

*Modifications de la morphologie des globules rouges dues à l'osmose*

C H A P I T R E **4** Q U A T R E

## MOUVEMENT DES MOLÉCULES À TRAVERS LES MEMBRANES

### Diffusion

*Amplitude et direction  
de la diffusion*

*Vitesse de diffusion versus distance*

*Diffusion à travers  
des membranes*

### Systèmes de transport médié

*Diffusion facilitée*

*Transport actif*

### Osmose

*Osmolarité extracellulaire  
et volume cellulaire*

### Endocytose et exocytose

*Endocytose*

*Exocytose*

*Transport épithélial*

Comme nous l'avons vu, le contenu d'une cellule est séparé du liquide extracellulaire environnant par une fine couche de lipides et de protéines, la membrane plasmique. De plus, les membranes des mitochondries, du réticulum endoplasmique, des lysosomes, de l'appareil de Golgi et du noyau divisent le liquide intracellulaire en plusieurs compartiments entourés d'une membrane. Les mouvements des molécules et ions, à la fois entre les différentes organelles et le cytosol et entre le cytosol et le liquide extracellulaire, dépendent des propriétés de

## DIFFUSION

Les molécules de toute substance, qu'elle soit solide, liquide ou gazeuse, sont en mouvement permanent (vibration) et plus la substance est chaude, plus rapide est le déplacement de ses molécules. La vitesse moyenne de ce « déplacement thermique » dépend également de la masse de la molécule. À la température corporelle, une molécule d'eau se déplace à près de 2 500 km/h, et une molécule de glucose, 10 fois plus lourde, à près de 850 km/h. En solution, des molécules qui bougent si rapidement ne peuvent se déplacer très loin avant d'entrer en collision avec d'autres molécules. Elles rebondissent les unes sur les autres à la manière d'une balle en caoutchouc, avec des millions de collisions par seconde. Chaque collision dévie le déplacement de la molécule et la trajectoire d'une molécule donnée est imprévisible. À tout instant, une molécule pouvant se déplacer dans n'importe quelle direction, on parle de mouvement « aléatoire », c'est-à-dire qu'il n'y a pas de direction préférentielle au mouvement.

Le mouvement thermique aléatoire des molécules dans un liquide ou un gaz finira par les distribuer uniformément dans l'enceinte qui les contient. Ainsi, si on démarre avec une solution où le soluté est plus concentré dans une région par rapport à une autre (Fig. 4-1a), le mouvement thermique aléatoire va redistribuer le soluté de la région à forte concentration vers la région à faible concentration, jusqu'à obtenir une égalité dans toute la solution (Fig. 4-1b). Ce déplacement des molécules d'un endroit à un autre par leur simple mouvement thermique aléatoire est appelé **diffusion**.

De nombreux processus des organismes vivants font intervenir la diffusion. Par exemple, l'oxygène, les nutriments et d'autres molécules entrent et sortent des plus petits vaisseaux sanguins (capillaires) par diffusion et le déplacement de nombreuses substances à travers les membranes plasmiques et les membranes des organelles utilise ce mécanisme.

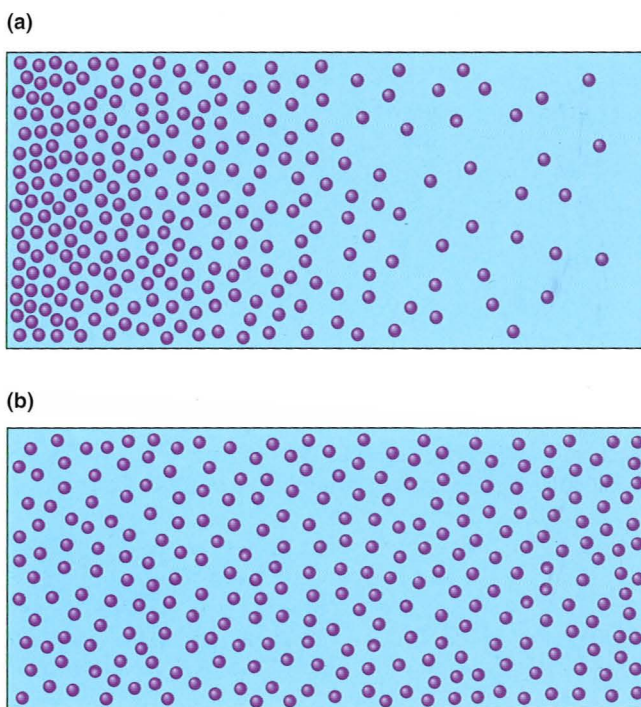
### Amplitude et direction de la diffusion

La diffusion de glucose entre deux compartiments de volume égal et séparés par une membrane perméable est illustrée dans la Figure 4-2. Initialement, la concentration de glucose dans le compartiment 1 est de 20 mmol/L, et nulle dans le compartiment 2. Le mouvement aléatoire des molécules de glucose dans le compartiment 1 en fait pas-

ces membranes. Différentes substances peuvent traverser les membranes à des vitesses extrêmement variables qui sont parfois contrôlées (augmentées ou diminuées) par divers signaux. Ce chapitre aborde les fonctions de transport des membranes, et surtout de la membrane plasmique. Les substances peuvent traverser la membrane par plusieurs mécanismes et nous commencerons notre exposé par la description du processus physique appelé diffusion.

