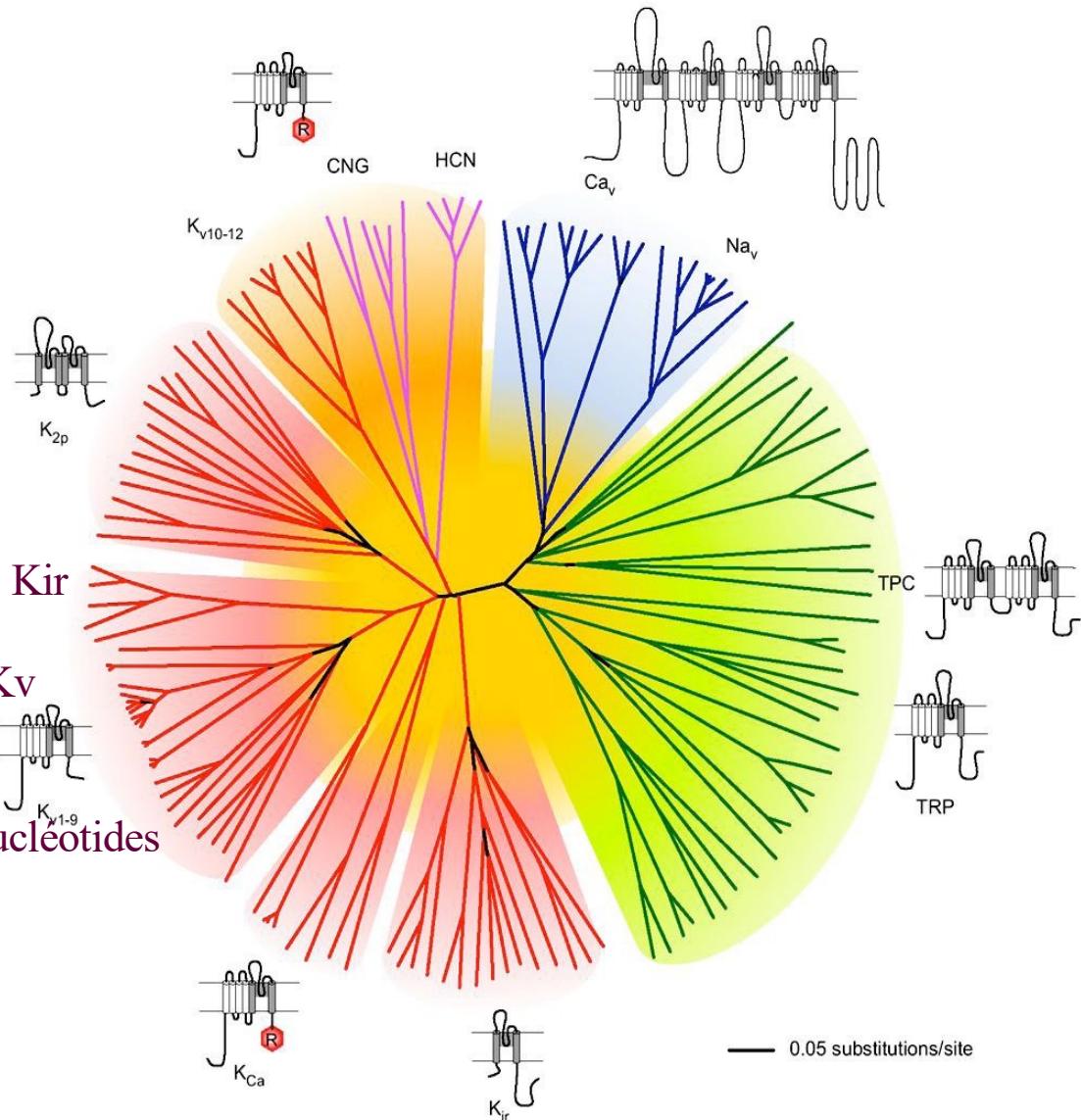
- **Canaux K +**

- Canaux potassiques à rectification entrante Kir
- Canaux potassiques à deux pores K2P
- Canaux potassiques potentiel dépendant Kv
- Canaux potassiques sensibles au calcium KCa
- canaux Kv10.12 et canaux sensibles aux nucléotides cycliques CNG et HCN

- **Canaux Cav et Nav**

- **-Canaux non sélectifs**

- TRP (transient récepteur potentiel)
- Canaux TPC (Two Pore Channel)



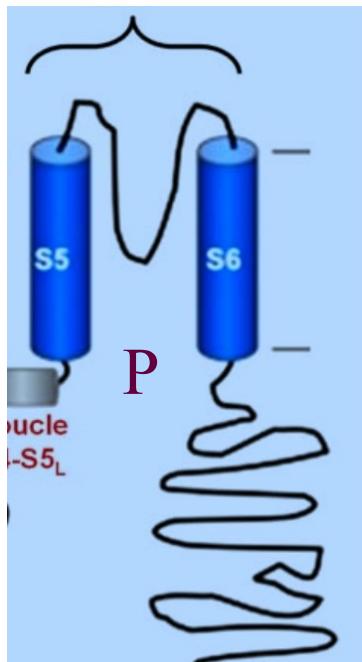
(Yu et al. Pharmacol Review 2005)

- 2 la super famille de canaux ioniques à structure conservée.

Pourquoi à structure conservée?

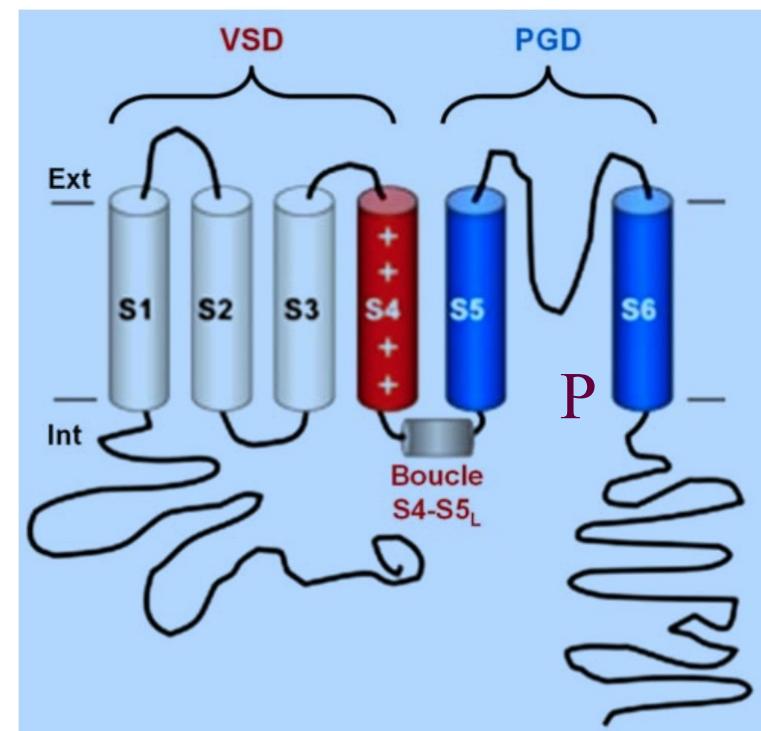
Motif structural de base commun

PGD



Séquence
Consensus
Ou signature
Dans la boucle P

VSD-PGD



Un pore ionique : il faut 4 PGD: donc tétramères

Kir

Des exemples

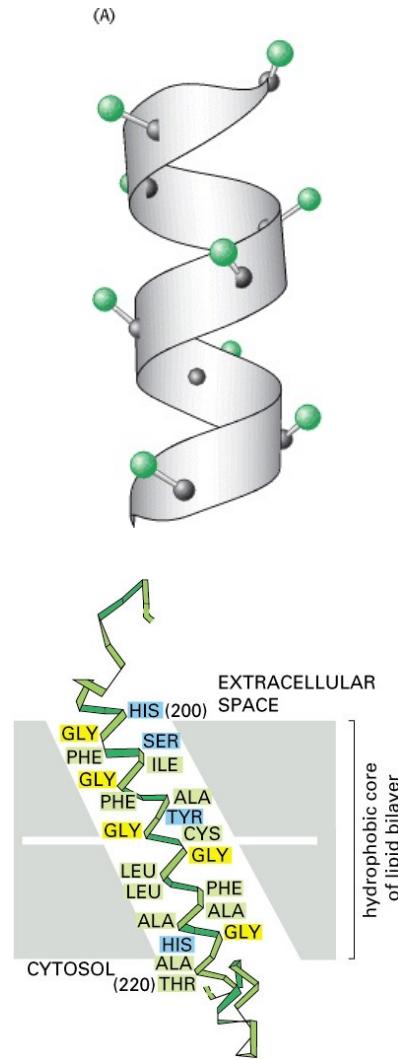
Kv

Thèse Olfat Malaak 2017

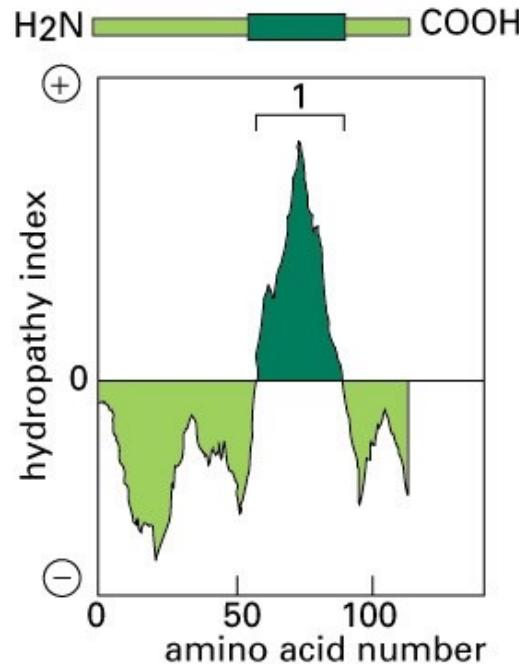
Comment connaît-on cette topologie membranaire ?

Comment passer du gène à la topologie membranaire?

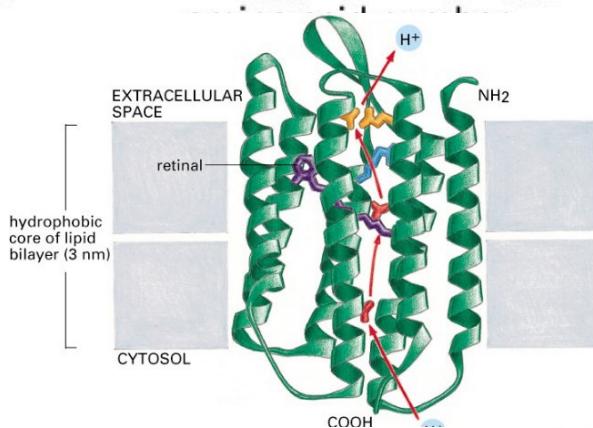
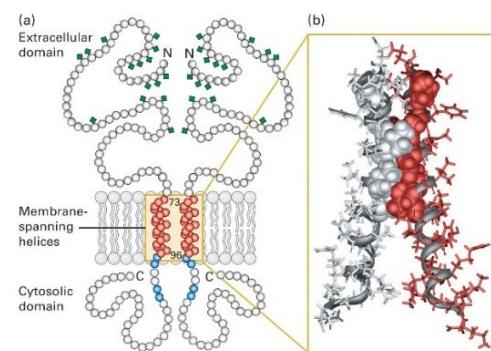
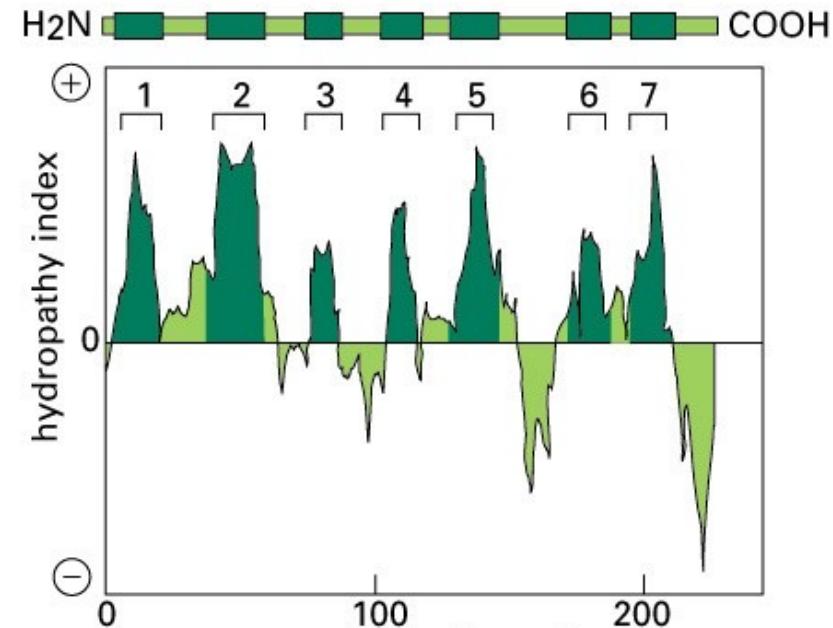
L'hélice α



(A) GLYCOPHORIN

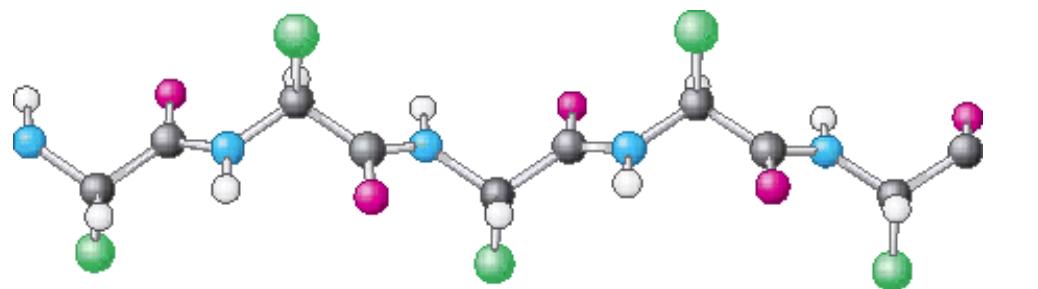


(B) BACTERIORHODOPSIN

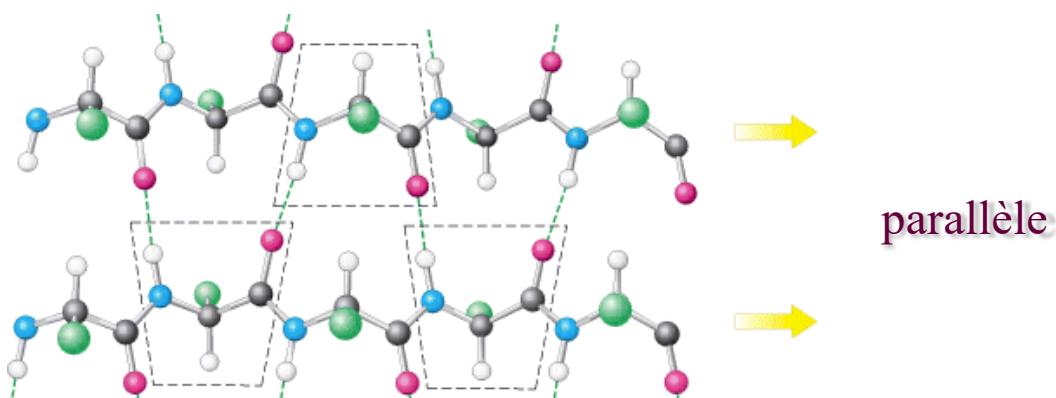
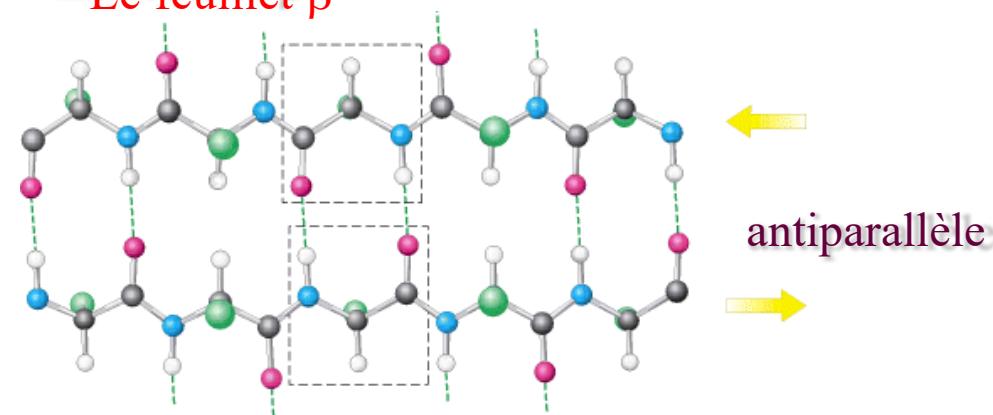


Le tonneau β

une structure secondaire protéique membranaire



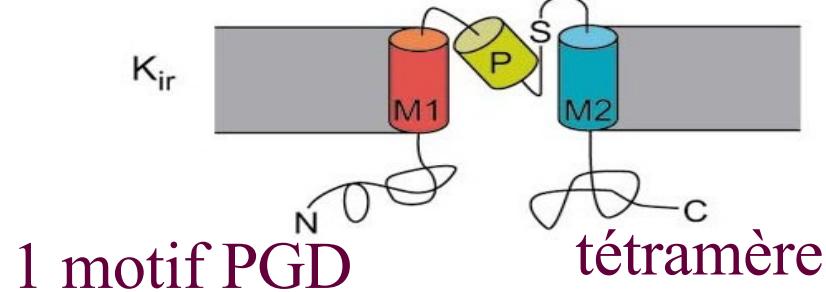
Le feuillet β



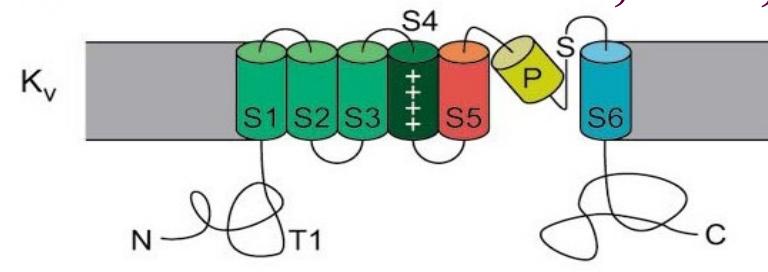
Les porines

Les 4 Sous familles structurales de canaux ioniques

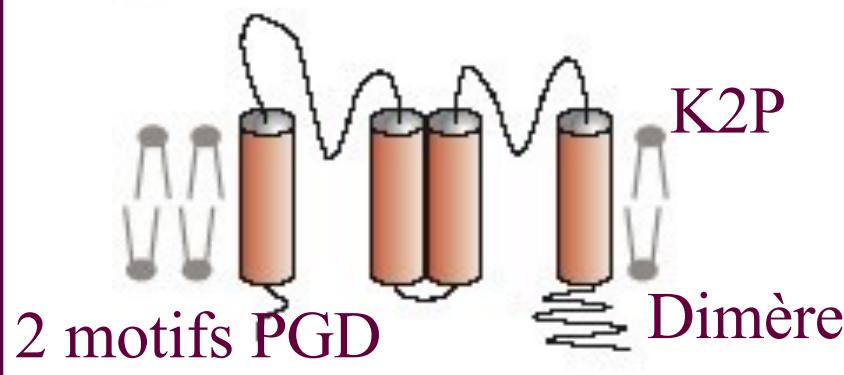
1. Canaux 2 TM/P: Kir



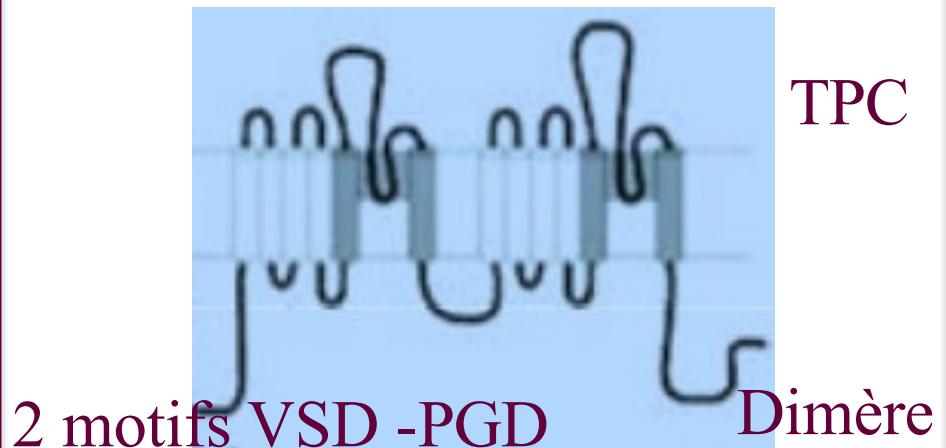
2. Canaux 6TM/P: Kv, Kca, TRP



3. Canaux 4 TM/2P:

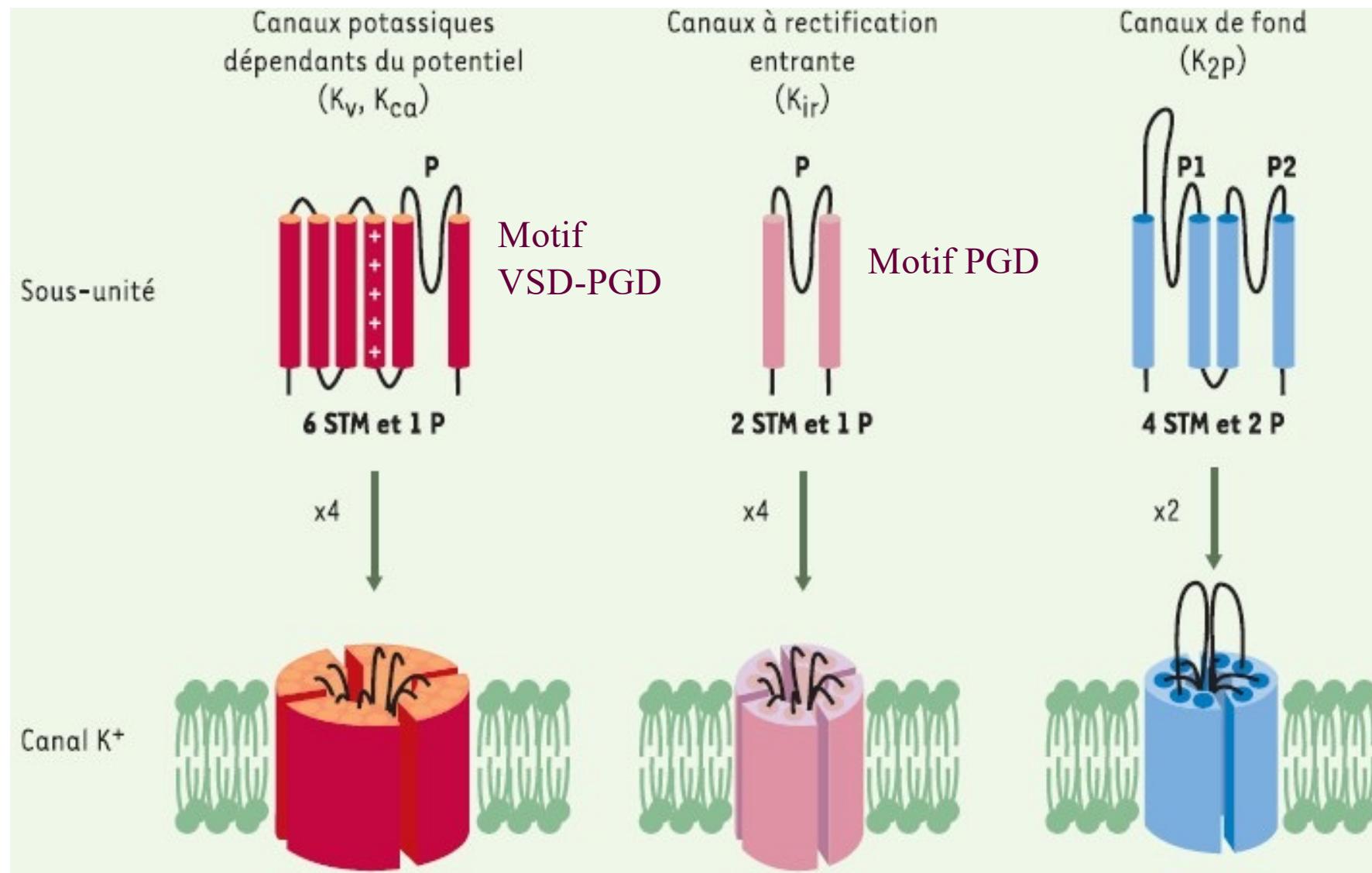


4. Canaux 12 TM/2P

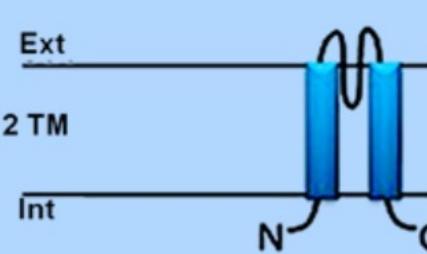
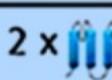
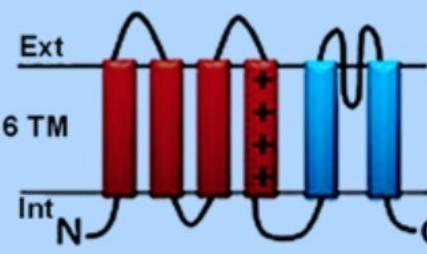
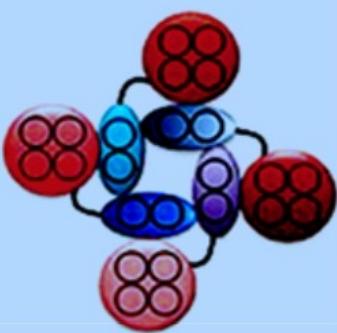


Et leur organisation dans les membranes

Un pore : il faut 4 PGD



Topologie membranaire et structure

Sous-unité	Structure	Tétramère	Dimère	Monomère
		$4 \times$  K_{ir} (15)	$2 \times$  K_{2P} (15)	
		$4 \times$  K_v (40) TRP (28) CNG (10) K_{Ca} (8) $CatSper$ (4) RyR (3)	$2 \times$  TPC (2)	$1 \times$  Ca_v (10) Na_v (9) 4 motifs VSD-PGD

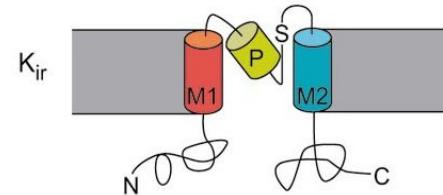
Elinder et Liin, Front Physiol, 2017

Phylogénèse des canaux ioniques à structure conservée

Sous unité

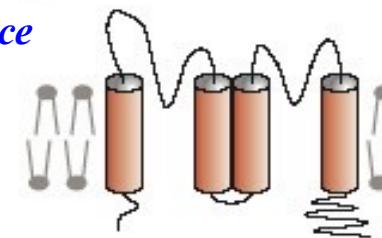
2 TM/P

K_{ir}, K_{ATP}, GIRK



2. Sous unité 4 TM/2P:, K2P

Duplication puis divergence



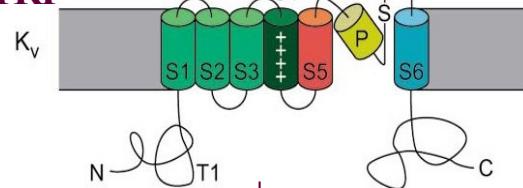
2 Motifs PGD

Motif PGD

Addition puis divergence

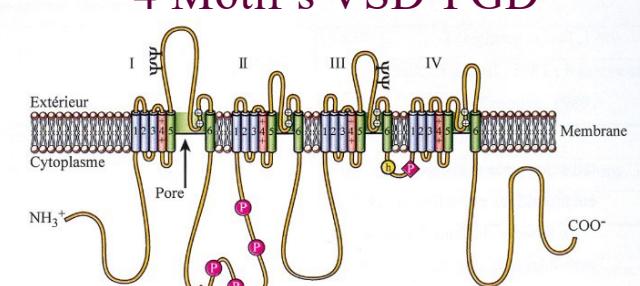
Sous unité 6TM/P:

K_v, Shaker, HCN, TRP
GNG



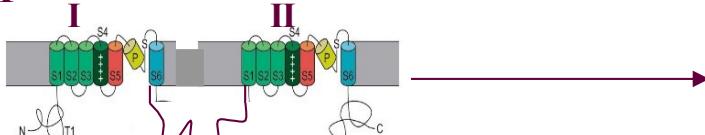
Motif VSD-PGD

4 Motifs VSD-PGD



Sous unité 24 TM/4P
Nav; Cav

Sous unité 12 TM /2P
TPC1



2 Motifs s VSD-PGD

- 3 Un retour en arrière dans les années 80
Comment a-t-on identifié ces séquences?
- Comment s'est faite l'identification
moléculaire des canaux ioniques ?

De l'activité électrophysiologique au gène...

Deux stratégies possibles

- Démarche biochimique

- Purification de la protéine

- à l'aide d'inhibiteurs et/ou d'agonistes/antagonites Spécifiques (Canal Na^+ voltage dépendant et récepteur nicotinique)/abondance naturelle des protéines

- à l'aveugle (canal mécanosensible bactérien)

- Détermination de la séquence primaire protéique ou une partie

- Isolement de ARNm//Identification du gène *in situ*

- Démarche génétique (canal K^+ voltage dépendant)

- Utilisation d'un organisme mutant qui présente un phénotype

- Identification du gène muté par des méthodes génétiques

- Injection de l'ARNm dans ovocyte et confirmation de l'activité canal

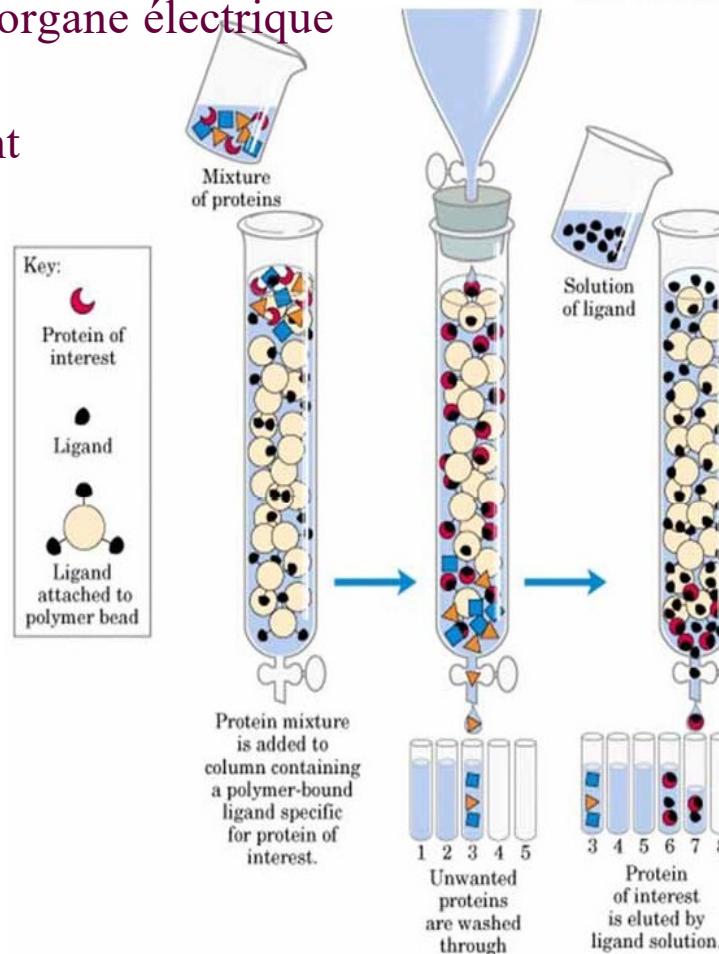
La chromatographie d'affinité

Purification du récepteur nicotinique

Membranes extraites de l'organe électrique
du poisson torpille

Et solubilisées en détergent

acétylcholine



Purification

Chromatographie d'affinité

- Support solide
+ ligand spécifique
(agoniste / antagoniste)
- R retenu par liaison au ligand
- R élué par ligand en excès
(ou pH, force ionique)

À l'aveugle : une autre histoire quand on ne dispose que de très peu de protéines et d'aucun ligand spécifique

De l'activité électrophysiologique au gène...

Deux stratégies possibles

- Démarche biochimique

- Purification de la protéine

- à l'aide d'inhibiteurs et/ou d'agonistes/antagonistes spécifiques (Canal Na^+ voltage dépendant, récepteur nicotinique)/abondance naturelle des protéines

- à l'aveugle (canal mécanosensible bactérien)

- Détermination de la séquence primaire protéique ou une partie

- Isolement de ARNm//Identification du gène in situ

- Démarche génétique (canal K^+ voltage dépendant= canal shaker)

- Utilisation d'un organisme mutant qui présente un phénotype

- Identification du gène muté par des méthodes génétiques

- Injection de l'ARNm dans ovocyte et confirmation de l'activité canal

le canal shaker à l'origine des classifications - mutagénèse dirigée ->la boucle P ou domaine P impliquée dans la sélectivité

Une parenthèse Les canalopathies

Les canalopathies :

Une **canalopathie** est une maladie liée au dysfonctionnement d'un canal ionique.

On peut définir les canalopathies....

i) d'après la fonction/l'organe affecté :

- **canalopathies musculaires, cardiaques, neurologiques... épithéliales**

ii) d'après le type de canal ionique affecté :

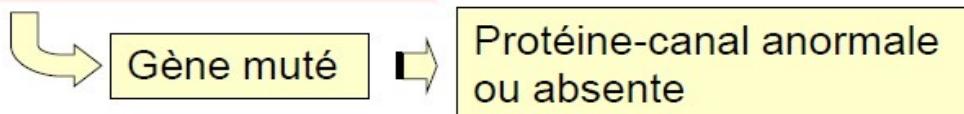
- **canalopathies sodiques, calciques, potassiques...**

Le dysfonctionnement d'un canal ionique peut être d'origine diverse

Les origines des dysfonctionnements sont diverses

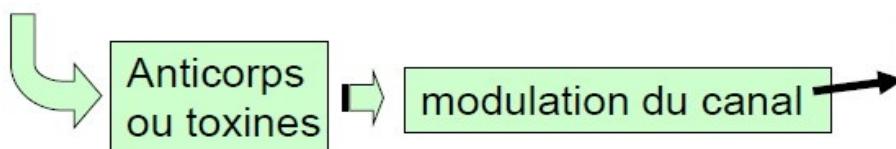
Les canalopathies :

Canalopathies génétiques :

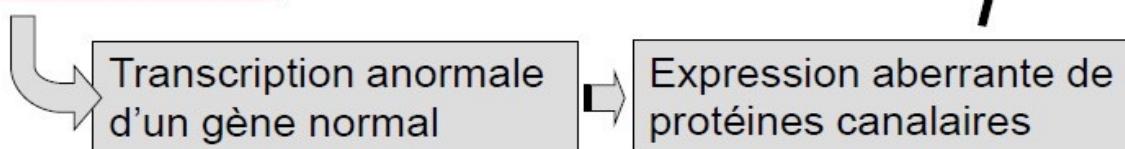


Epilepsies Nav/syndrome du QT long Kv/
myotonie congénitale cl/Mucoviscidose CFTR.

Canalopathies autoimmunes : Myasthénie auto-immune Récepteur nicotinique



Canalopathies transcriptionnelles :



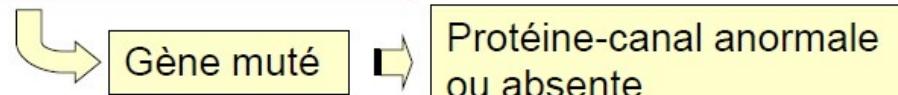
sclérose en plaque:
certaines formes Nav

Fonction canalaire altérée

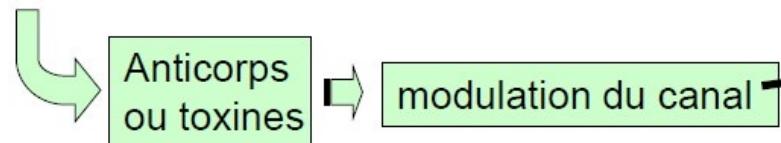
Les origines des dysfonctionnements sont diverses

Les canalopathies :

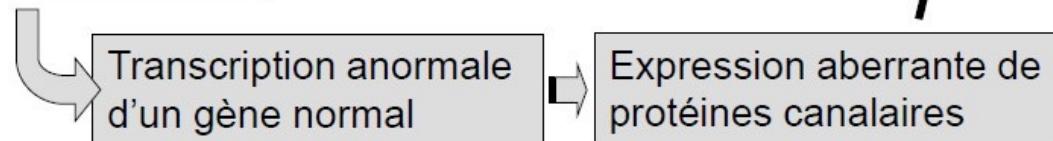
Canalopathies génétiques :



Canalopathies autoimmunes :



Canalopathies transcriptionnelles :



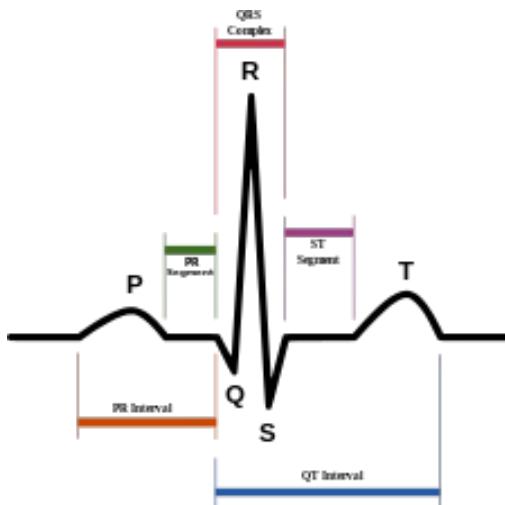
Fonction canalaire altérée

Toutes les familles de canaux sont concernées plus de 40 canalopathies génétiques ont été identifiées

Protein	Gene	Disease	Functional defect	Reference
Na _v 1.1	<i>SCN1A</i>	Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)	Hyperexcitability	12, 20
Na _v 1.2	<i>SCN2A</i>	Generalized epilepsy with febrile and afebrile seizures	Hyperexcitability	12, 20
Na _v 1.4	<i>SCN4A</i>	Paramyotonia congenita, potassium-aggravated myotonia, hyperkalemic periodic paralysis	Hyperexcitability	12, 19, 20
Na _v 1.5	<i>SCN5A</i>	LQTS/Brugada syndrome	Heart action potential	21
SCN1B	<i>SCN1B</i>	Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)	Hyperexcitability	12, 20
KCNQ1	<i>KCNQ1</i>	Autosomal-dominant LQTS with deafness	Heart action potential/inner ear K ⁺ secretion	21
		Autosomal-recessive LQTS	Heart action potential	
KCNH2	<i>KCNH2</i>	LQTS	Heart action potential	21
Kir2.1	<i>KCNJ2</i>	LQTS with dysmorphic features	Heart action potential	21
HERG	<i>KCNH2</i>	Congenital and acquired LQTS	Heart action potential and excessive responses to drugs	21, 26
Ankyrin-B	<i>ANKB</i>	LQTS	Heart action potential	21
Ca _v 1.2	<i>CACNA2</i>	Timothy syndrome	Multisystem disorders	21
Kir6.2	<i>KCNJ11</i>	Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy	Insulin hypersecretion	29
		Diabetes mellitus	Insulin hyposecretion	
SUR1	<i>SUR1</i>	Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy	Insulin hyposecretion	29
SUR2	<i>SUR2</i>	Dilated cardiomyopathy	Metabolic signaling	29
KCNE1	<i>KCNE1</i>	Autosomal-dominant LQTS with deafness	Heart action potential	21
		Autosomal-dominant LQTS	Heart action potential	
KCNE2	<i>KCNE2</i>	LQTS	Heart action potential	21
CFTR	<i>ABCC7</i>	Cystic fibrosis	Epithelial transport defect	28
CIC-1	<i>CLCN1</i>	Myotonia (autosomal-recessive or -dominant)	Defective muscle repolarization	19, 28
CIC-5	<i>CLCN5</i>	Dent disease	Defective endosome acidification	28
CIC-7	<i>CLCN7</i>	Osteopetrosis (recessive or dominant)	Defective bone resorption	28
CIC-Kb	<i>CLCNKB</i>	Bartter syndrome type III	Renal salt loss	28
RyR1	<i>RyR1</i>	Central core disease, malignant hyperthermia	Abnormal muscle activity	19, 27
RyR2	<i>RyR2</i>	Catecholaminergic polymorphic tachycardia	Exercise-related cardiac arrhythmias	27