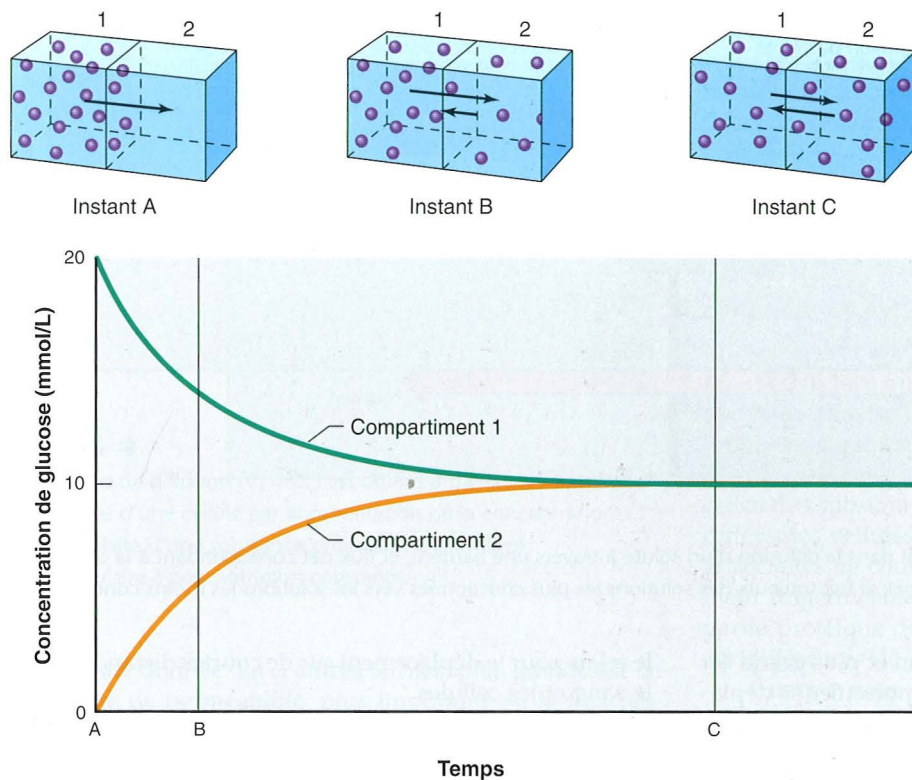
ser certaines dans le compartiment 2. La quantité de substance qui traverse une surface par unité de temps est appelée **flux**. Ce flux unidirectionnel de glucose du compartiment 1 vers le compartiment 2 dépend de la concentration de glucose dans le compartiment 1. Quand on double le nombre de molécules dans une unité de volume, le flux de molécule à travers chaque unité de la surface est également doublé, puisque deux fois plus de molécules se déplacent dans toutes les directions à un instant donné.

Après un bref laps de temps, certaines molécules de glucose qui sont passées dans le compartiment 2 retournent dans le compartiment 1, sous l'effet du mouvement aléatoire (Fig. 4-2, instant B). L'amplitude de ce flux de glucose du compartiment 2 vers le compartiment 1



**Fig. 4-1**

Les molécules initialement concentrées dans une région de la solution (a) vont, du fait de leur déplacement thermique aléatoire, subir une diffusion nette de la région de forte concentration vers la région de faible concentration, jusqu'à ce qu'elles soient uniformément distribuées dans toute la solution (b).



→ Fig. 4-2 – Enquête physiologique

Si, au temps C, on ajoutait du glucose supplémentaire au compartiment 1 de telle sorte que sa concentration passe instantanément à 15 mmol/L, à quoi ressemblerait le graphique après le temps C ? Dessiner le nouveau graphique sur la figure et indiquer quelles seraient les concentrations de glucose dans les compartiments 1 et 2 à l'équilibre de diffusion. (Note : il est en fait impossible de changer instantanément la concentration d'une substance de cette manière car celle-ci commence immédiatement à diffuser dans l'autre compartiment au fur et à mesure qu'elle est ajoutée.)

Réponse en fin de chapitre.

**Fig. 4-2**

Diffusion de glucose entre deux compartiments de volume égal séparés par une membrane perméable au glucose. Initialement, au temps A, le compartiment 1 contient une concentration de glucose de 20 mmol/L, et le compartiment 2 en est complètement dépourvu. Au temps B, quelques molécules de glucose ont migré dans le compartiment 2 et certaines reviennent dans le compartiment 1. La longueur des flèches représente l'amplitude des mouvements unidirectionnels. Au temps C, on a atteint l'équilibre de diffusion, et les concentrations de glucose sont égales dans les deux compartiments (10 mmol/L) et le déplacement net est nul. Dans le graphique du bas de la figure, la ligne verte correspond à la concentration dans le compartiment 1, et la ligne orange celle du compartiment 2. Noter qu'au temps C, la concentration de glucose est de 10 mmol/L dans les deux compartiments. À ce moment, l'équilibre de diffusion est atteint.

dépend à tout instant de la concentration de glucose dans le compartiment 2.

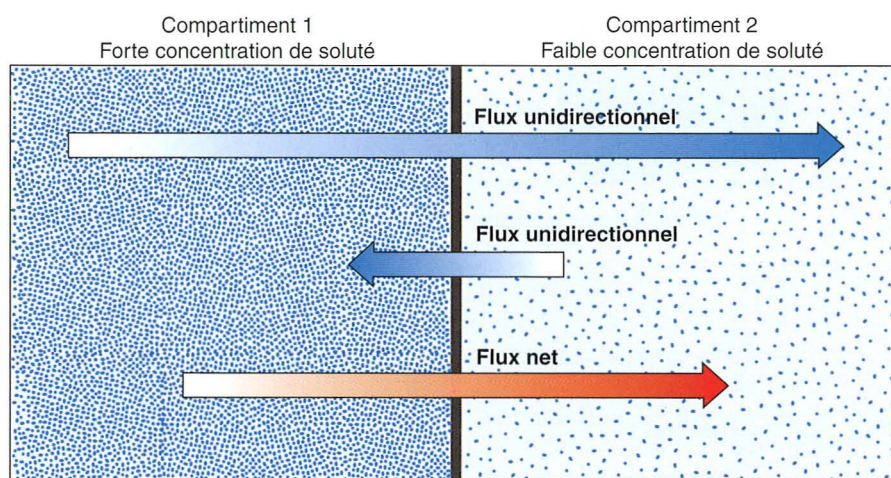
Le **flux net** de glucose entre les deux compartiments est, à tout instant, la différence entre les deux flux unidirectionnels. C'est le flux net qui détermine le gain net de molécules par le compartiment 2 et la perte nette par le compartiment 1.

Finalement, les concentrations de glucose dans les deux compartiments seront de 10 mmol/L. Les deux flux unidirectionnels sont alors égaux en amplitude mais opposés en direction, et le flux net de glucose est nul (Fig. 4-2, instant C). Le système a alors atteint l'**équilibre de diffusion**. On ne note plus aucune variation de la concentration de glucose dans les deux compartiments, car un nombre égal de molécules de glucose continue à diffuser dans les deux directions, entre les deux compartiments.