Canalopathie liée au Kv

- Le syndrome du QT long: une pathologie cardiaque génétique potassique



ECG

Allongement de la période QT

Défaut de repolarisation des PA ventriculaires
dysfonctionnement des canaux K VD

Symptômes: inexistant, arythmies soudaines ou provoquées par un effort, un stress, une émotion qui peuvent conduire à des syncopes ou des morts subites

Traitements: β bloquant, implantation d'un défibrillateur automatique

3 La famille des canaux potassiques

K2 p

Mammalian K⁺ channels

75 genes

Ca²⁺ dependent

Kca

SK3
SK2
SK1
SK4

eag2
eag

erg3
erg2

erg
elk 1
elk 2

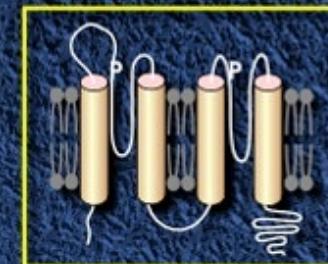
KCNQ2
KCNQ5

KCNQ3
KCNQ1

KCNQ4

TASK3
TASK1
THIK2
THIK1
KT3.3
TALK2
TALK1
TREK1
TRAAK
TREK2
KCNK7
TWIK1
TWIK2

background
2 P- domain
channels



Inward rectifiers

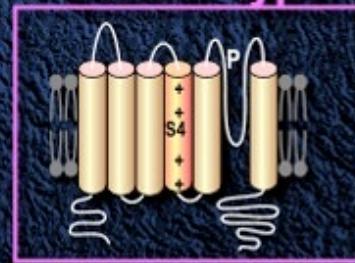
Kir
x 4

Kir7.1
Kir1.1
Kir1.2
Kir1.3
Kir5.1
Kir2.4
Kir2.3
Kir2.1
Kir2.2
Kir3.1
Kir3.4
Kir3.2
Kir3.3
Kir6.1
Kir6.2

G - protein coupled
ATP dependent

voltage - dependent
Shaker type

x 4



Kv

Les canaux potassiques

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

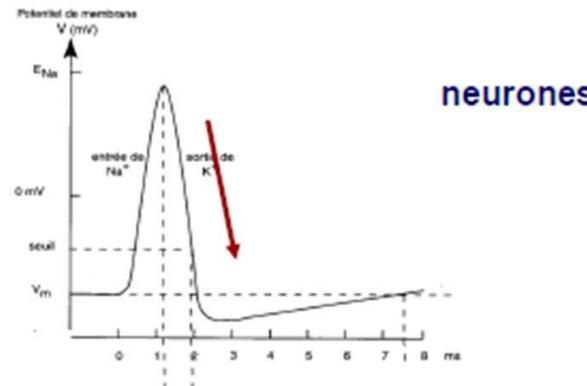
K_X

principal ion transporté: potassium K^+

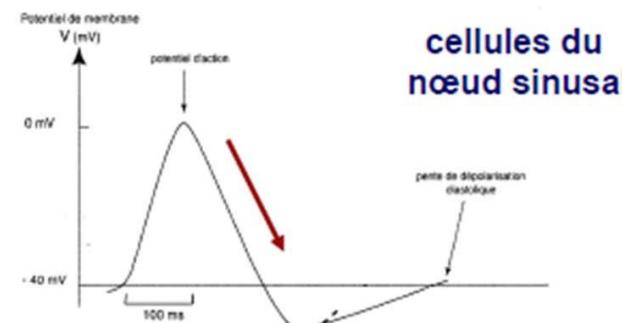
principal régulateur physiologique du canal:

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

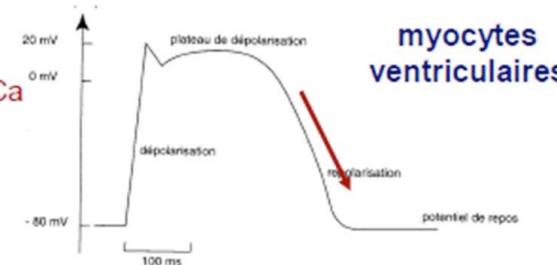
Autre rôle important: contribution au potentiel de membrane



neurones



cellules du nœud sinusal



myocytes ventriculaires

K2 p

Mammalian K⁺ channels

75 genes

Ca²⁺ dependent

Kca

SK3
SK2
SK1
SK4

slo3
Slo1
Slack

eag2
eag
erg3
erg2
erg
elk 1
elk 2

KCNQ2
KCNQ5
KCNQ3
KCNQ1
KCNQ4

TASK2
TALK2
TALK1
TASK3
TASK1
THIK2 KT3.3
THIK1

TREK1
TRAAK

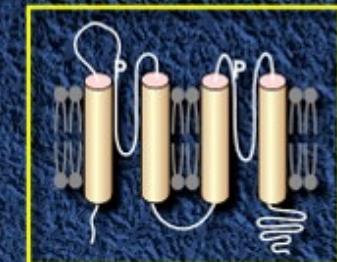
TREK2

KCNK7

TWIK1

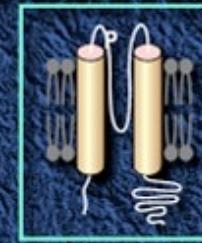
TWIK2

background
2 P- domain
channels



x 2

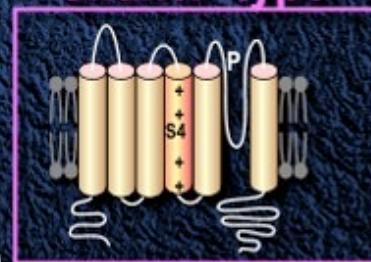
Inward rectifiers



Kir
x 4

G - protein coupled
ATP dependent

voltage - dependent
Shaker type

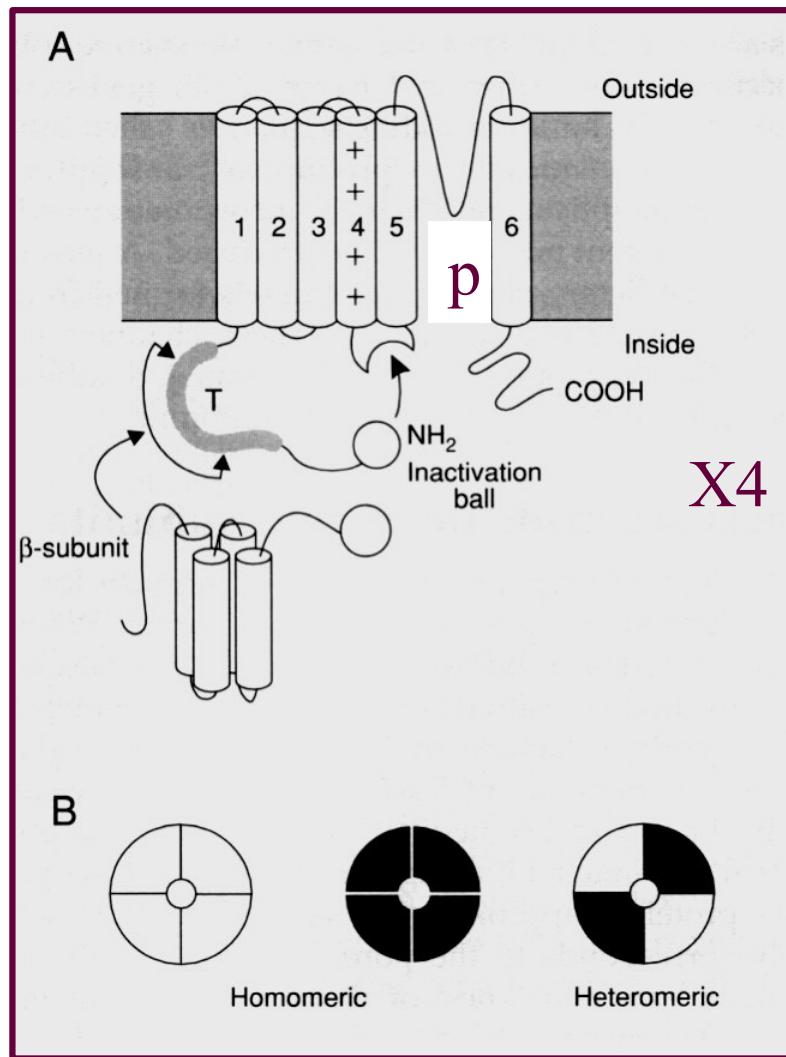


x 4

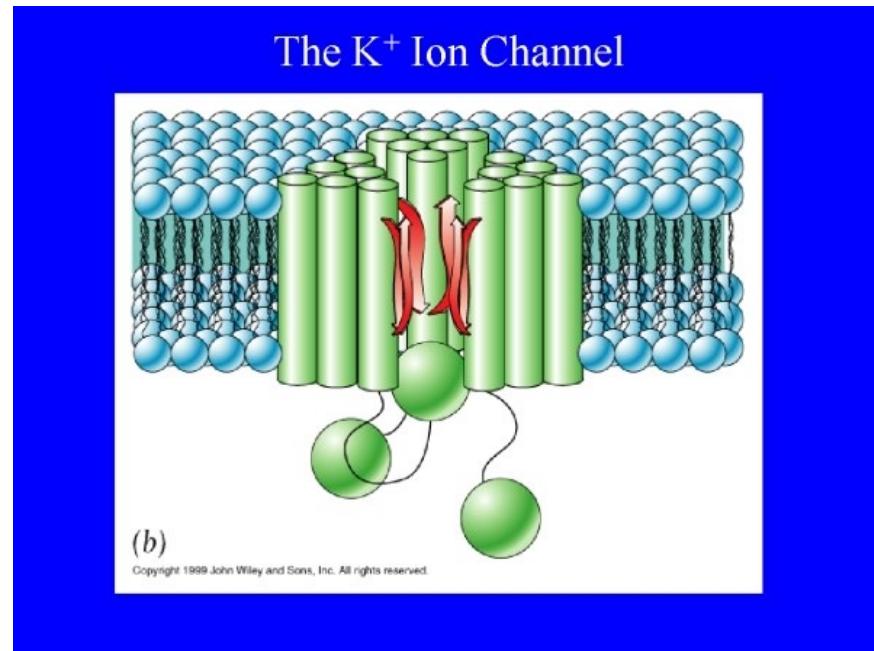
Kv

Les canaux potassiques dépendant du potentiel: les KV

Topologie d'une sous unité



Des tétramères

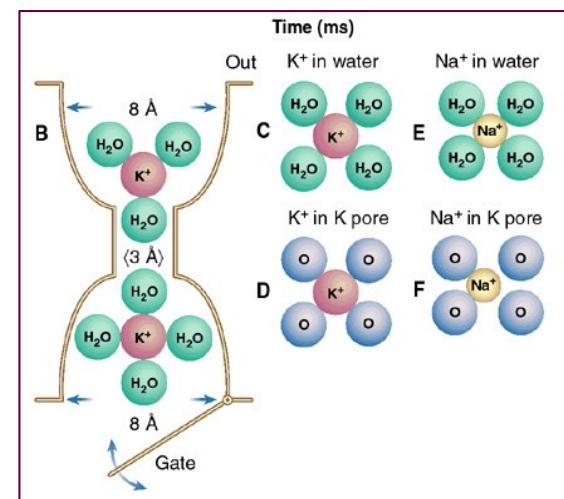
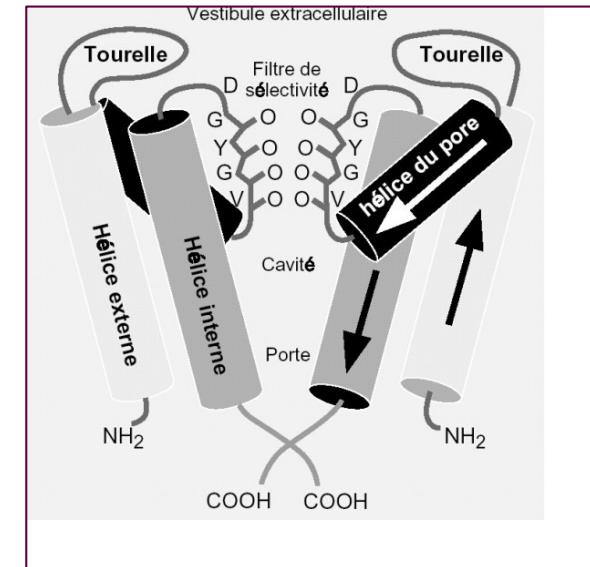
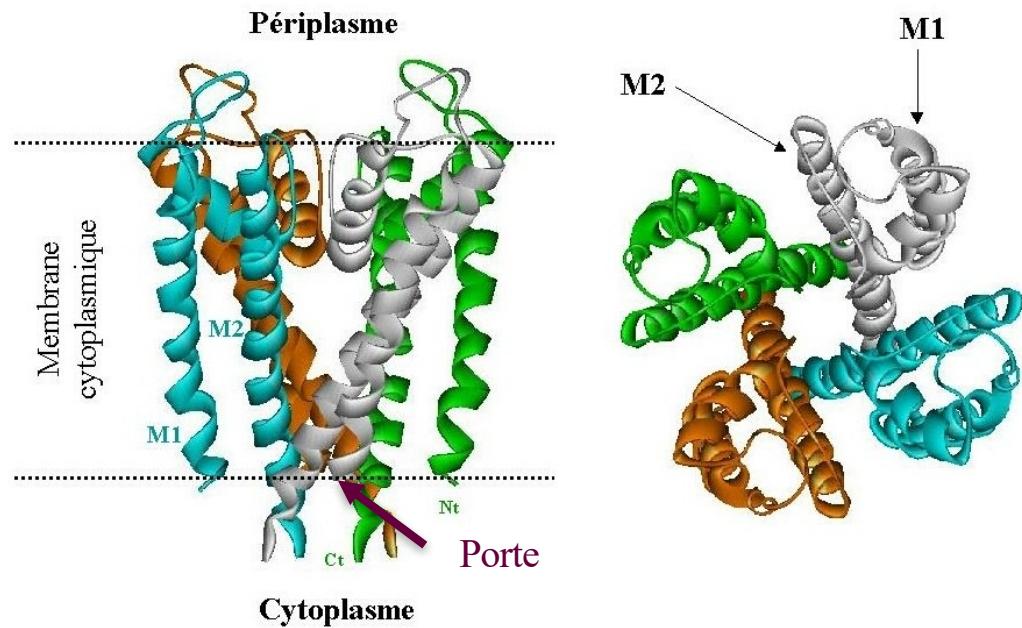


Les canaux potassiques sont des homo ou des hétéro-tétramères issus de la combinatoire de nombreux gènes

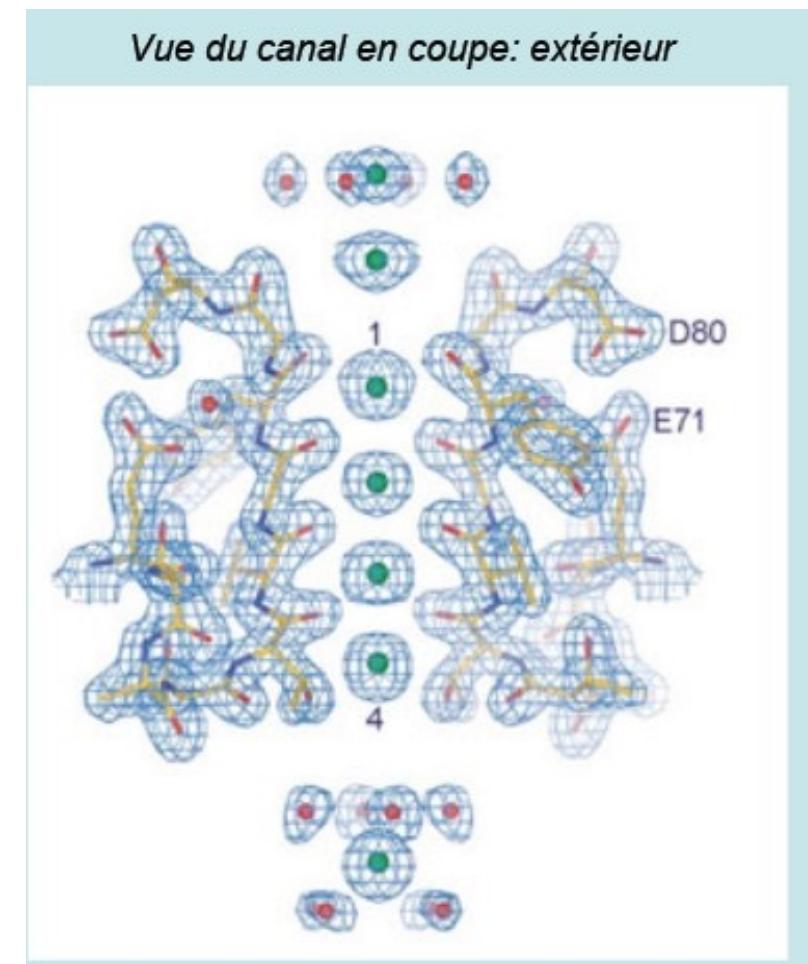
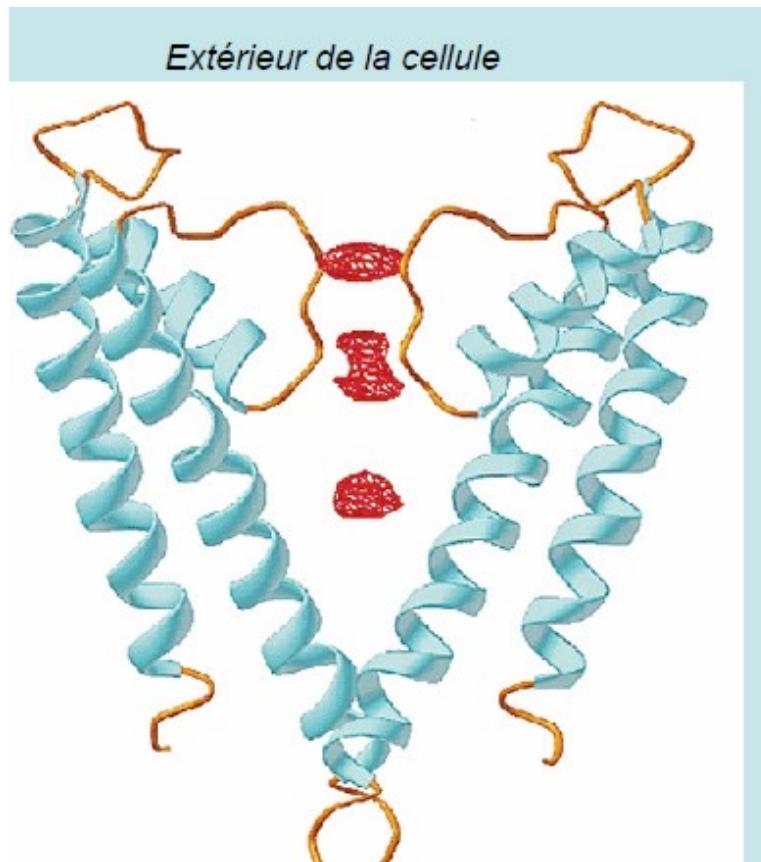
La selectivité ??? Grand Mystère... université PARIS-SACLAY

La 1^{ère} structure d'un canal potassique: lumière sur la sélectivité ionique

La structure du pore potassique, déduite de la structure résolue à l'échelle atomique du canal KcsA bactérien (*Steptomyces lividans*) donne la clé du mécanisme de la sélectivité ionique. (Doyle et al. 1998, *Nature*)