Cet exemple permet de rappeler plusieurs propriétés importantes de la diffusion. On distingue trois flux pour toute surface : les deux flux unidirectionnels d'un com-

partiment à un autre, de sens opposés, et le flux net qui correspond à leur différence (Fig. 4-3). Le flux net est le principal facteur de la diffusion car c'est la quantité nette de substance qui passe d'un milieu à un autre. Le mouvement des molécules individuelles est aléatoire, mais *le flux net se fait toujours des régions à forte concentration vers les régions à faible concentration*. C'est pourquoi on dit parfois que la diffusion se fait « vers l'aval ». Ainsi, les différences de concentration déterminent-elles à la fois la direction et l'amplitude du flux net.

Pour une différence de concentration donnée cependant, l'amplitude du flux net dépend également de plusieurs autres facteurs : (1) température (plus elle est élevée, plus rapide est le mouvement moléculaire et plus grand est le flux) ; (2) masse de la molécule (les plus grosses molécules, comme les protéines par exemple, ont une masse plus élevée et une vitesse de diffusion moindre par rapport aux plus petites molécules, comme le glucose, et donc un flux net moindre) ; (3) surface d'échange (plus grande est la surface séparant deux régions, plus étendu



**Fig. 4-3**

Les deux flux unidirectionnels qui surviennent dans la diffusion d'un soluté à travers une barrière, et flux net correspondant à la différence entre ces deux flux unidirectionnels. Le flux net se fait toujours des solutions les plus concentrées vers les solutions les moins concentrées.

est l'espace disponible pour la diffusion et plus grand est le flux net); (4) milieu dans lequel les molécules se déplacent (les molécules diffusent plus rapidement dans l'air que dans l'eau car les collisions sont moins fréquentes en phase gazeuse et, comme nous le verrons, quand une membrane intervient, sa composition chimique influence la vitesse de diffusion).

### Vitesse de diffusion *versus* distance

La distance que doivent franchir les molécules est un déterminant important de la vitesse à laquelle elles peuvent atteindre une cellule à partir du sang, ou se déplacer à l'intérieur d'une cellule après avoir traversé la membrane plasmique. Les molécules individuelles se déplacent à de grandes vitesses, mais les nombreuses collisions qu'elles subissent les empêchent de se déplacer très loin en ligne droite. Le temps de diffusion augmente proportionnellement au carré de la distance sur laquelle les molécules doivent diffuser. C'est la raison pour laquelle, par exemple, il ne faut que quelques secondes pour que le glucose atteigne son équilibre de diffusion en un point situé à 10 µm de la source de glucose, comme dans le sang, alors qu'il lui faudrait plus de 11 ans pour atteindre la même concentration à 10 cm de la source.

Ainsi, si on peut atteindre rapidement l'équilibre de diffusion sur des distances de dimension cellulaire, il faut attendre des temps très prolongés pour des distances de quelques centimètres ou plus. Pour un organisme de la dimension d'un être humain, la diffusion de l'oxygène et des nutriments de la surface corporelle aux tissus localisés à quelques centimètres sous la surface serait excessivement lente pour permettre des apports nutritionnels suffisants. En conséquence, le système circulatoire assure le mécanisme permettant un déplacement rapide de substances sur de grandes distances (le débit sanguin utilisant une pompe mécanique, le cœur), la diffusion prenant

le relais pour le déplacement sur de courtes distances entre le sang et les cellules.

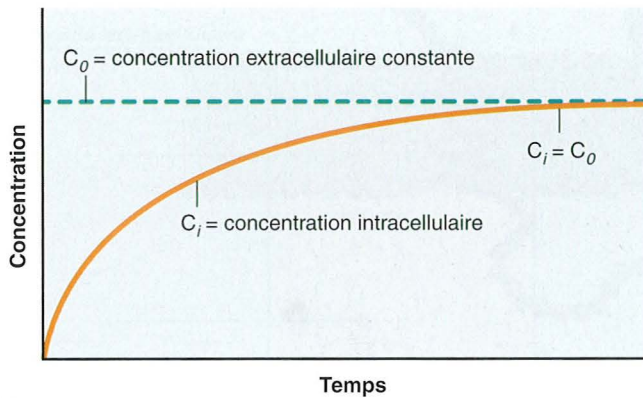
La vitesse à laquelle la diffusion peut déplacer des molécules à l'intérieur d'une cellule est une des raisons pour lesquelles cette dernière doit être de petite taille. Cette taille ne doit pas nécessairement être très importante pour que la diffusion ne permette plus un apport suffisant de nutriments vers le centre de la cellule. Le centre d'une cellule de 20 µm de diamètre atteint un équilibre de diffusion pour l'oxygène extracellulaire en 15 ms par exemple, mais il faudrait 265 jours pour atteindre cet équilibre pour un ballon de basketball.

### Diffusion à travers des membranes

On peut mesurer la vitesse à laquelle une substance diffuse à travers une membrane en surveillant le temps que met sa concentration intracellulaire pour atteindre l'équilibre de diffusion par rapport à sa concentration dans le liquide extracellulaire. Supposons que, puisque le liquide extracellulaire est volumineux, sa concentration en solutés reste pratiquement constante quand la substance diffuse dans le petit volume intracellulaire (Fig. 4-4). Comme pour tout processus de diffusion, le flux net  $F$  de substance à travers la membrane se fait du compartiment de forte concentration (la solution extracellulaire dans ce cas) vers le compartiment de faible concentration (le liquide intracellulaire). L'amplitude du flux net est directement proportionnelle à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane ( $C_o - C_i$ ), à la surface de la membrane  $A$  et à la **constante de perméabilité membranaire  $k_p$**  :

$$F = k_p A (C_o - C_i)$$

La valeur numérique de la constante de perméabilité  $k_p$  est un chiffre déterminé expérimentalement pour une molécule donnée, à une température donnée, et elle reflète la facilité avec laquelle la molécule peut traverser une

**Fig. 4-4**

L'équilibre de diffusion ( $C_i = C_o$ ) est atteint à travers la membrane plasmique d'une cellule par augmentation de la concentration intracellulaire d'une substance provenant d'un milieu extracellulaire à concentration constante.

membrane donnée. En d'autres termes, plus grande est la constante de perméabilité, plus important est le flux net de substance à travers la membrane pour une différence de concentration et une surface membranaire données.