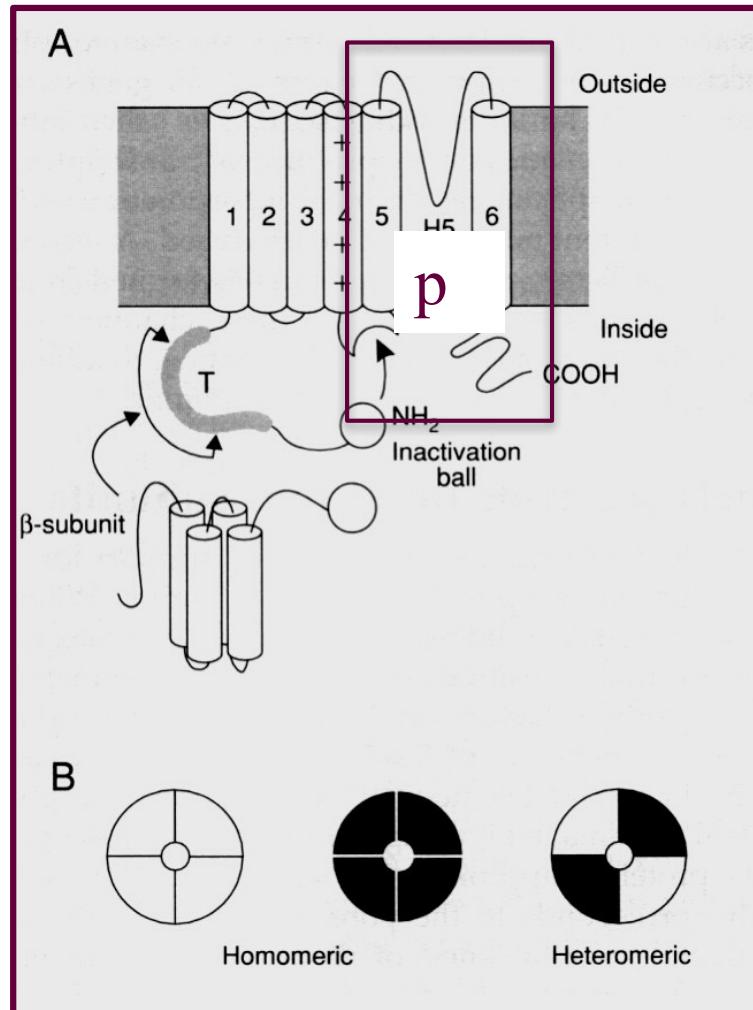


Si on y regarde de plus près

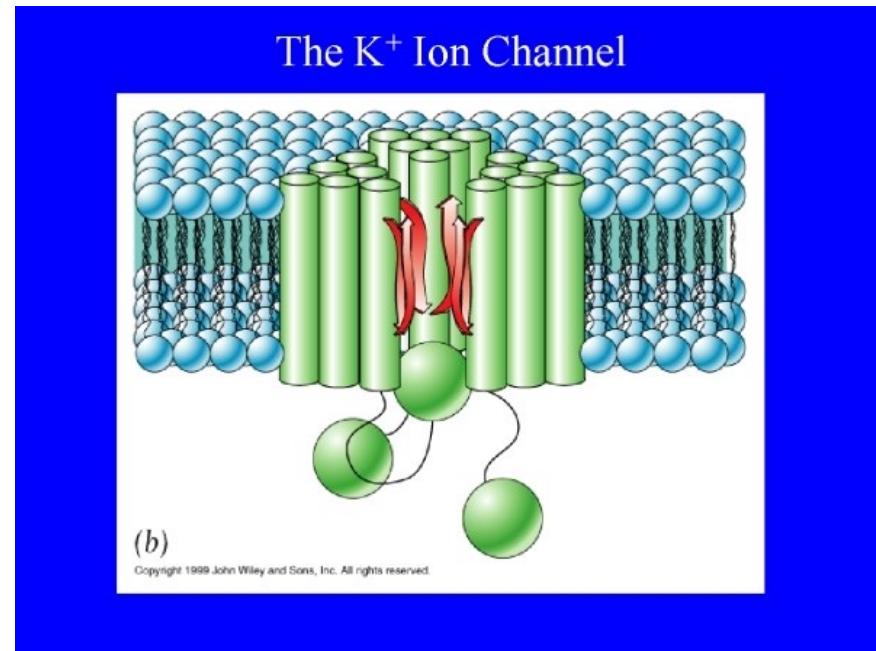


Les canaux potassiques dépendant du potentiel: les KV

Topologie d'une sous unité



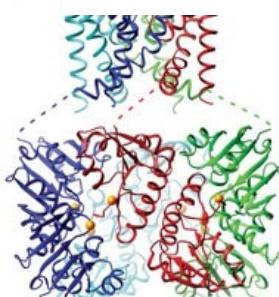
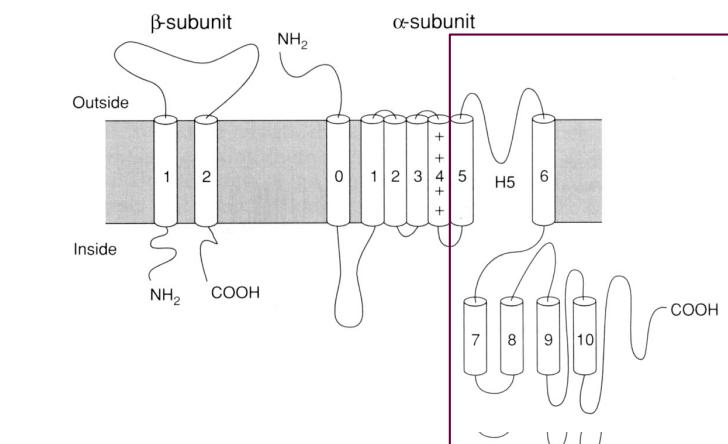
Des tétramères



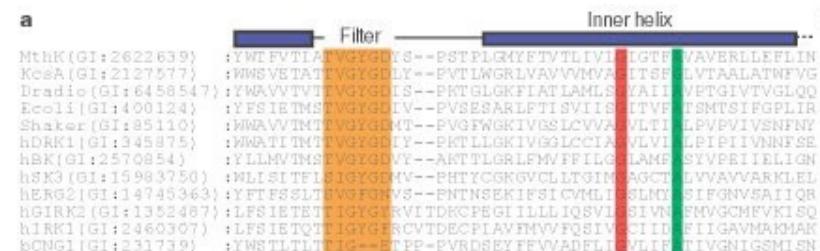
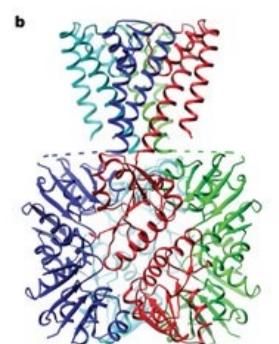
Les canaux potassiques sont des homo ou des hétéro-tétramères issus de la combinatoire de nombreux gènes

La structure à l'état ouvert

Homologue du Kca2+

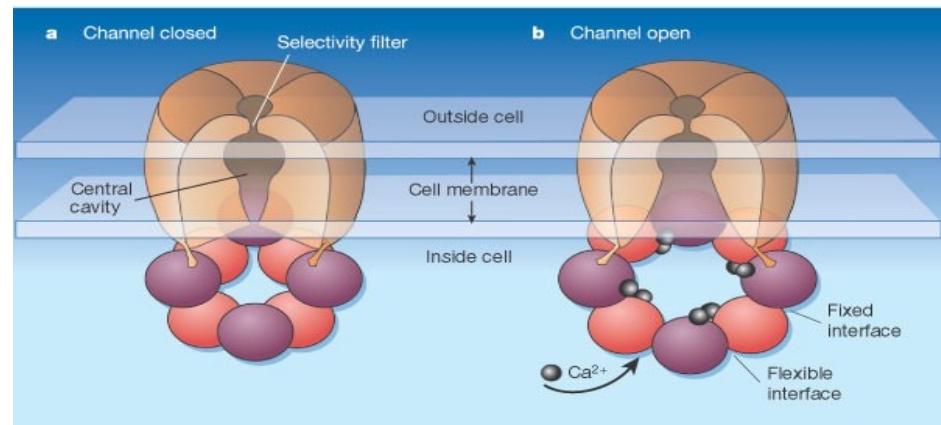


Représentation en ruban des conformations
(a) ouverte et
(b) fermée du canal

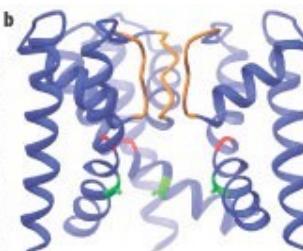


La structure du canal bactérien MthK(méthanobacter a été déterminée, en présence de calcium, dans l'état ouvert. (Jiang et al. 2002 Nature)

Schéma du canal dans ces deux conformations

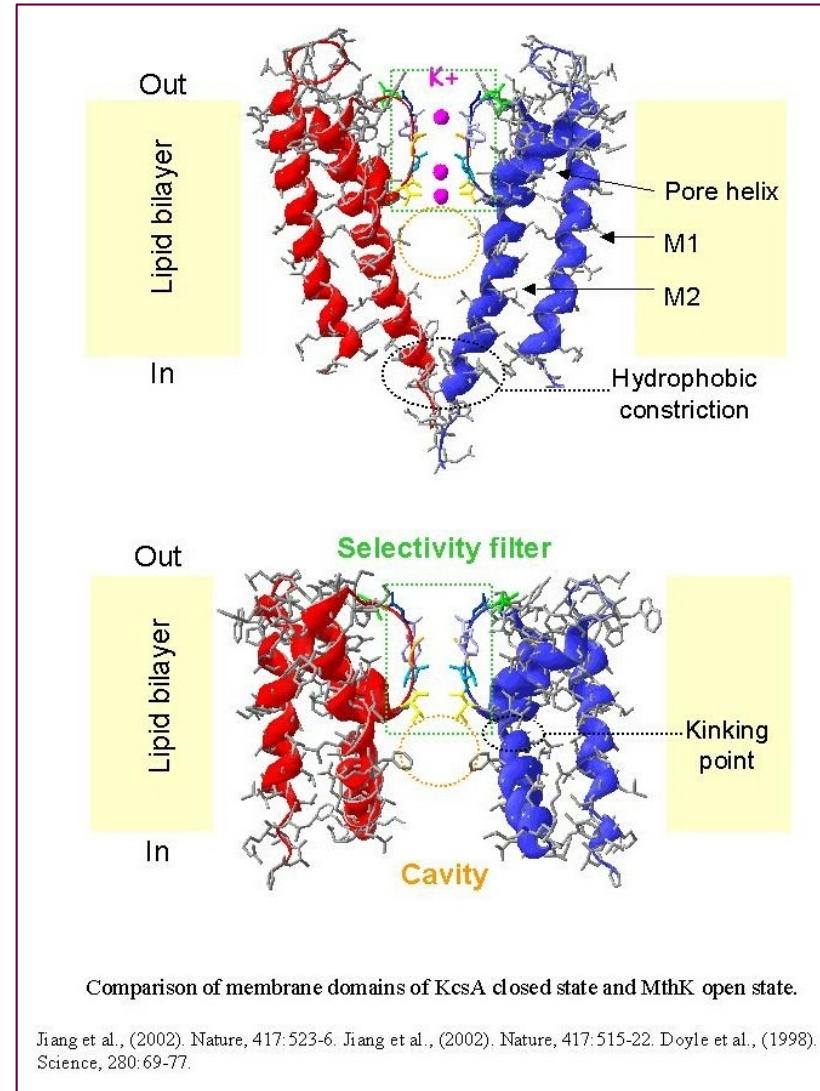


a) Éléments conservés dans les canaux K
b) structure du pore ouvert



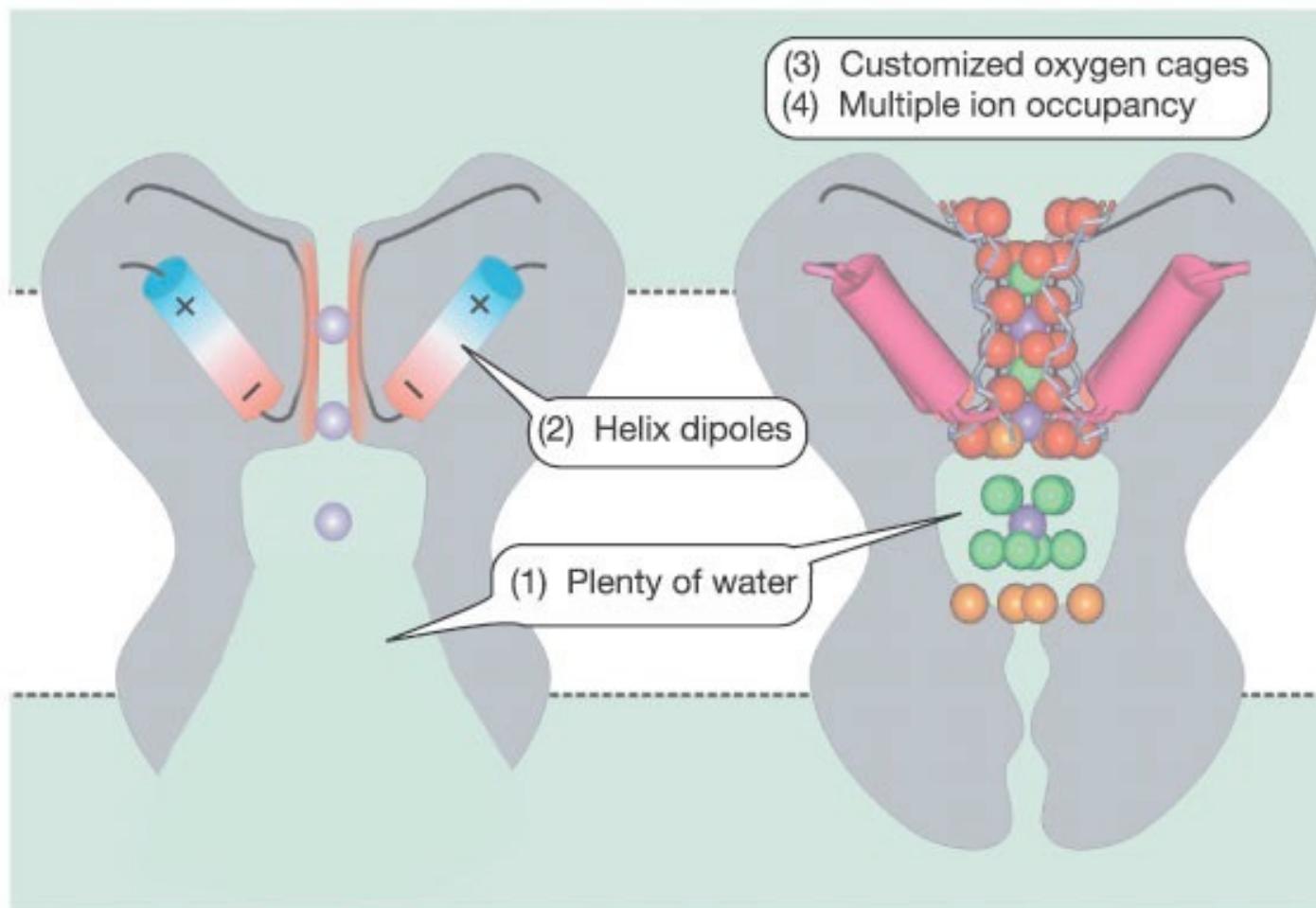
Les structures fermée et ouverte de la partie pore des canaux K⁺

Structure à l'état fermé du KcsA



Structure à l'état ouvert du MthK

Conclusions: sélectivité, perméabilité et gating

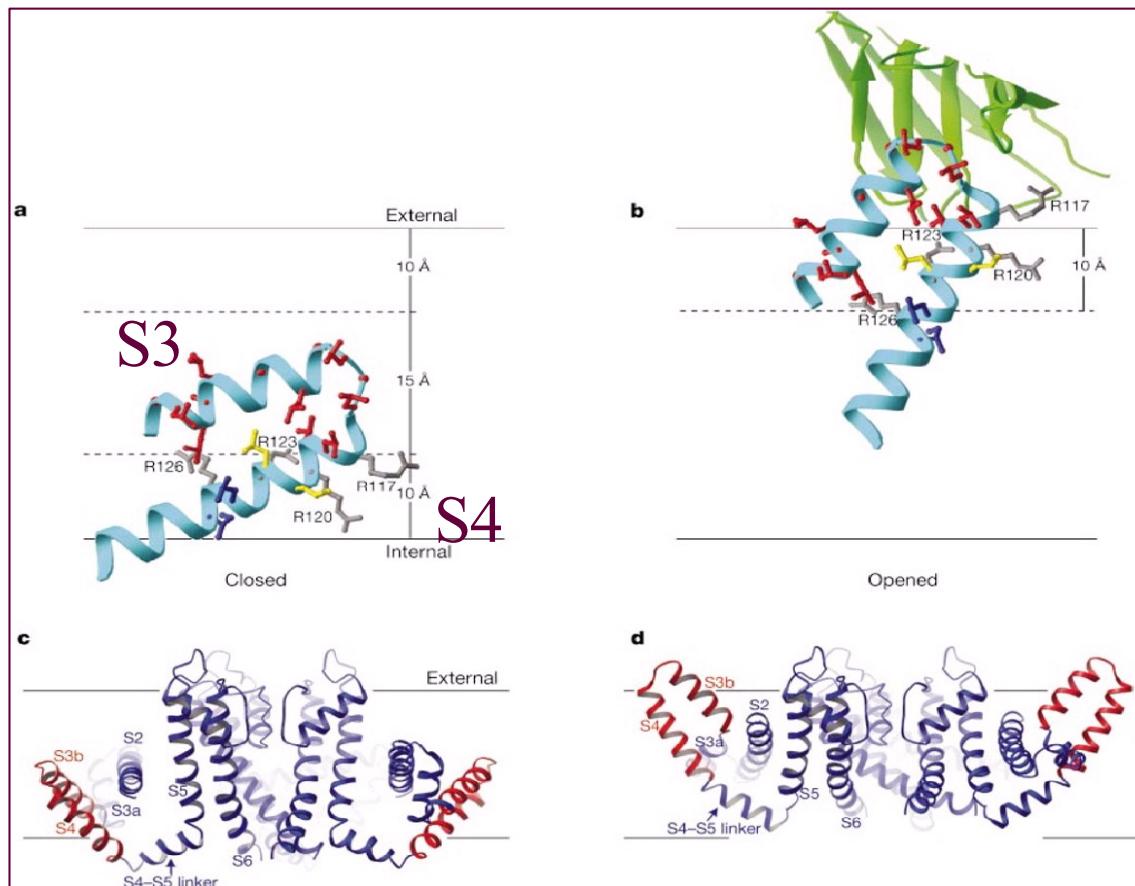


La structure cristallographique d'un canal K⁺ bactérien voltage dépendant KvAP lumière sur le mouvement du segment S4

Structure de l'état fermé
du KvAP bactérien (2003)

Modèle structural
de l'état ouvert

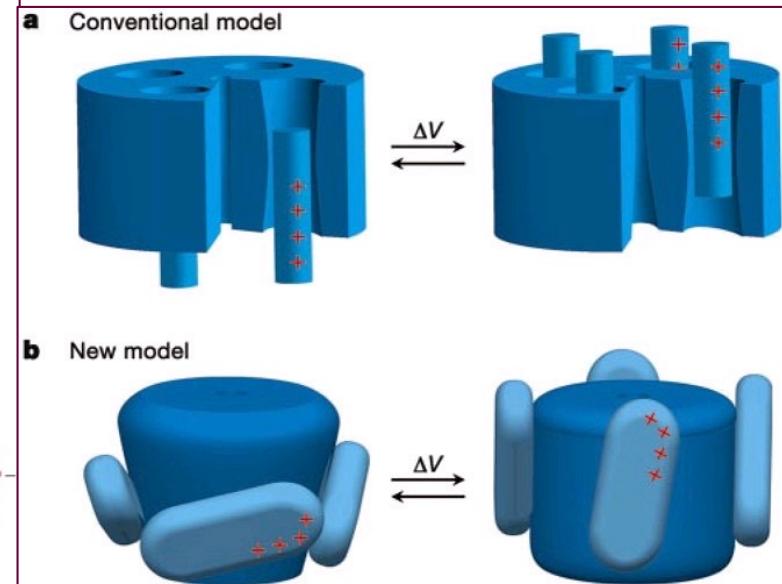
Aeropyrum pernix



(Jiang et al Nature 417 2003)

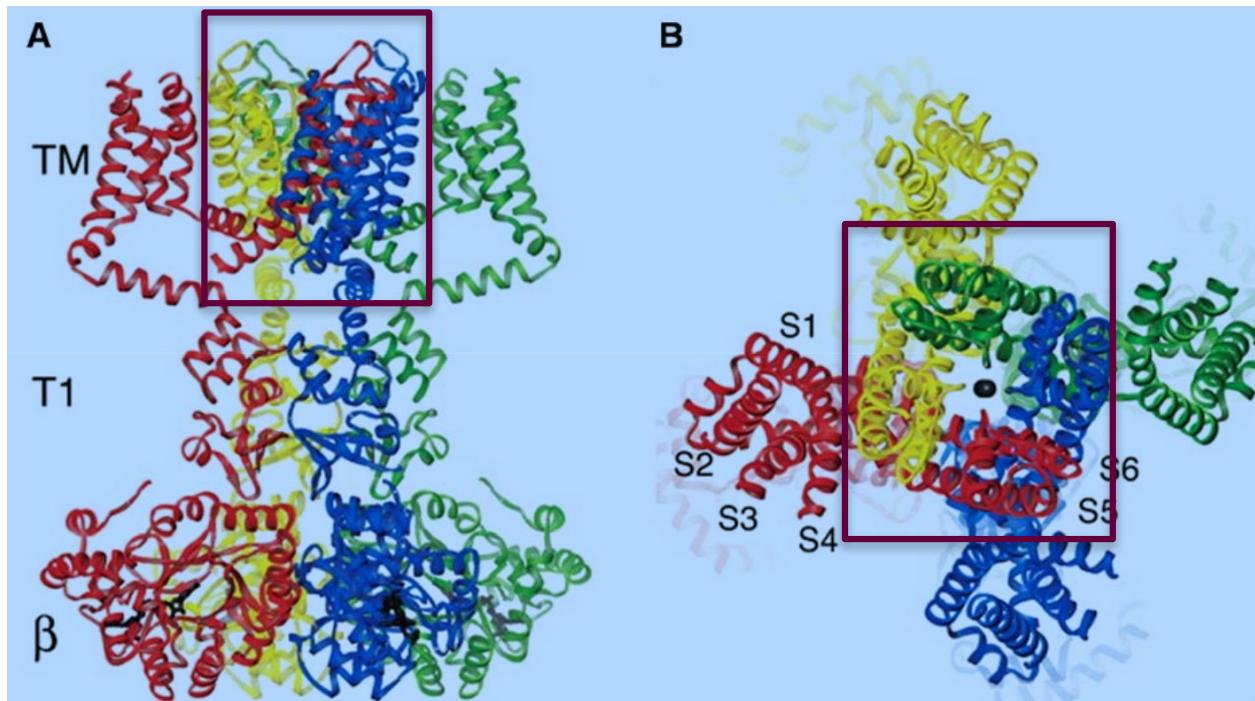
(Jiang et al Nature 423 2003)

Le modèle de la pagaie
Contre le modèle à visse hélicoïdale



Modèle controversé

Structure cristallographique de l'état ouvert du canal Kv 1.2 (homologue du Shaker Kv1.1)



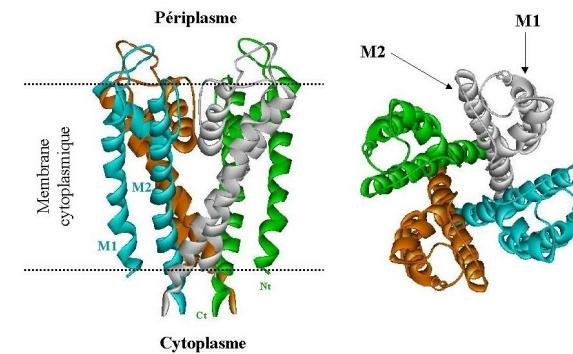
En 2005 la structure à résolution atomique d'un Kv eucaryote a été déterminée

Long et al., Science 2005

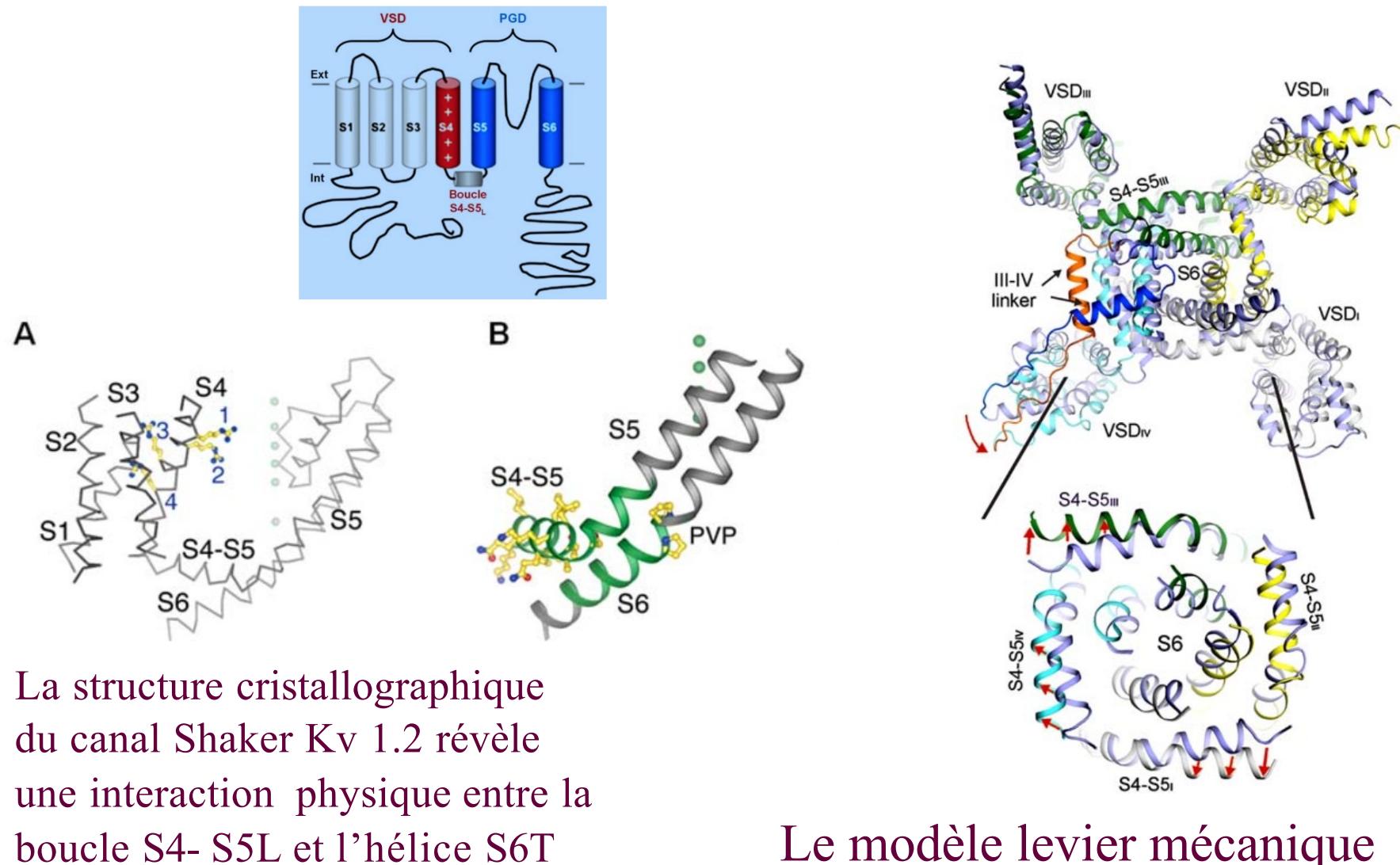
Des similitudes
Des différences

Le point de flexion n'est pas une glycine
Il implique le motif Pro-X-Pro

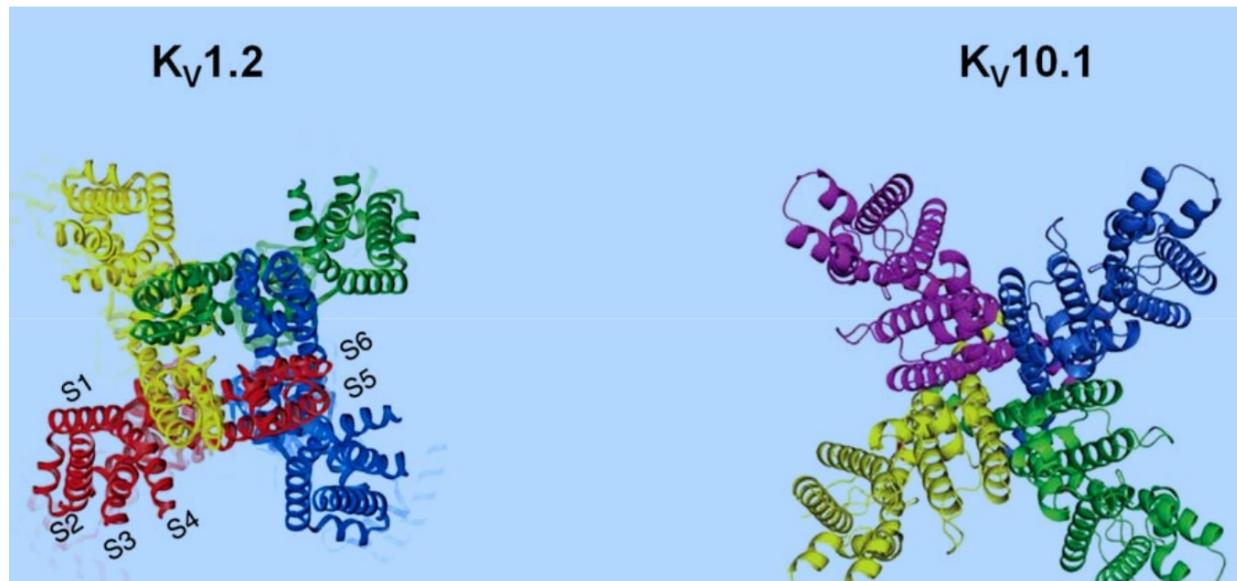
Orientation plus verticale de VSD et
En particulier des hélices S3 et S4



Le couplage entre le senseur du potentiel et la porte d'activation



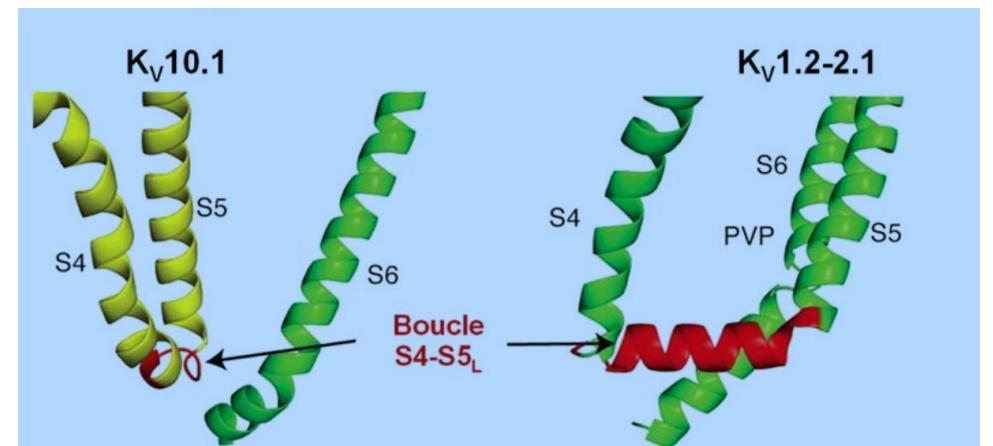
La structure en cryo-electromicroscopie (Cryo-EM) de Kv 10.1



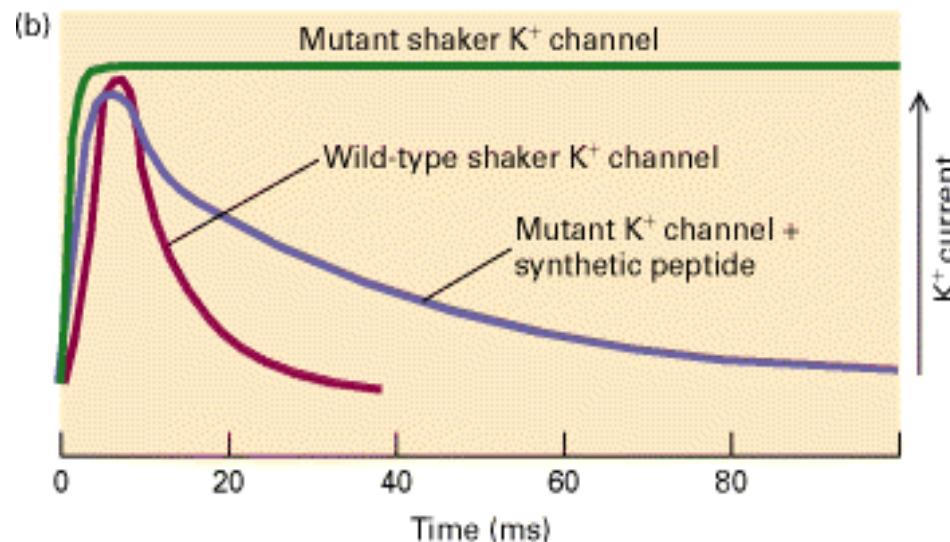
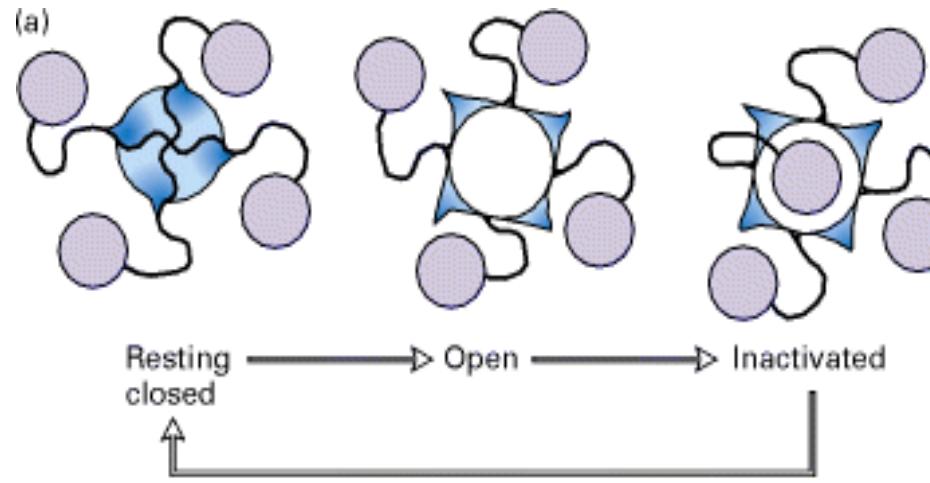
Whicher et Mac Kinnon nature 2016

Canal EAG neuronal

Proposition d'un autre modèle de type ligand /récepteur pour le couplage Entre senseur et porte d'activation pour les Kv 10.1



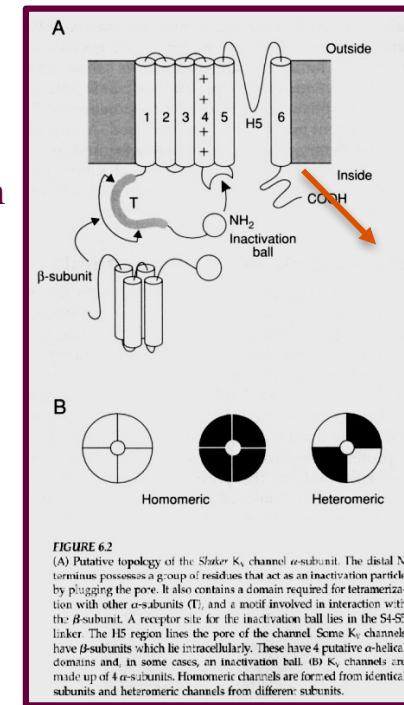
Le mécanisme moléculaire de l'inactivation des canaux K⁺ voltage dépendant



Zagotta et al Science 1990

Le mécanisme ball and chain
Implication de la partie N-terminale de la protéine

Inactivation de type N



Inactivation de type C

Une autre mécanisme existe qui implique une région très conservée dans l'extrémité du S6

K2 p

Mammalian K⁺ channels

75 genes

Ca²⁺ dependent

Kca

SK3
SK2
SK1
SK4

eag2
eag

erg3
erg2
erg

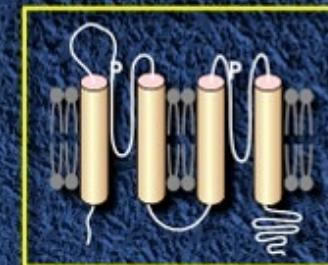
elk 1
elk 2

KCNQ2
KCNQ5
KCNQ3
KCNQ1

KCNQ4

TASK3
TASK1
THIK2
THIK1
KT3.3
TALK2
TALK1
TREK1
TRAAK
TREK2
KCNK7
TWIK1
TWIK2

background
2 P- domain
channels



Inward rectifiers

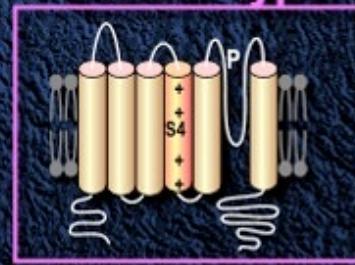
Kir
x 4

Kir7.1
Kir1.1
Kir1.2
Kir1.3
Kir5.1
Kir2.4
Kir2.3
Kir2.1
Kir2.2
Kir3.1
Kir3.4
Kir3.2
Kir3.3
Kir6.1
Kir6.2

G - protein coupled
ATP dependent

voltage - dependent
Shaker type

x 4

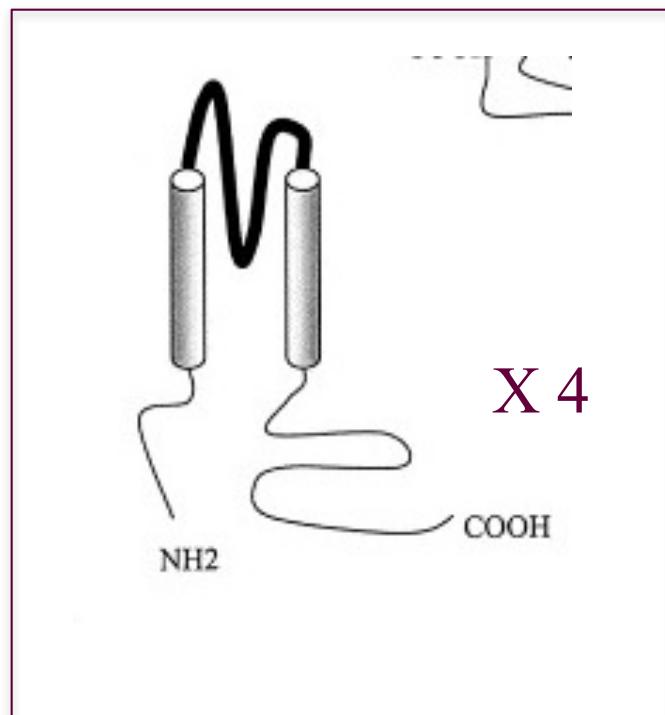


Kv6.1
hKv6.3
hKv6.2
Kv4.1
Kv4.2
Kv4.3

Kv9.3
Kv9.1
Kv9.2
Kv10.1
Kv11.1
IK8
Kv8.1
Kv2.1
Kv2.2

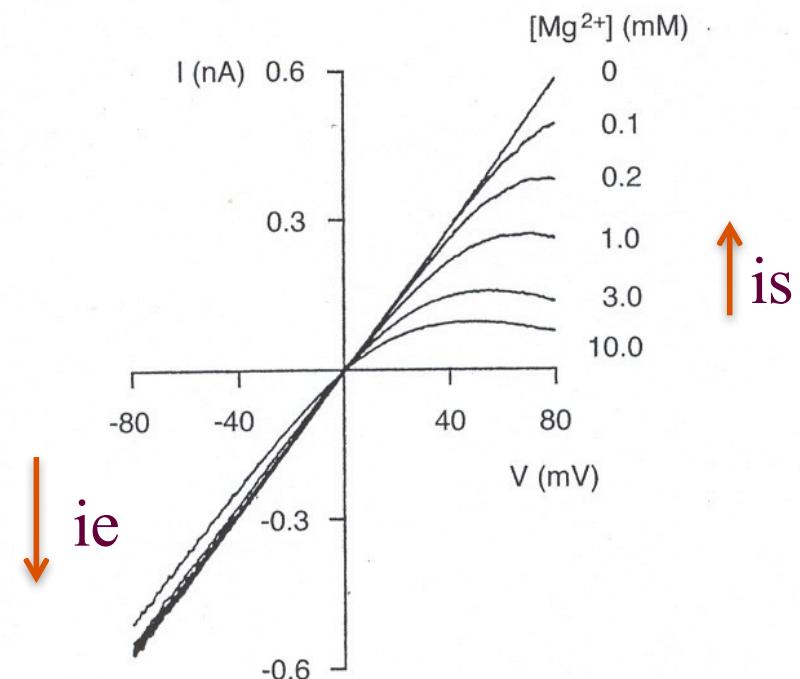
KCNA10
Kv1.7
Kv1.4
Kv1.1
Kv1.6
Kv1.2
Kv1.3
Kv1.5
Kv3.4
Kv3.2
Kv3.3
Kv3.1