La vitesse de diffusion de molécules à travers une membrane, déterminée par leurs constantes de perméabilité, est de mille à plusieurs millions de fois moindre que les vitesses de diffusion pour la même molécule à travers une couche d'eau de même épaisseur. En d'autres termes, la membrane se comporte comme une barrière qui ralentit considérablement la diffusion des molécules à travers sa surface. Le principal facteur qui limite la diffusion à travers une membrane est la partie interne hydrophobe de sa bicouche lipidique.

### *Diffusion à travers la bicouche lipidique*

On peut noter une corrélation quand on étudie les constantes de perméabilité de différentes molécules organiques en fonction de leur structure moléculaire. La plupart des molécules polaires ne diffusent que très lentement, voire pas, à travers les membranes plasmiques, et les molécules non polaires beaucoup plus rapidement, c'est-à-dire que leur constante de perméabilité est élevée. Cela s'explique par le fait que les molécules non polaires peuvent se dissoudre dans les régions elles aussi non polaires de la membrane plasmique, soit les régions constituées par les chaînes d'acides gras des phospholipides membranaires. Inversement, les molécules polaires sont beaucoup moins solubles dans les lipides membranaires. Augmenter la liposolubilité d'une substance (donc diminuer le nombre de groupements ionisés ou polaires qu'elle contient) augmente le nombre de molécules dissoutes dans les lipides membranaires, et donc leur flux à travers la membrane. L'oxygène, le dioxyde de carbone, les acides gras et les hormones stéroïdiennes sont des exemples de molécules non polaires qui diffusent rapidement à travers la

fraction lipidique de la membrane. La plupart des molécules organiques qui constituent des étapes intermédiaires des différentes voies métaboliques (Chapitre 3) sont des molécules ionisées ou polaires, qui contiennent souvent un groupement phosphate ionisé et qui sont donc peu solubles dans la bicouche lipidique. La plupart de ces substances restent dans les cellules et les organelles car elles ne peuvent diffuser à travers la barrière lipidique des membranes.

### *Diffusion des ions à travers les canaux protéiques*

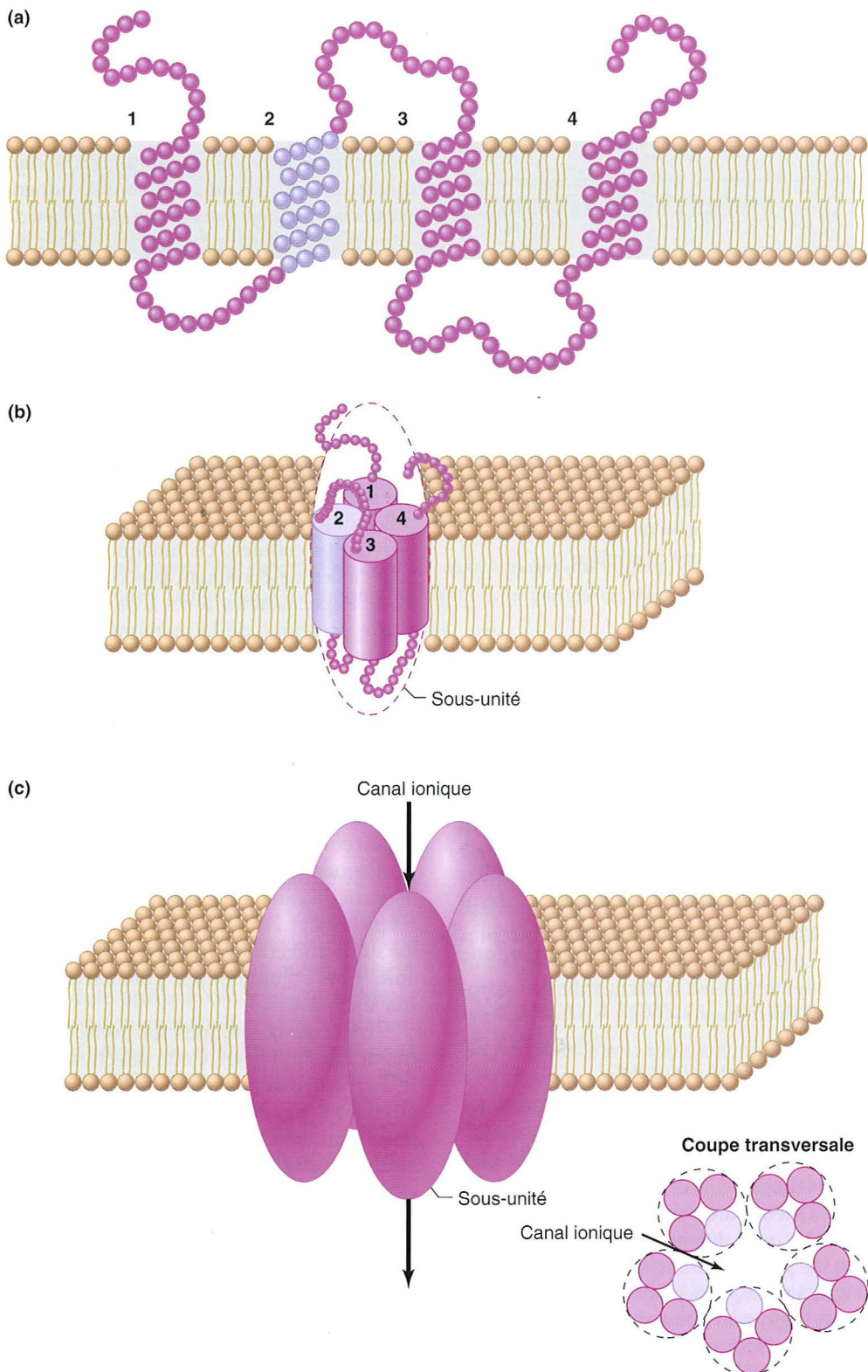
Les ions comme  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{Ca}^{2+}$  diffusent à travers les membranes plasmiques beaucoup plus rapidement que ne le laisserait prévoir leur très faible solubilité dans les lipides membranaires. De plus, différentes cellules ont des perméabilités assez différentes pour ces ions, alors que celles des substances non polaires restent similaires dans différentes cellules. Le fait que les bicouches lipidiques artificielles ne contenant pas de protéines sont pratiquement imperméables à ces ions laisse penser que c'est la partie protéique de la membrane qui est responsable de ces différences de perméabilité.

Comme nous l'avons vu (Chapitre 3), les protéines intégrales de la membrane peuvent traverser la bicouche lipidique. Certaines de ces protéines forment des **canaux** par lesquels les ions peuvent franchir la membrane. Une molécule de protéine peut avoir une forme de beignet, avec un orifice central qui joue le rôle de canal pour le déplacement des ions. Plus souvent, plusieurs molécules protéiques s'agrègent, chacune formant une sous-unité de la paroi du canal (Fig. 4-5). Les diamètres des canaux protéiques sont très petits, à peine plus larges que la taille des ions qui doivent les traverser, ce qui empêche des molécules plus volumineuses, polaires et organiques de pénétrer dans le canal.

Les canaux ioniques sont sélectifs pour le type d'ion qui doit les traverser. Cette sélectivité repose en partie sur le diamètre du canal et en partie sur les surfaces chargées et polaires des sous-unités protéiques qui constituent les parois du canal et donc sur l'attraction ou la répulsion électrique des ions. Certains canaux par exemple ne laissent passer que les ions potassium (canaux  $\text{K}^+$ ), d'autres sont spécifiques du sodium (canaux  $\text{Na}^+$ ). Cela explique comment certaines membranes ont des perméabilités identiques au potassium parce qu'elles portent le même nombre de canaux  $\text{K}^+$ , mais des perméabilités au sodium relativement différentes car elles contiennent des canaux  $\text{Na}^+$  en quantité variable.

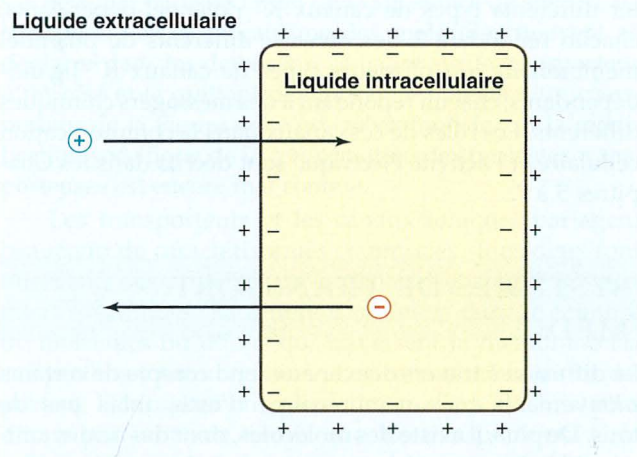
### *Rôle des forces électriques sur les mouvements ioniques*

Jusqu'à-là, nous avons décrit la direction et l'amplitude de la diffusion de solutés à travers une membrane en termes de différences de concentration de solutés de part et d'autre de la membrane, de solubilité de ces solutés dans les lipides membranaires, de présence de canaux ioniques membranaires et de partie de la membrane concernée.



**Fig. 4-5**

Modèle d'un canal ionique formé de cinq sous-unités polypeptidiques. (a) Sous-unité d'un canal, constituée d'une protéine intégrale contenant quatre segments transmembranaires (1, 2, 3 et 4), chacun ayant une configuration en hélice alpha au sein de la membrane. Ce modèle ne comporte que quatre segments transmembranaires, mais certains canaux protéiques peuvent en avoir jusqu'à 12. (b) Même sous-unité qu'en (a) en trois dimensions dans la membrane, avec les quatre hélices transmembranaires agrégées. (c) Le canal ionique est constitué de cinq des sous-unités illustrées en b, qui forment les parois du canal. Comme on le voit en coupe transversale, le segment transmembranaire hélicoïdal (a, 2) (violet clair) de chaque sous-unité forme le rebord de l'orifice du canal. Les types de chaînes latérales d'acides aminés ionisés existant le long de cette région déterminent la sélectivité du canal aux ions. Dans ce modèle, les cinq sous-unités représentées sont identiques, mais de nombreux canaux ioniques sont formés par l'agrégation de plusieurs sous-unités polypeptidiques différentes.

**Fig. 4-6**

La séparation des charges électriques de part et d'autre d'une membrane plasmique (le potentiel de membrane) procure la force électrique qui attire les ions positifs dans une cellule et repousse les ions négatifs.

Pour décrire la diffusion des ions, il faut tenir compte d'un facteur supplémentaire qui dépend de leur charge : la présence de forces électriques agissant sur ces ions.

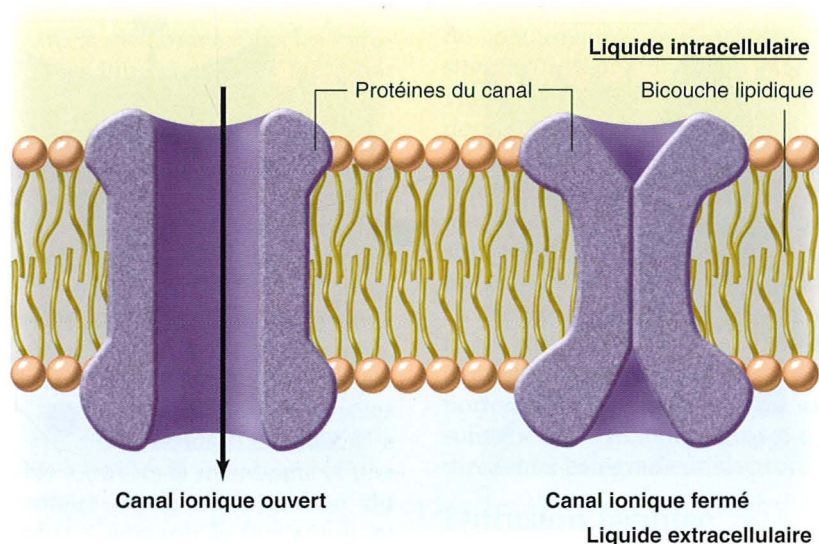
Il existe une séparation des charges électriques de part et d'autre des membranes plasmiques, appelée **potentiel membranaire** (Fig. 4-6), dont l'origine est décrite dans le Chapitre 6. Le potentiel membranaire engendre une force électrique qui influence le mouvement des ions à travers la membrane. Les charges électriques de même signe, toutes deux positives ou toutes deux négatives, se repous-