Les canaux potassiques Kir pour inward rectifyer



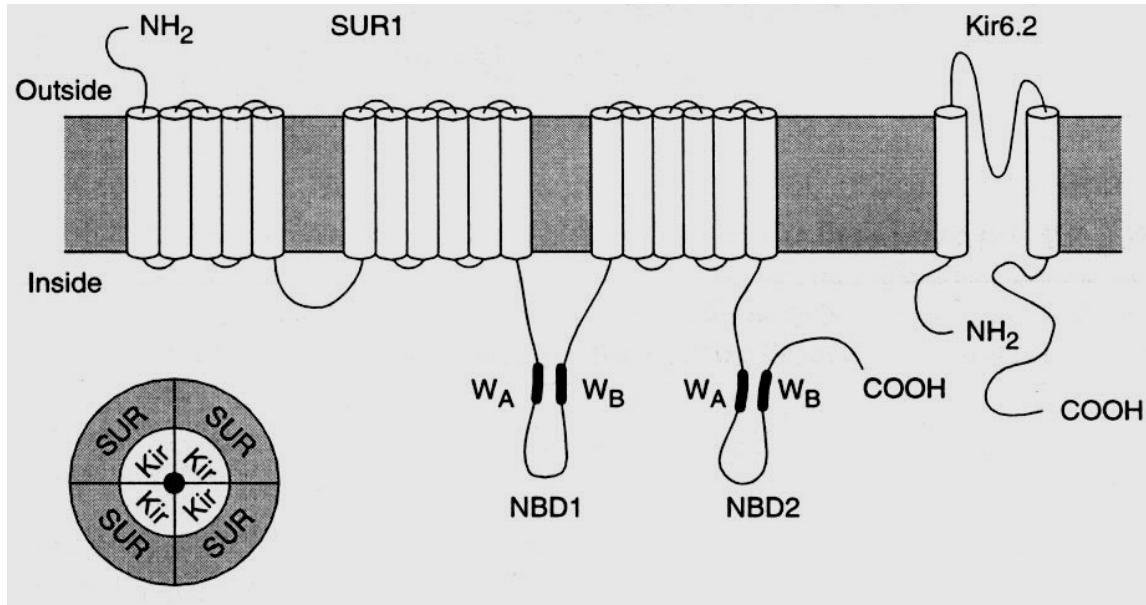
Impliqué dans le maintien
du potentiel de repos
des neurones et des cellules cardiaques

Blocage par le magnésium et
rectification entrante des canaux Kir



Enregistrement en milieux symétriques
100 mM KCl, en présence de concentrations
variables de magnésium intracellulaire

Les canaux potassiques ATP dépendant

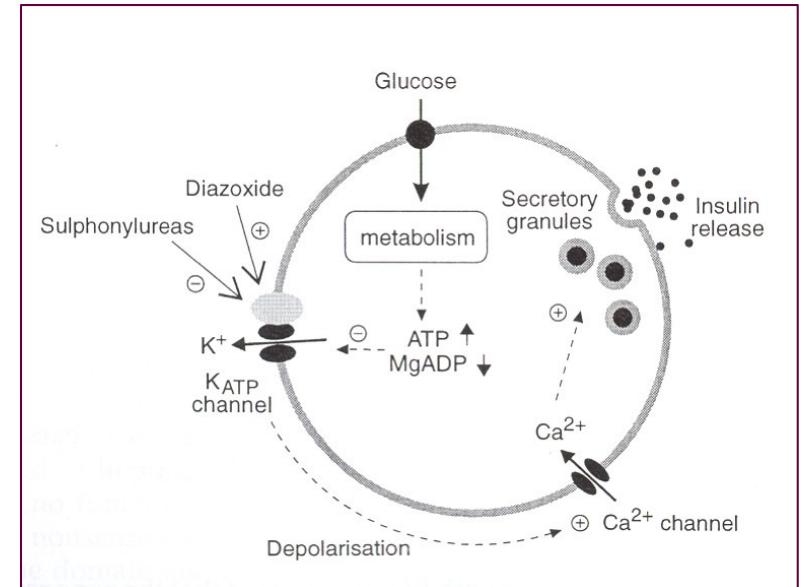


K_{ATP} CHANNELS ARE FORMED FROM TWO DIFFERENT TYPES OF SUBUNITS

The K_{ATP} channel is an octameric complex of 4 pore-forming Kir6.2 subunits and 4 regulatory sulphonylurea receptor subunits. Hydropathy analysis suggests that Kir6.2 conforms to the usual transmembrane topology of Kir channels. SUR1 contains multiple transmembrane domains and two cytosolic nucleotide binding domains (NBDs), each of which contains a Walker A (W_A) and a Walker B (W_B) motif. These motifs are involved in the activation of the K_{ATP} channel by MgADP.

L'association d'un Kir et d'une sous unité SUR homologue de transporteurs de type ABC

glibenclamide



Un acteur essentiel dans la sécrétion d'insuline

Fonction

K2 p

Mammalian K⁺ channels

75 genes

Ca²⁺ dependent

Kca

SK3
SK2
SK1
SK4

eag2
eag

erg3
erg2

erg
elk 1
elk 2

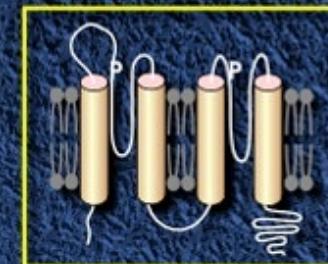
KCNQ2
KCNQ5

KCNQ3
KCNQ1

KCNQ4

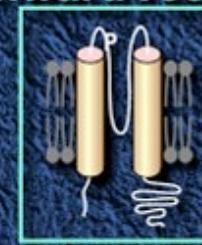
TASK3
TASK1
THIK2
THIK1
KT3.3
TALK2
TALK1
TREK1
TRAAK
TREK2
KCNK7
TWIK1
TWIK2

background
2 P- domain
channels



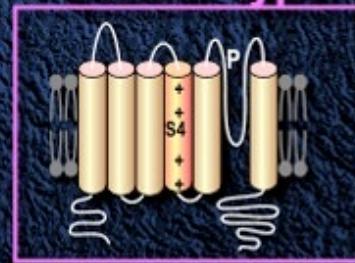
Inward rectifiers

Kir7.1
Kir1.1
Kir1.2
Kir1.3
Kir5.1
Kir2.4
Kir2.3
Kir2.1
Kir2.2
Kir3.1
Kir3.4
Kir3.2
Kir3.3
Kir6.1
Kir6.2

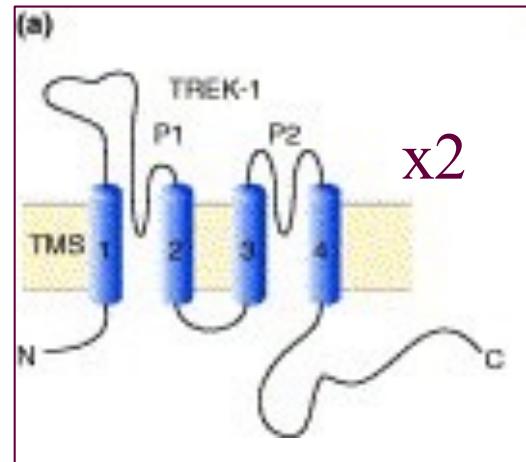


G - protein coupled
ATP dependent

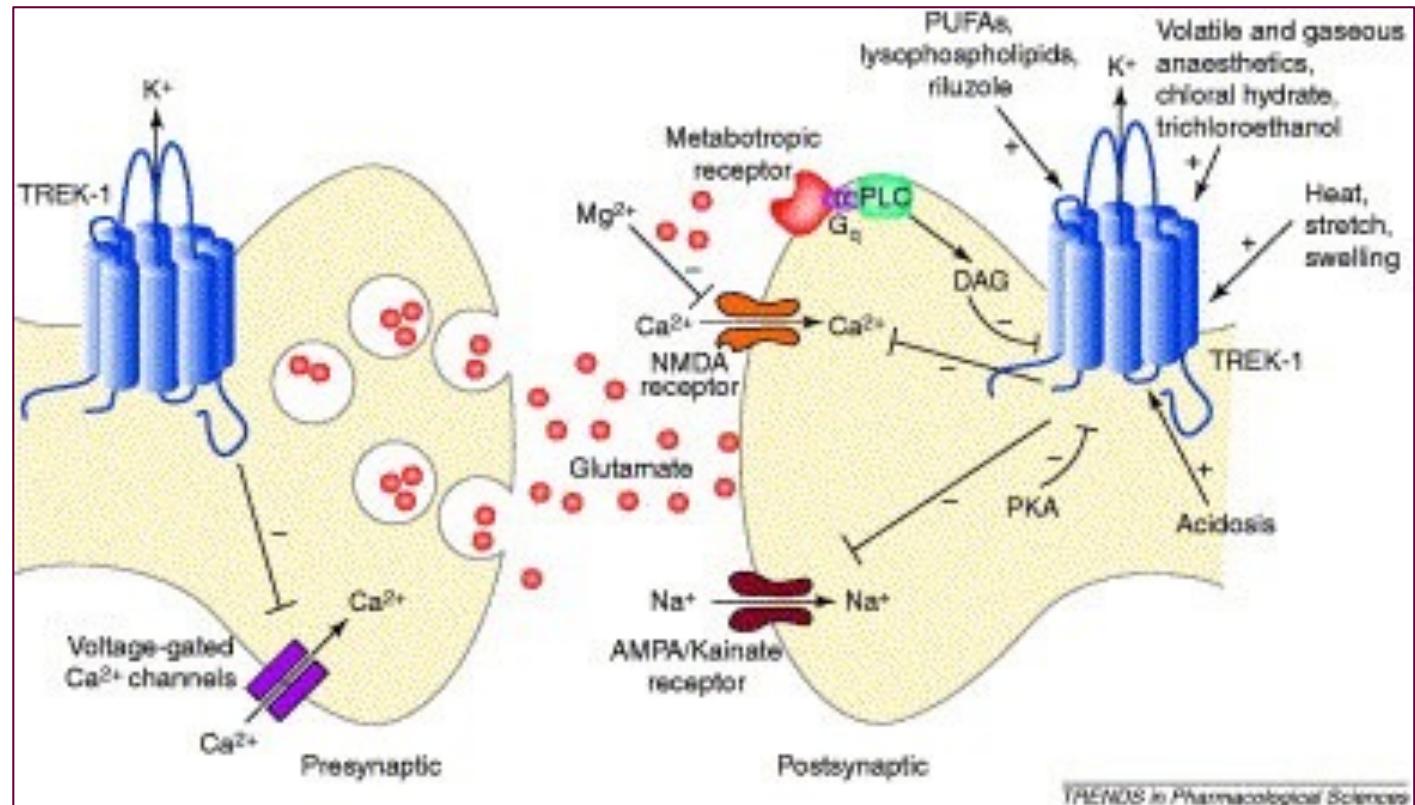
voltage - dependent
Shaker type



Un canal potassique à deux pores: le canal TREK 1 présent dans le système nerveux



Rôles putatifs de TREK-1. Franck et Honoré. 2005. TIPS



Rôles:

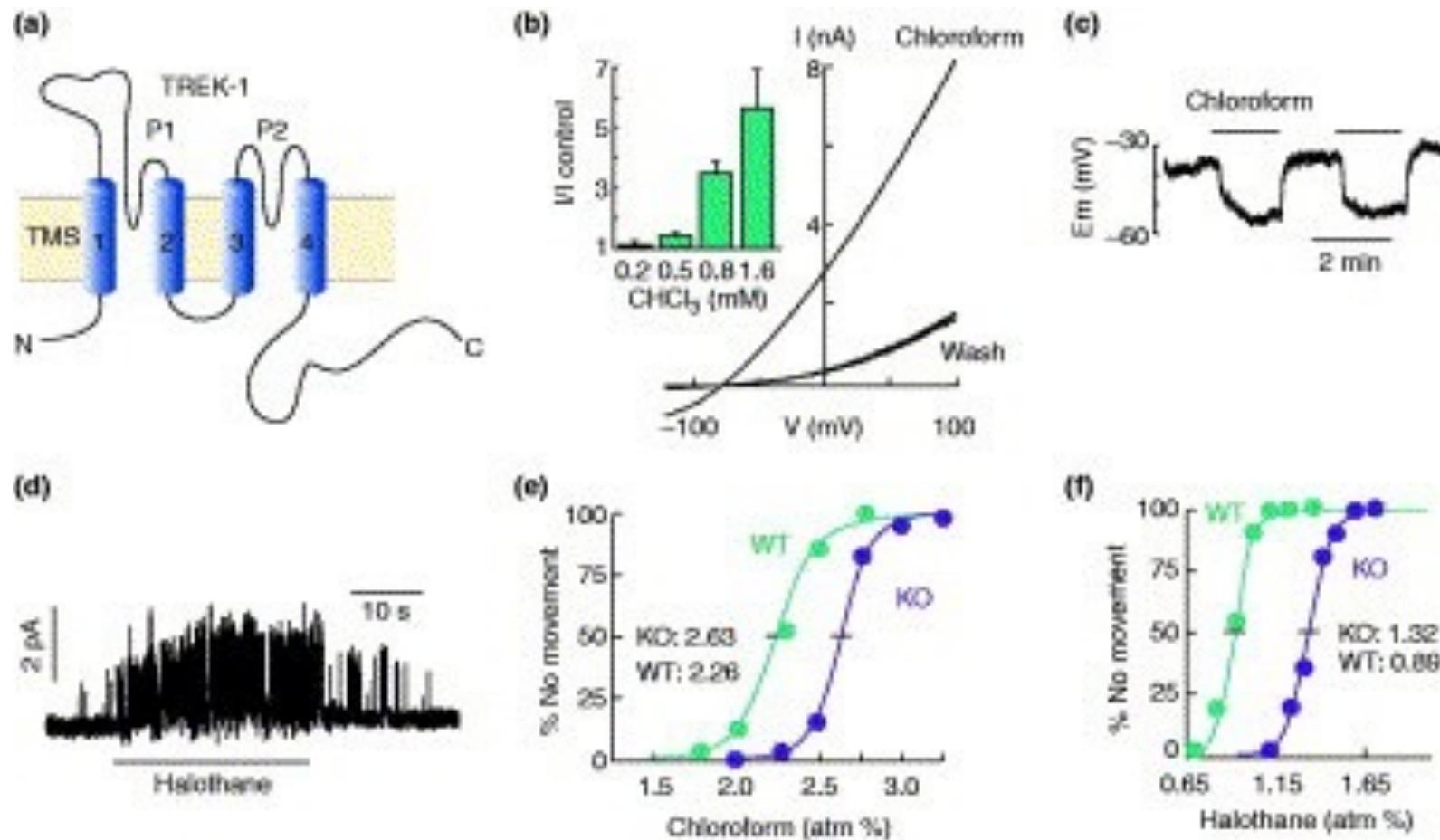
Douleur

Régulation de l'humeur

Thermorégulation

Le canal TREK est le premier canal mécanosensible eucaryote identifié au plan moléculaire

Le canal potassique TREK 1: une cible des anesthésiques généraux volatils



a-topologie. b- activation par le chloroforme.c-effet du chloroforme en courant imposé. d- activation en canal unitaire. c-effet des anesthésiques sur le degré d'endormissement des souris mutantes et sauvages.

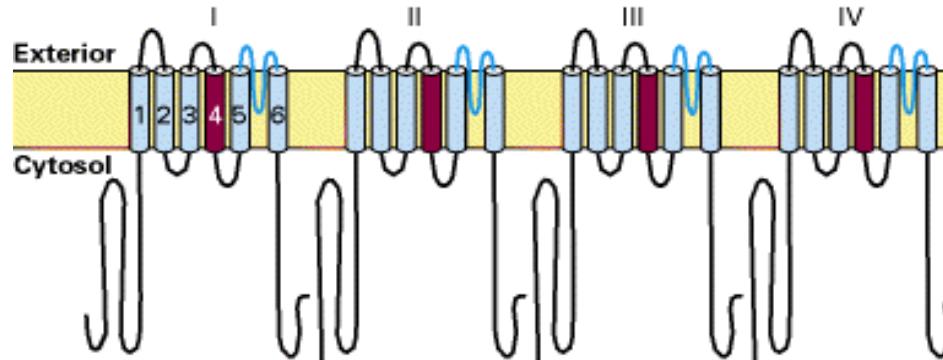
Franck and Honore. 2005. TIPS

Une cible du prozac (inhibiteur) aussi !

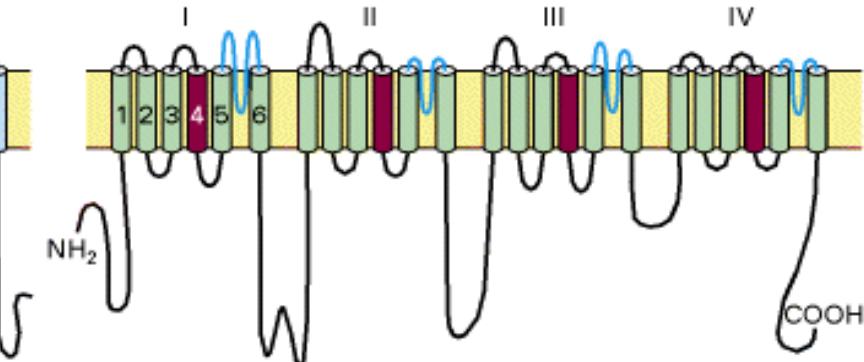
3 La famille des canaux potentiel dépendant monomérique

Les canaux potentiel dépendant sodiques et calciques ont une structure semblable aux KV

(a) Voltage-gated K⁺ channel protein (tetramer)



(c) Voltage-gated Na⁺ channel protein (monomer)



Séquence du filtre P DEKA Nav 1, Nav 2

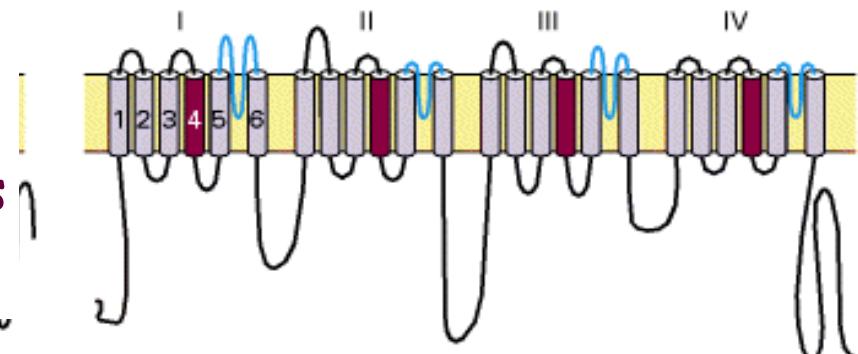
(b) Cyc

Des structures monomériques
mais avec quatre domaines
équivalents aux quatre sous unités
constitutives des canaux
potassiques

Binding site for
cAMP or cGMP

Sous unités alpa

(d) Voltage-gated Ca²⁺ channel protein (monomer)



Séquence du filtre EEEE

Cav 1, Cav 2
université
PARIS-SACLAY

Les canaux sodiques potentiel dépendant

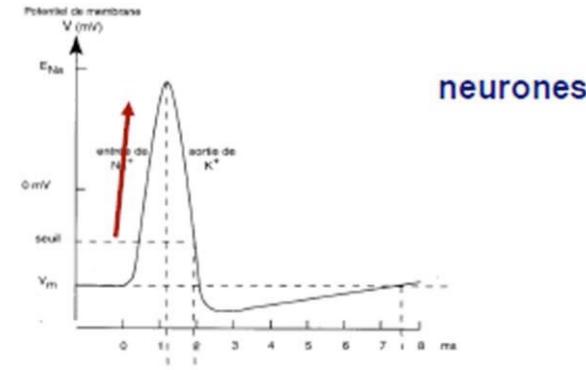
- Localisation: membrane plasmique

- Rôle: initiation et propagation du PA (phase de dépolarisation)

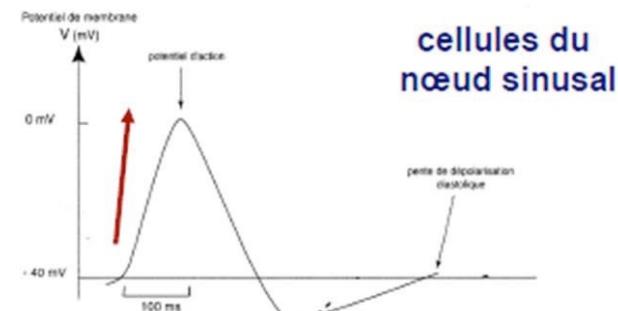
- Nomenclature:

principal ion transporté: sodium Na^+

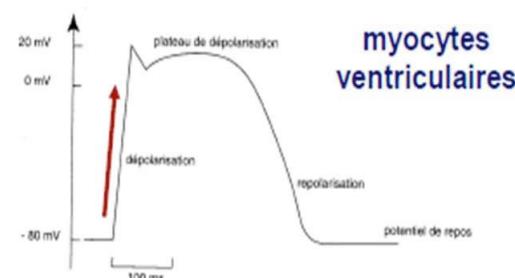
Na_v
principal régulateur physiologique du canal: voltage v (en indice)



neurones



cellules du nœud sinusal



myocytes ventriculaires

Figure 2.10 Potentiel d'action cardiaque à plateau calcique.