sent mutuellement, alors que des charges de signes contraires s'attirent. Si, par exemple, l'intérieur d'une cellule a une charge négative nette par rapport à l'extérieur, ce qui est le cas dans la plupart des cellules, il y aura une force électrique qui attire les ions positifs dans la cellule et qui repousse les ions négatifs. Même en l'absence de toute différence de concentration des ions de part et d'autre de la membrane, il y aura un mouvement net d'ions positifs dans la cellule et d'ions négatifs en sens inverse, du fait du potentiel membranaire. Ainsi, la direction et l'amplitude des flux ioniques à travers la membrane dépendent à la fois de la différence de concentration et de la différence électrique (le potentiel membranaire). Ces deux forces motrices sont appelées collectivement **gradient électrochimique**, aussi appelé différence électrochimique à travers une membrane.

Il est important de retenir que les deux forces qui constituent le gradient électrochimique peuvent s'opposer. Ainsi, le potentiel de membrane peut-il tendre à déplacer les ions potassium dans un sens à travers la membrane, alors que la différence de concentration de potassium tend à les déplacer dans l'autre sens. Dans ce cas, le mouvement net de potassium est déterminé par les amplitudes relatives des deux forces opposées, c'est-à-dire par le gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane.

#### *Régulation de la diffusion à travers les canaux ioniques*

Les canaux ioniques peuvent exister en configuration ouverte ou fermée (Fig. 4-7), et on peut constater des modifications rapides de la perméabilité aux ions en fonction de l'ouverture ou la fermeture de ces canaux. Le proces-

**Fig. 4-7**

Par des modifications de la conformation des protéines formant un canal ionique, celui-ci peut être ouvert, permettant la diffusion d'ions à travers la membrane, ou fermé.

sus d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques est appelé **ouverture ou fermeture de la porte du canal**, tout comme celles d'un portail, d'une barrière. Un canal ionique donné peut s'ouvrir ou se fermer de nombreuses fois chaque seconde, ce qui laisse penser que la protéine du canal fluctue entre deux conformations (ou plus). Sur une période de temps prolongée, pour un gradient électrochimique donné, le nombre total d'ions qui traverse un canal dépend du mode d'ouverture de ce canal et de sa durée d'ouverture.

Trois facteurs peuvent modifier la conformation de protéines du canal, changeant la fréquence ou la durée d'ouverture. D'abord, la fixation de molécules spécifiques aux protéines du canal peut induire directement ou indirectement des modifications allostériques ou covalentes de la forme de la protéine. Ces canaux sont dits **canaux ligand-dépendants** ou **chimio-dépendants**, et les ligands qui les modulent sont souvent des messagers chimiques. Ensuite, les modifications du potentiel de membrane peuvent déplacer les régions chargées d'une protéine du canal, modifiant sa forme (**canaux potentiel-dépendants** ou **voltage-dépendants**). Enfin, une déformation physique de la membrane (étirement) peut modifier la conformation de certaines protéines (**canaux activés mécaniquement**). Un canal unique peut être modulé par plus d'un de ces facteurs.

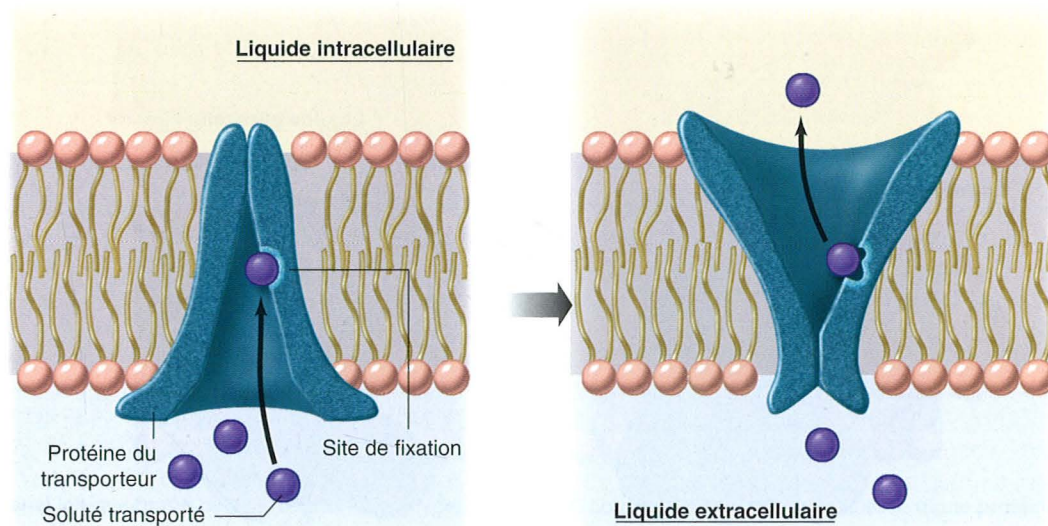
Un ion donné peut traverser plusieurs types de canaux. Une membrane peut par exemple contenir des canaux potassiques (canaux  $K^+$ ) ligand-dépendants, des canaux  $K^+$  potentiel-dépendants et des canaux  $K^+$  activés mécaniquement. De plus, la même membrane peut por-

ter différents types de canaux  $K^+$  potentiel-dépendants, chacun répondant à des niveaux différents de potentiel membranaire, ou plusieurs types de canaux  $K^+$  ligand-dépendants, chacun répondant à des messagers chimiques différents. Les rôles de ces canaux dans la communication cellulaire et l'activité électrique sont décrits dans les Chapitres 5 à 7.

## SYSTÈMES DE TRANSPORT MÉDIÉ

La diffusion à travers des canaux rend compte de certains mouvements transmembranaires d'ions, mais pas de tous. De plus, il existe des molécules, dont des acides aminés et le glucose, qui peuvent traverser les membranes et sont pourtant trop polaires pour diffuser à travers la bicouche lipidique et trop volumineuses pour passer dans les canaux ioniques. Le passage de ces molécules et les mouvements ioniques non diffusionnels font intervenir des protéines transmembranaires intégrales appelées **transporteurs**. Le mouvement de ces substances à travers une membrane par des systèmes de **transport médié** passe par des modifications de la conformation de ces transporteurs.

Le soluté transporté doit d'abord se fixer sur un site spécifique d'un transporteur (Fig. 4-8), ce site étant exposé au soluté sur une des faces de la membrane. La conformation d'une partie du transporteur se modifie, exposant ce même site de fixation sur le côté opposé de la membrane. Le processus de transport transmembranaire



**Fig. 4-8**

Modèle de transport médié. Une modification de la conformation du transporteur expose son site de fixation d'abord sur une surface de la membrane, puis sur l'autre, transférant donc le soluté lié d'un côté de la membrane à l'autre. Ce modèle montre le transport médié net du liquide extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. Dans de nombreux cas, le transport net se fait dans l'autre sens. La taille de ce changement de configuration a été exagérée pour les besoins de cette illustration et des illustrations suivantes.

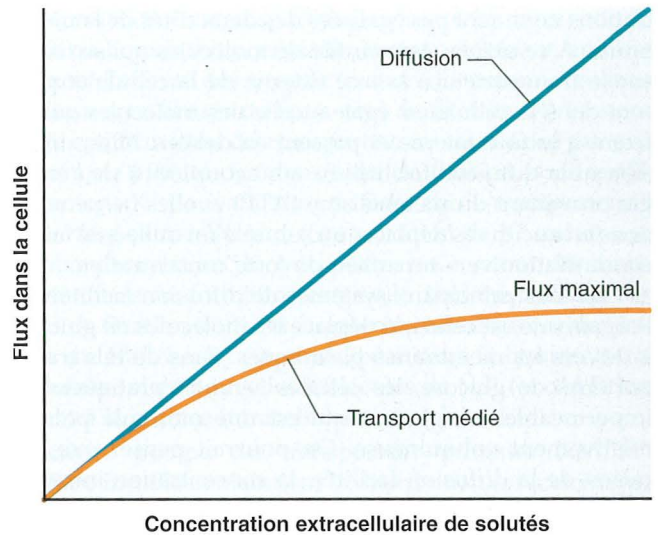
s'achève par la dissociation de la substance de son site de transport. Par ce mécanisme, les molécules peuvent se déplacer dans les deux sens, se fixant sur le transporteur d'un côté et le quittant de l'autre. Le schéma d'un transporteur de la Figure 4-8 n'est qu'un modèle, car la modification spécifique de la conformation des protéines transporteuses est encore mal connue.

Les transporteurs et les canaux ioniques partagent beaucoup de caractéristiques communes. Tous deux font intervenir des protéines membranaires et sont chimiquement spécifiques. Ils diffèrent toutefois dans le nombre de molécules ou d'ions qui traversent la membrane *via* ces protéines membranaires. Les canaux ioniques transportent habituellement plusieurs milliers de fois plus d'ions par unité de temps que les transporteurs. Cela reflète en partie le fait que, pour chaque molécule transportée à travers la membrane, il faut que le transporteur change de forme, alors qu'un canal ionique ouvert peut être traversé par un flux continu d'ions, sans avoir à changer de forme.

Il existe de nombreux types de transporteurs dans les membranes, chacun portant des sites de fixation spécifiques d'une substance donnée ou d'une classe de substances apparentées. Les acides aminés et les sucres par exemple utilisent tous des transports médiés, mais une protéine qui transporte les acides aminés ne transporte pas de sucre, et vice-versa. Comme pour les canaux ioniques, les membranes plasmiques de diverses cellules contiennent des types de transporteurs différents, en nombre différents, et on retrouve donc une variabilité dans le type de substance transportée et dans l'importance de ce transport.

Trois facteurs déterminent l'amplitude des flux de solutés à travers un système de transport médié : (1) le degré de saturation des sites de transport, qui dépend à la fois de la concentration du soluté et de l'affinité des transporteurs pour le soluté en question, (2) le nombre de transporteurs contenus dans la membrane (plus les transporteurs sont nombreux, plus important est le flux pour un degré de saturation donné) et (3) la vitesse de la modification de la morphologie de la protéine de transport. Le flux déterminé par un transport médié peut être modifié par toute variation d'un de ces trois facteurs.

Pour tout soluté transporté, il existe un nombre fini de transporteurs spécifiques dans une membrane donnée et à un moment donné. Comme pour tout site de fixation, l'augmentation de la concentration de ligand (ici le soluté qui doit être transporté) élève le nombre de sites occupés, jusqu'à ce que le transporteur soit saturé, c'est-à-dire que tous les sites de fixation soient occupés. Quand les sites de fixation du transporteur sont saturés, on a atteint le maximum du flux possible à travers la membrane et une augmentation supplémentaire de la concentration du soluté ne l'élèvera pas plus. Comparer le flux résultant d'un transport médié avec celui induit par diffusion à travers la partie lipidique de la membrane (Fig. 4-9). Par diffusion, l'augmentation de flux est directement proportionnelle à l'élévation de la concentration extracellulaire



**Fig. 4-9**

Le flux de molécules qui diffusent dans une cellule à travers la bicouche lipidique d'une membrane plasmique (ligne verte) augmente continuellement proportionnellement à la concentration extracellulaire, alors que le flux de molécules assuré par un système de transport médié (ligne orange) atteint une valeur maximale.

et on ne note aucune limite car la diffusion ne fait pas intervenir de fixation sur un nombre déterminé de sites. (À de très fortes concentrations ioniques toutefois, la diffusion à travers des canaux ioniques peut approcher une valeur limite en raison du nombre fixe de canaux disponibles, ce que l'on pourrait comparer à la vitesse limite à laquelle une foule peut passer par une seule porte.)