Les canaux sodiques potentiel dépendant mammifères

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: $\text{Na}_v1.4$

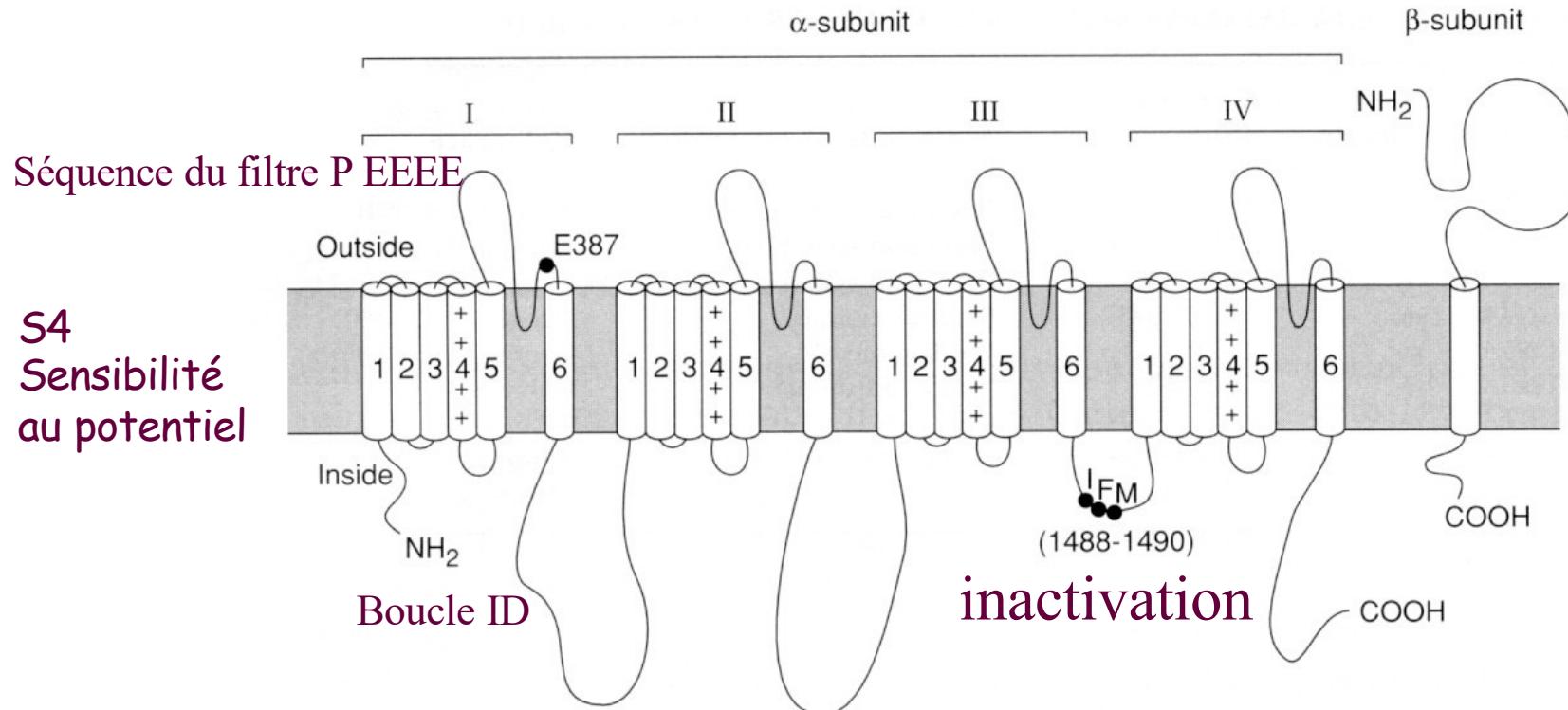
coeur: $\text{Na}_v1.5$

neurones périphériques: $\text{Na}_v1.1, \text{Na}_v1.3, \text{Na}_v1.6, \text{Na}_v1.7$,

Mutations

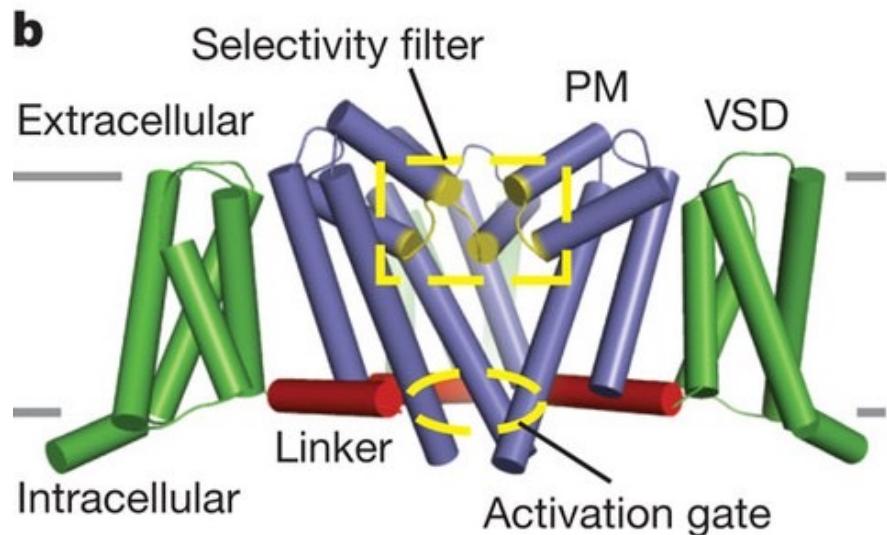
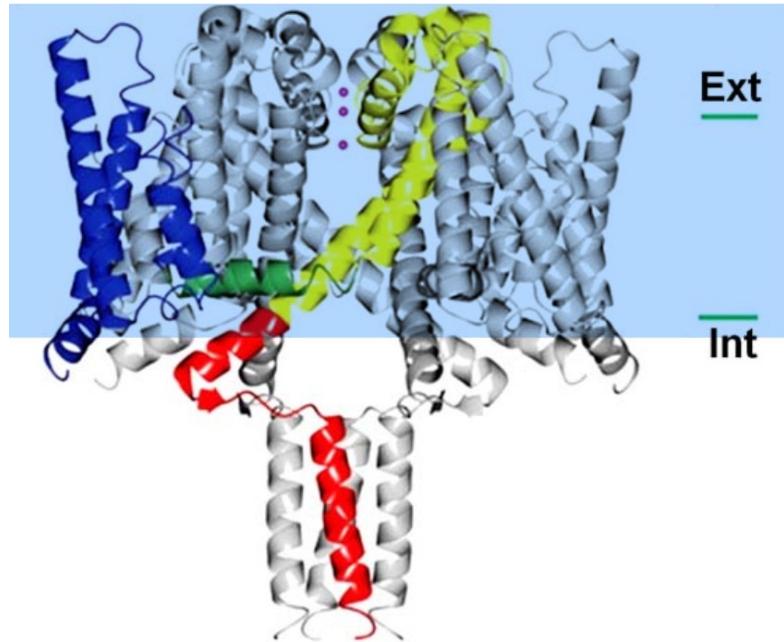
maladies génétiques affectant les muscles striés squelettiques (myopathies), cardiaques (troubles du rythme) ou les neurones (certaines formes d'épilepsie)

Relation structure/fonction des canaux Nav



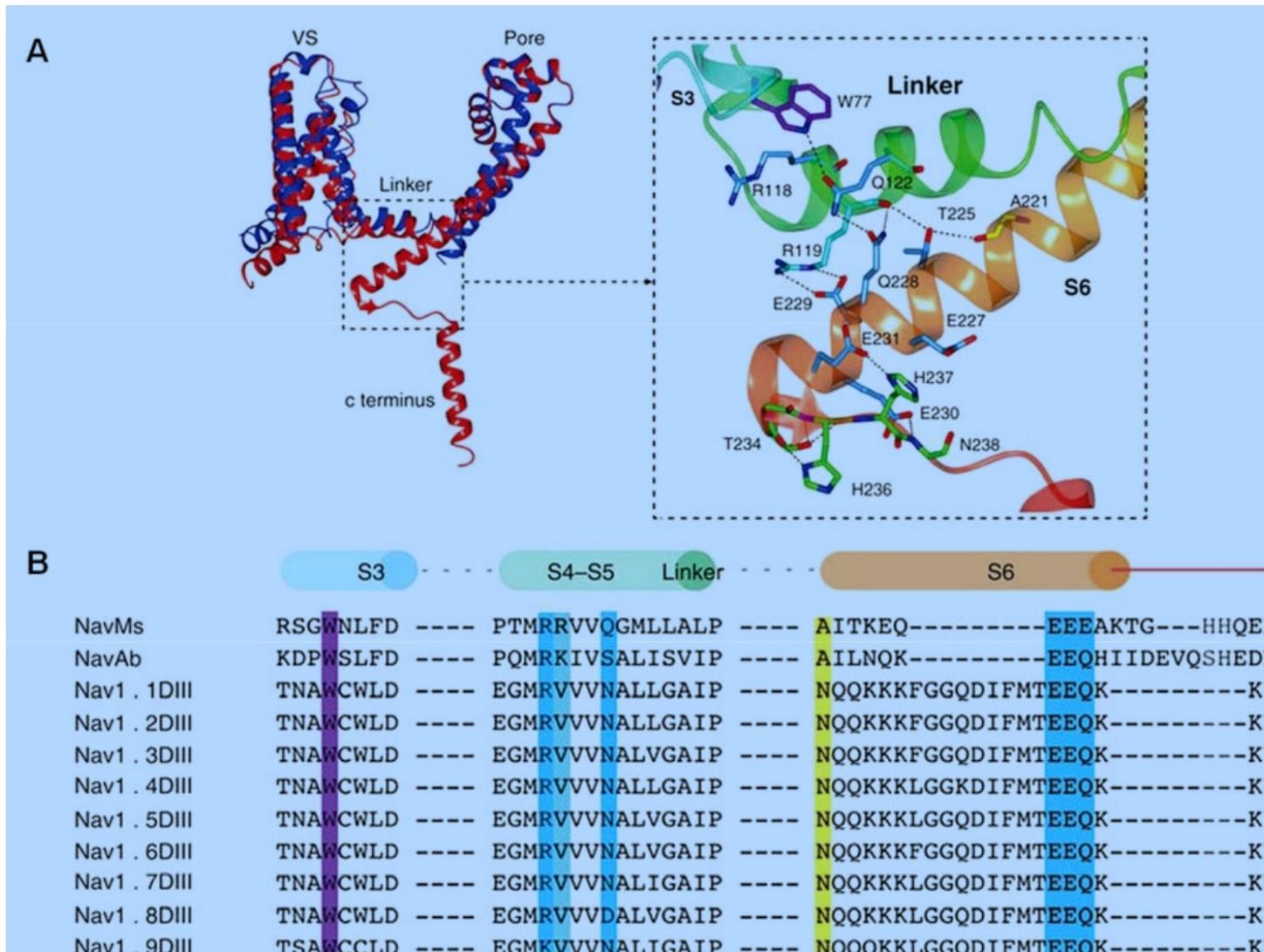
Structures cristallographiques de deux canaux sodique potentiel dépendant Nav bactériens

Nav Ab Archobacter
(Payandeh et al nature 2011)
Structure à l'état fermé
Avec domaine VSD activé
Passage du sodium sous forme hydratée



Nav Ms magnetococcus marinus;
(Sula et al, nature 2017)

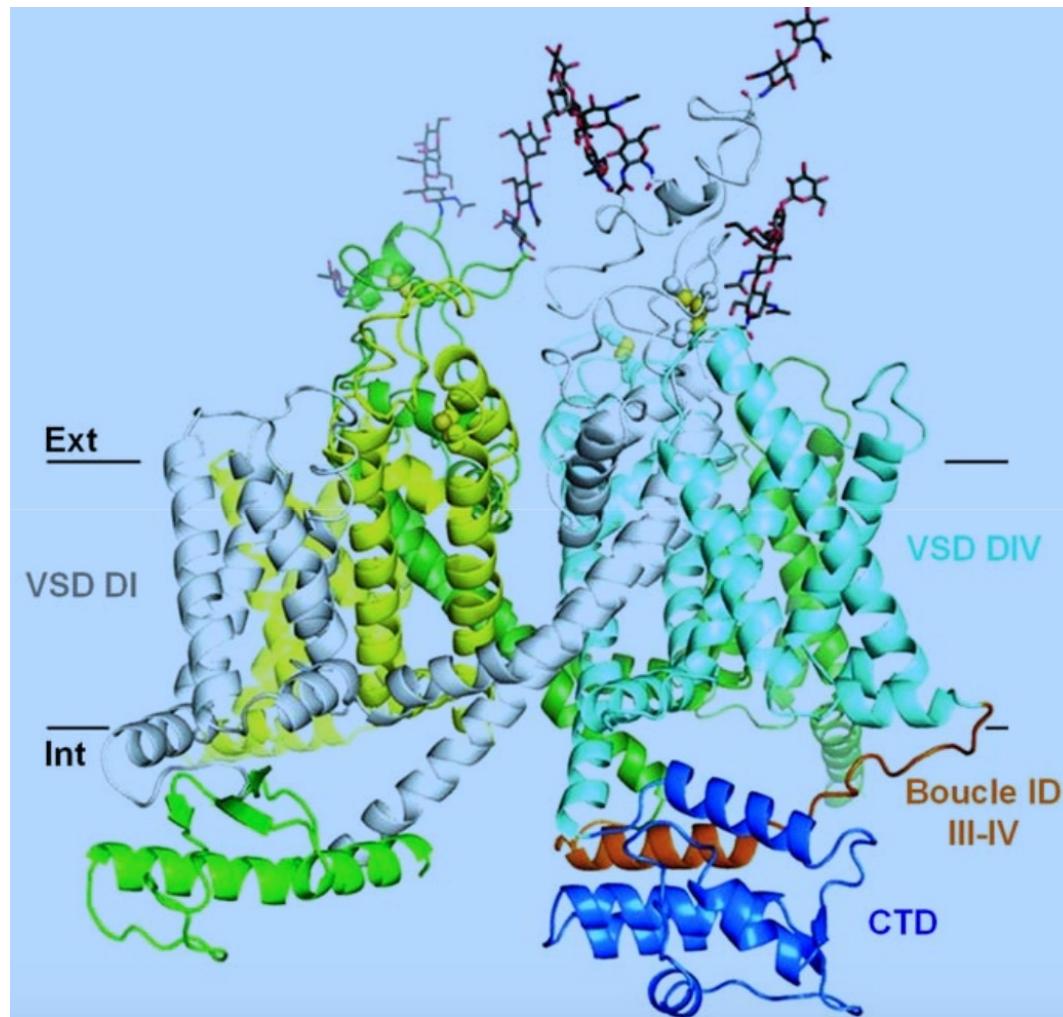
La même interaction entre S5-S6 L et S6 est observée dans les canaux sodiques potentiel dépendant Nav bactériens



Sula et al 2017

En accord avec le modèle levier mécanique pour le couplage entre le domaine VSD et le PGD

Première Structure d'un canal Nav eucaryote (cafard) état fermé

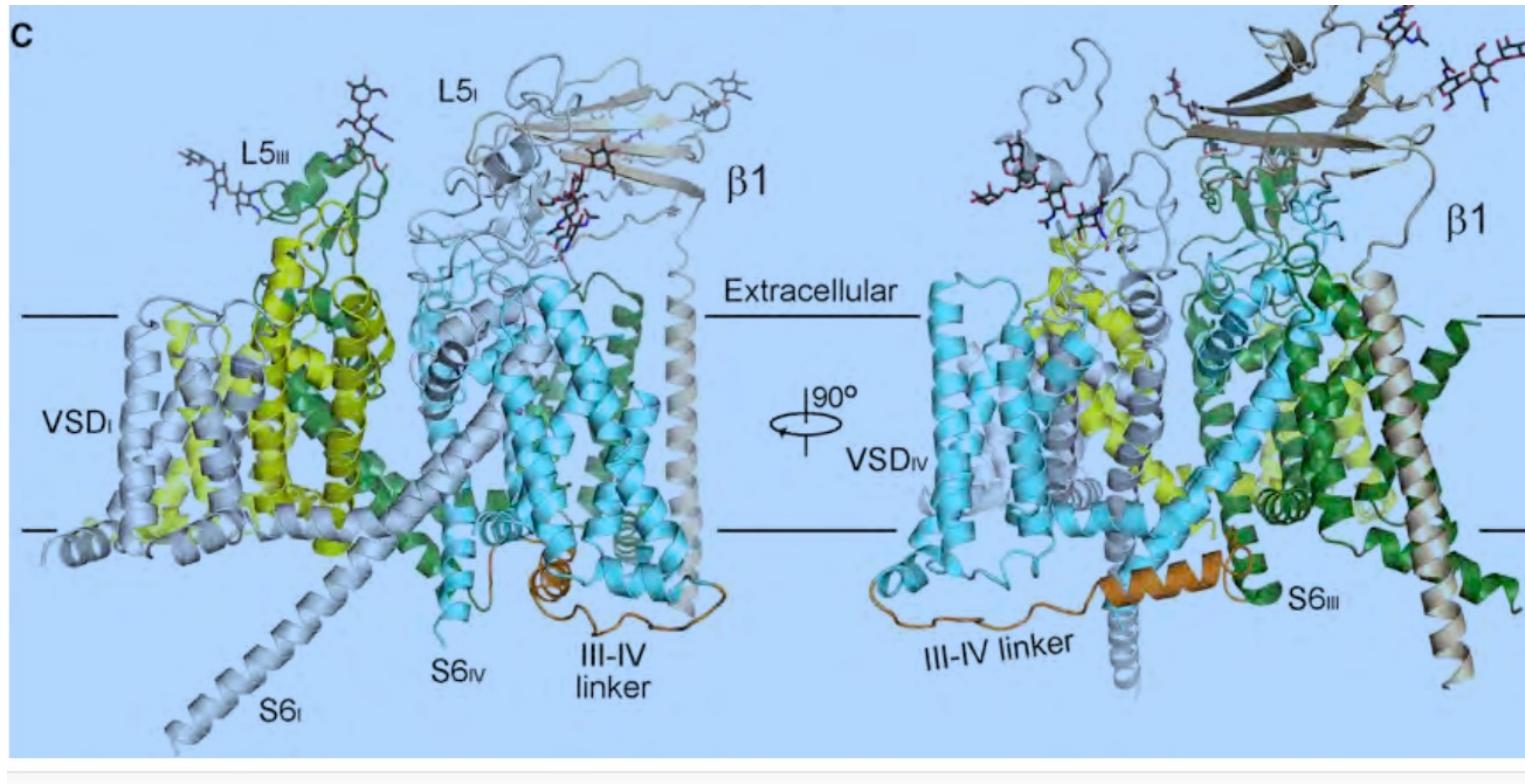


en Cryo-EM

Shen et al 2017
Science 2017

Similitude structurale avec les Nav bactériens
Compatible avec le modèle du levier mécanique

La structure du Nav 1.4 dernièrement déterminée le EeNav1.4 de l'anguille électrique (muscle squelettique)



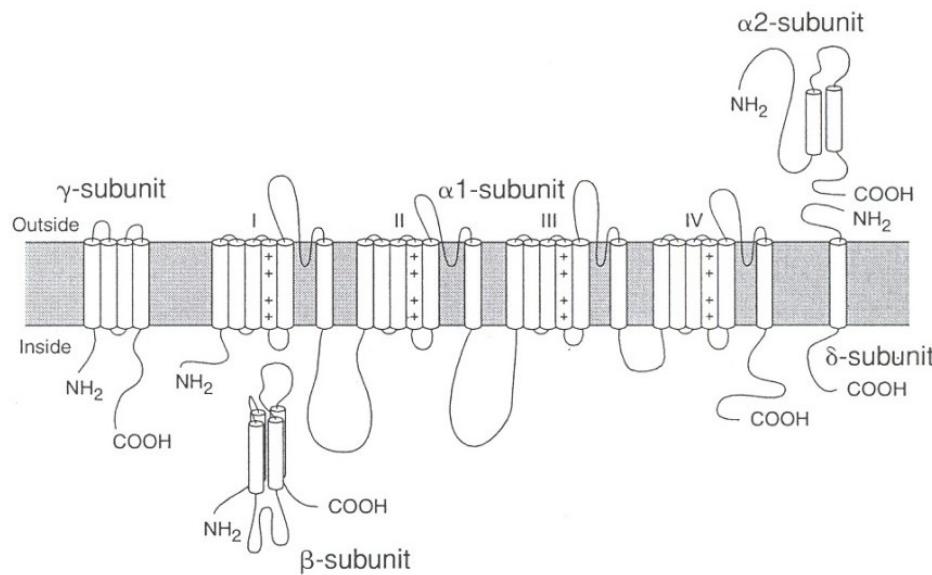
en Cryo-EM

État ouvert/senseur activé

Yan et al, juillet 2017 Cell

- Confirmation mécanisme du filtre
- Mécanisme de Gating
- Couplage entre VSD et PGD de type électromécanique
- Inactivation de type ligand/recepteur entre Motif IFM de la 3 ème boucle interne

Les canaux calciques potentiels dépendants



complexe pentamérique

- 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

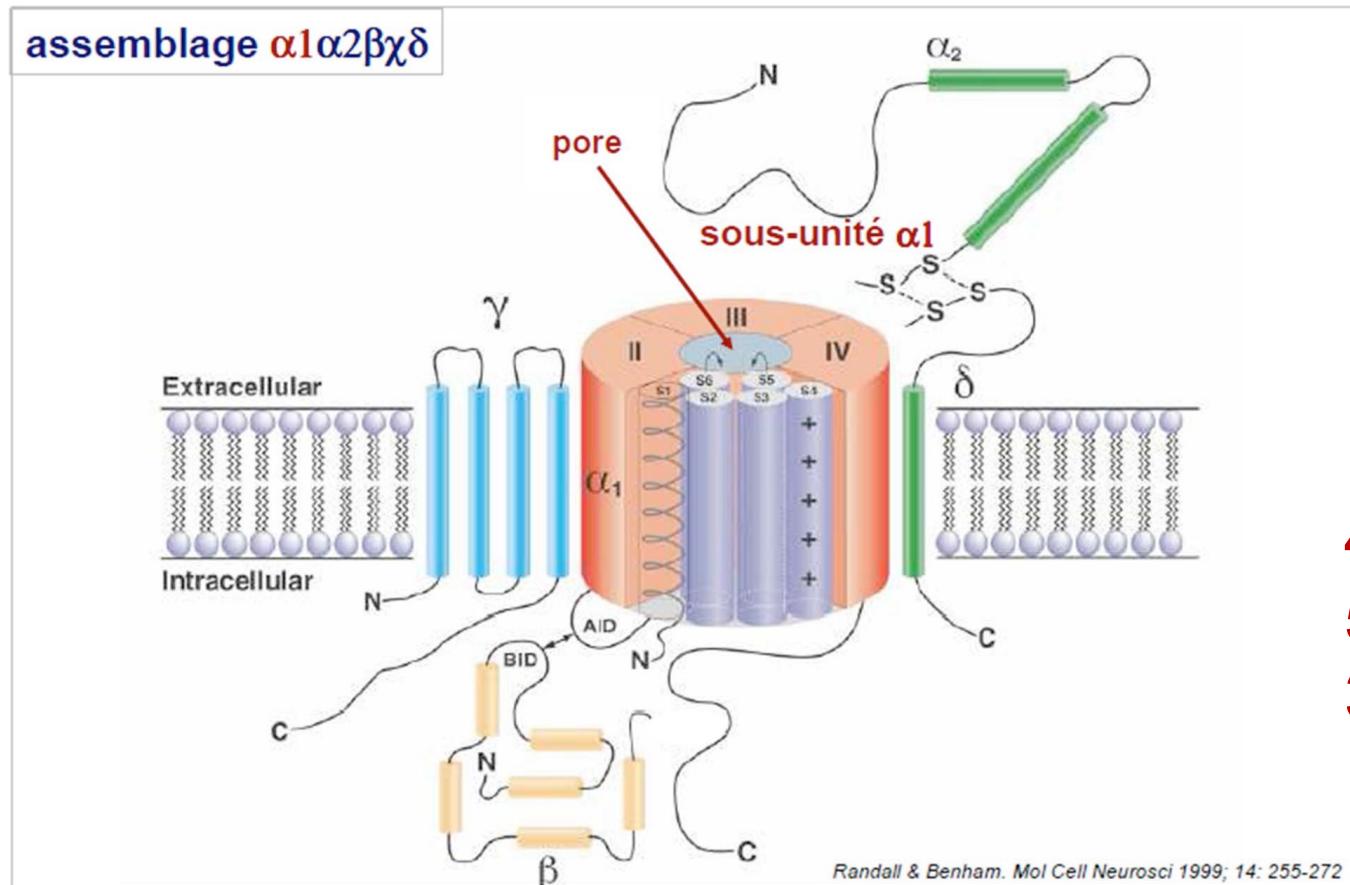
- Nomenclature:

Ca_v

principal ion transporté: calcium Ca^{2+}

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

Un complexe pentamérique



10 a1
4
5 y
3 a2-8

Une nomenclature fonctionnelle des canaux calciques

Plusieurs types de canaux calciques dépendant du potentiel

- Canaux dihydropyridine sensibles dits « de type L »

À seuil d'activation élevé

Faible inactivation (lente)

-couplage excitation / contraction musculaire

- sécrétion hormonale

- PA cardiaque ventriculaire

- Canaux dihydropyridine insensibles

de type T, N, R, P/Q (omégaconotoxine)

À seuil d'activation faible

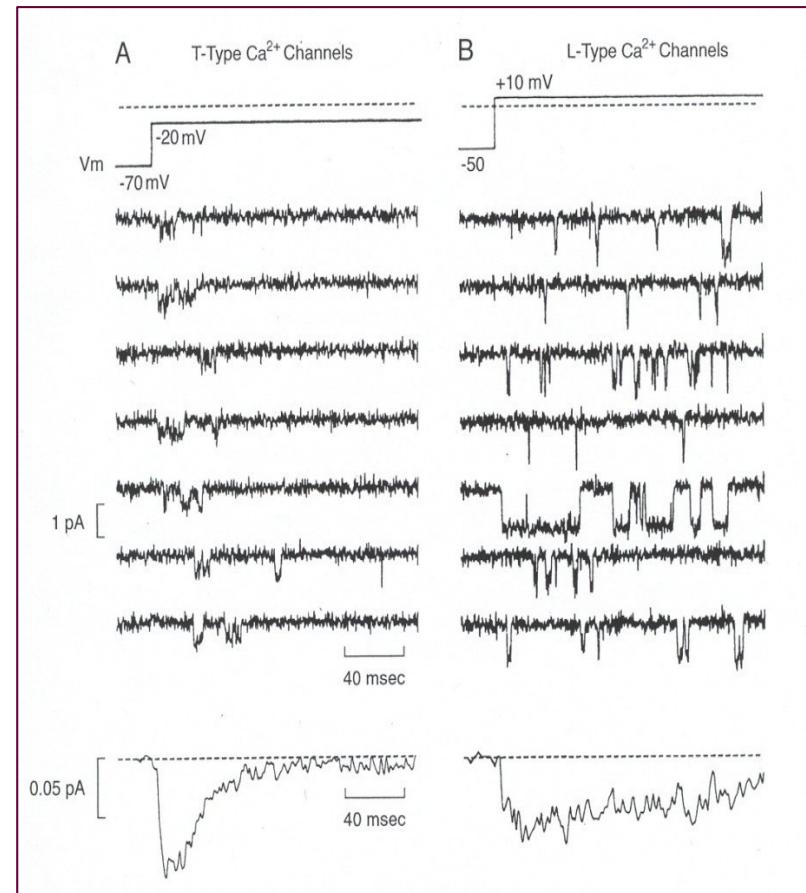
Forte inactivation

-sécrétion neuronale

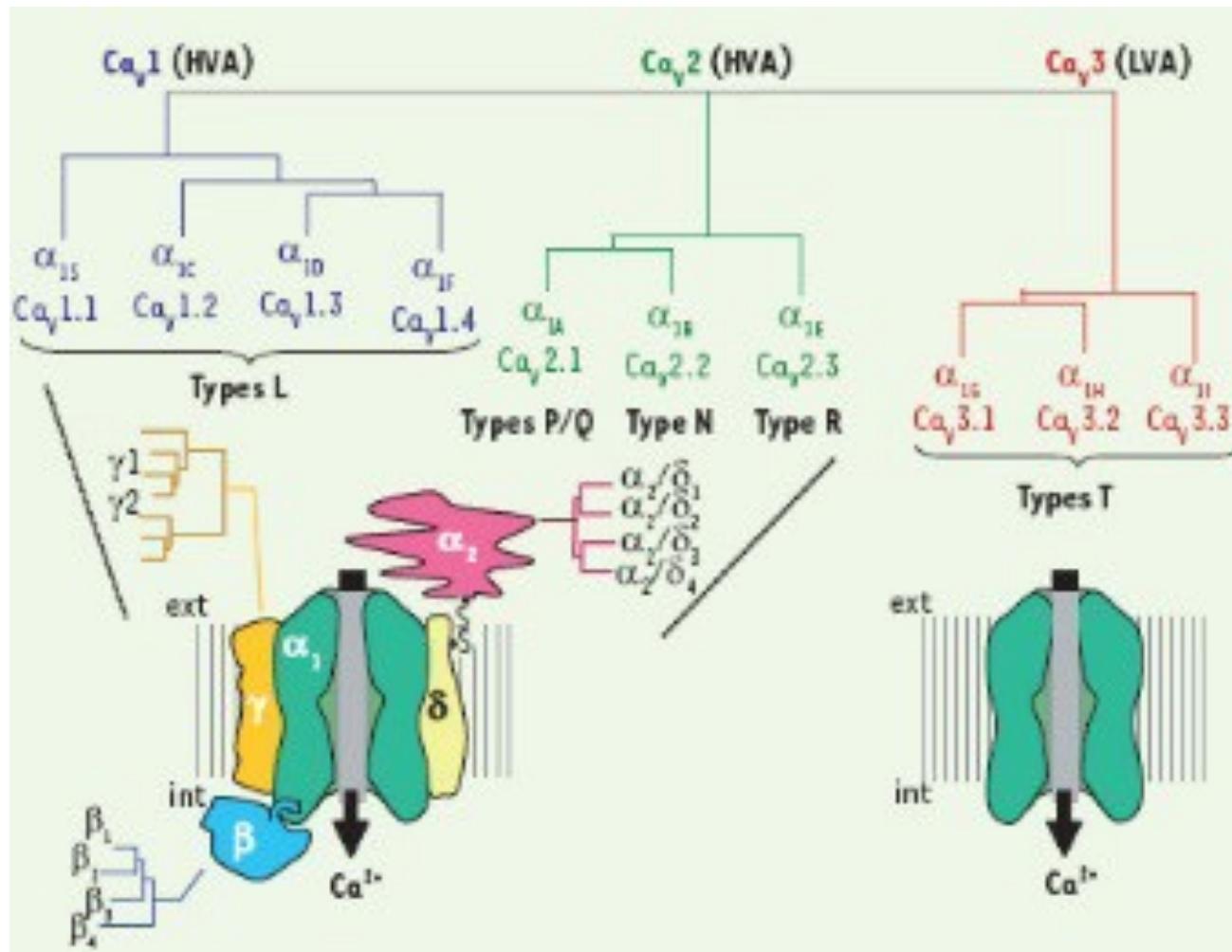
- PA pacemaker

Dihydropyridine antagoniste

LVA HVA



Les différents canaux calciques dépendant du potentiel Cav



4) Les canaux potentiels dépendants chlorures

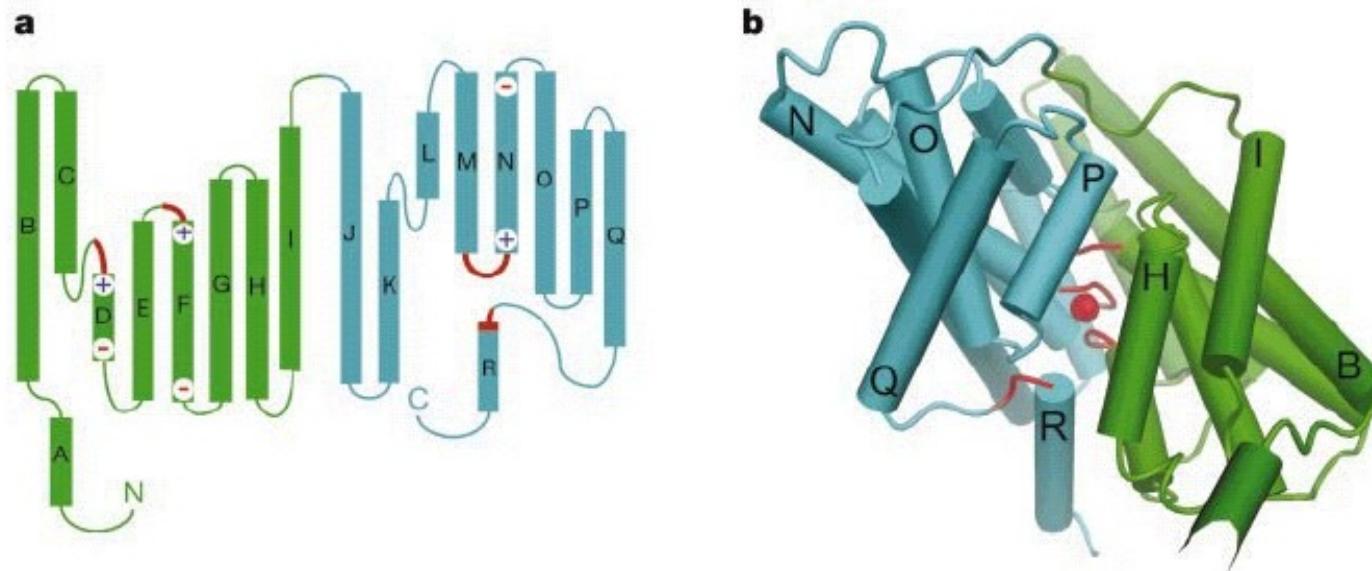
Les canaux chlorures dépendant du potentiel

La structure d'un canal chlorure de type CIC bactérien

Le canal est un dimère. Chaque monomère constitue un canal.

Chaque monomère possède une symétrie interne.

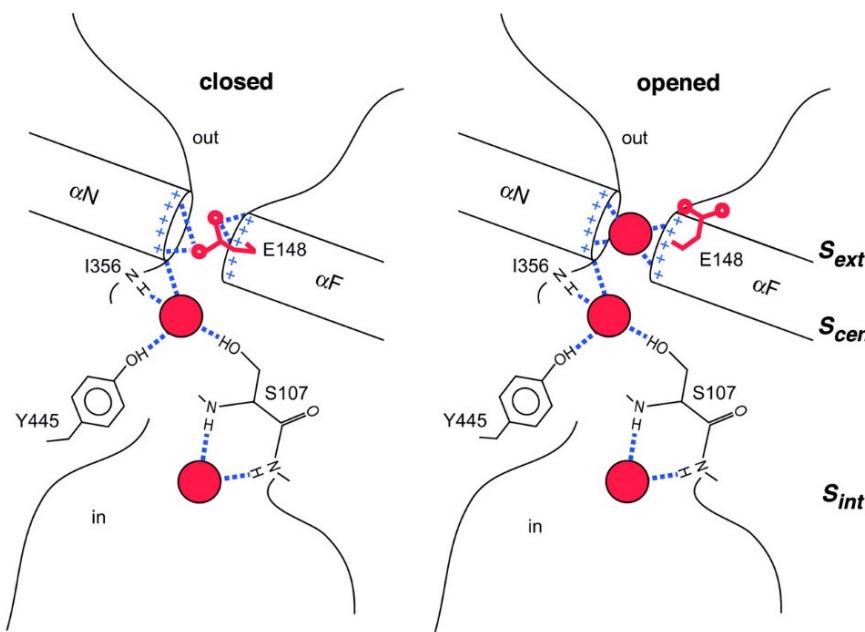
Dutzler et al. *Nature*, 2002.



Structure du monomère

L'importance des glutamates dans la famille de canaux ioniques chlorures

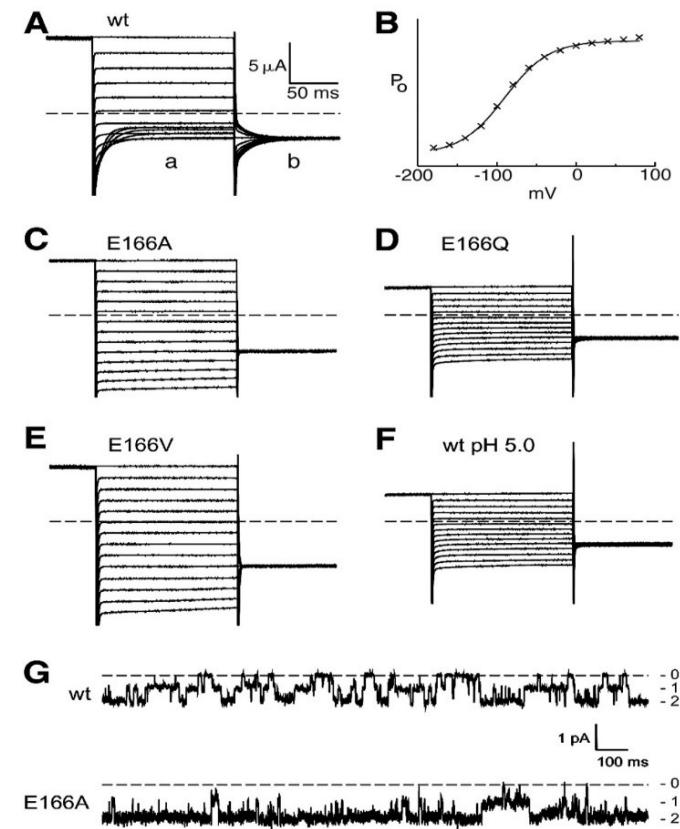
La structure à haute résolution du ClC bactérien révèle l'importance du glutamate 148 dans le mécanisme de conduction et de fermeture/ouverture
Dutzler et al. *Science*, 2003.



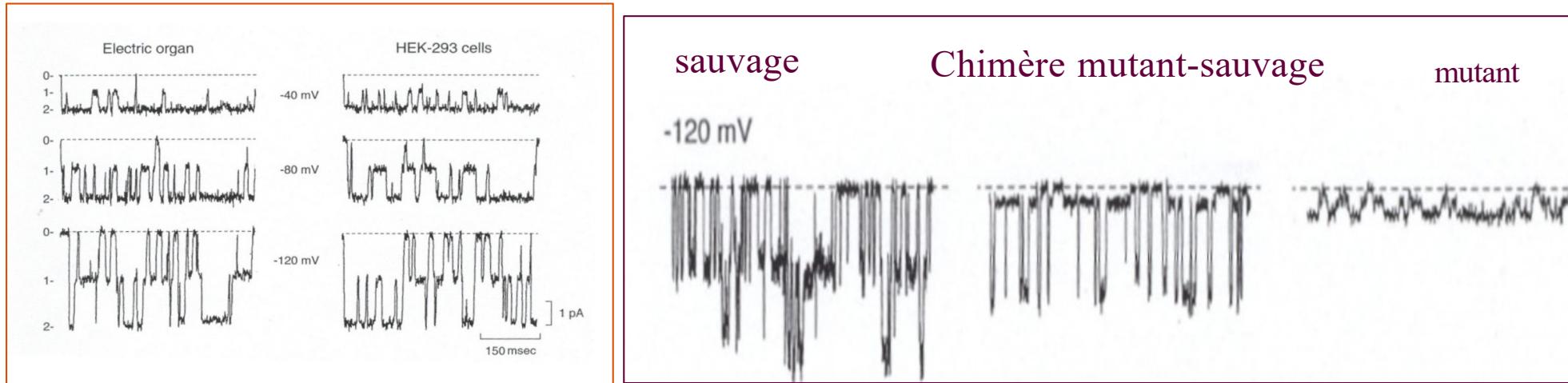
C'est en fait un transporteur: antiport H⁺/chlorure

La présence d'un glutamate détermine le passage des deux formes
Antiport/canal

Analyse de la voltage-dépendance du canal ClC-0 (torpille) et d'un mutant du glutamate 166



La structure dimérique des Canaux chlorures: mise en évidence électrophysiologique



Canaux de type CIC-0 de la torpille