Pendant, quand il y a saturation de transporteurs, le transport maximal dépend de la vitesse de changement de conformation de ce transporteur pour transférer ses sites de fixation d'un côté à l'autre de la membrane. Cette vitesse est beaucoup plus lente que celle de la diffusion des ions par les canaux ioniques.

Jusque-là, nous avons décrit le transport médié comme si tous les transporteurs avaient les mêmes propriétés. En fait, on distingue deux types de transport médié : **diffusion facilitée** et **transport actif**. La diffusion facilitée utilise un transporteur pour transférer un soluté « vers l'aval », du milieu de forte concentration vers le milieu de faible concentration de part et d'autre de la membrane (comme dans la Fig. 4-8). Le transport actif utilise un transporteur couplé à une source d'énergie pour déplacer un soluté « vers l'amont » à travers une membrane, c'est-à-dire *contre* son gradient électrochimique.

### Diffusion facilitée

Dans la diffusion facilitée, comme dans la diffusion ordinaire, le flux net d'une molécule à travers une membrane se fait toujours du milieu de forte concentration vers celui de faible concentration, et il persiste tant que les concen-

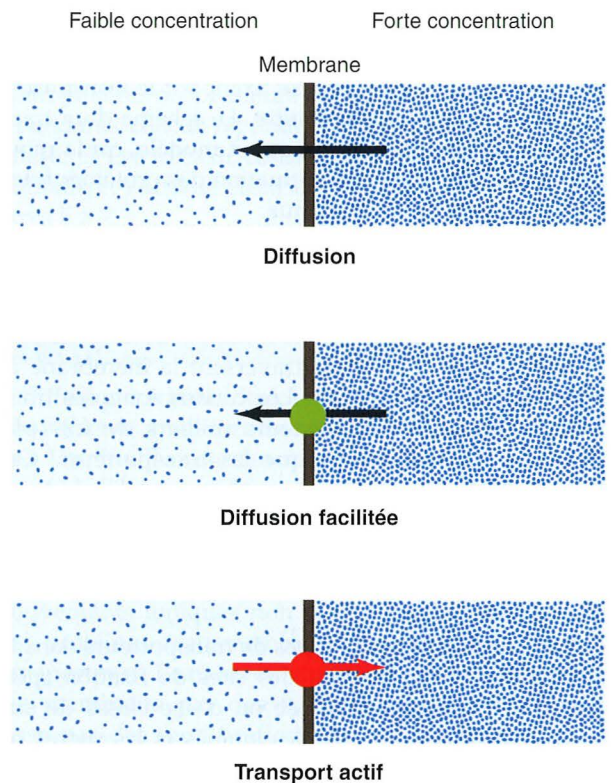
trations ne se sont pas égalisées des deux côtés de la membrane. À ce niveau, la quantité de molécules qui se fixent sur le transporteur à la face externe de la cellule et passent dans la cellule est égale à celle des molécules qui se fixent à la face interne et passent en dehors. Ni la diffusion ni la diffusion facilitée ne sont couplées à de l'énergie provenant du métabolisme (ATP) et elles ne peuvent donc en aucun cas déplacer un soluté d'un milieu de faible concentration vers un milieu de forte concentration.

Un des principaux systèmes de diffusion facilitée de l'organisme est celui qui déplace les molécules de glucose à travers les membranes plasmiques. Sans de tels transporteurs de glucose, les cellules seraient pratiquement imperméables au glucose qui est une molécule polaire relativement volumineuse. On pourrait penser que, en raison de la diffusion facilitée, la concentration intracellulaire de glucose deviendrait égale à celle du glucose extracellulaire. En fait, tel n'est pas le cas dans la plupart des cellules, car le glucose est métabolisé en glucose-6-phosphate à une vitesse pratiquement égale à celle de sa pénétration intracellulaire. La concentration intracellulaire de glucose reste donc inférieure à sa concentration extracellulaire, et on note un flux net continu de glucose vers l'intérieur des cellules.

On connaît plusieurs transporteurs différents qui assurent la diffusion facilitée de glucose à travers les membranes cellulaires. Chaque transporteur est codé par un gène différent, et ces gènes s'expriment dans des types cellulaires distincts. Les transporteurs diffèrent par l'affinité de leurs sites de fixation pour le glucose, par leur vitesse maximale de transport à saturation et par la modulation de leur activité de transport par divers signaux chimiques comme l'hormone insuline. Comme nous le décrivons dans le Chapitre 16, même si le glucose pénètre dans toutes les cellules par des transporteurs, l'insuline n'agit que sur ceux exprimés dans le muscle et le tissu adipeux. L'insuline augmente le nombre de transporteur contenu dans la membrane et, donc, la vitesse de pénétration de glucose dans la cellule. En l'absence d'insuline, comme dans le *diabète sucré*, le transport de glucose à travers les membranes des cellules musculaires et adipeuses est altéré, et le glucose s'accumule dans le liquide extracellulaire, point caractéristique de la maladie.

## Transport actif

Le transport actif diffère de la diffusion facilitée par le fait qu'il consomme de l'énergie pour déplacer une substance contre son gradient électrochimique (« vers l'amont ») (Fig. 4-10). Comme dans la diffusion facilitée, le transport actif nécessite la fixation d'une substance sur son transporteur membranaire. Ces transporteurs déplaçant la substance vers l'amont, ils sont souvent appelés « pompes ». Dans le transport actif comme dans la diffusion facilitée, les transporteurs se caractérisent par leur spécificité et leur saturation, c'est-à-dire que le flux par le transporteur est maximal quand tous ses sites de transport sont occupés.



**Fig. 4-10**

Direction d'un flux net de soluté traversant une membrane par diffusion (forte concentration vers faible concentration), diffusion facilitée (forte concentration vers faible concentration) et transport actif (faible concentration vers forte concentration). Les cercles colorés représentent les transporteurs.

Le mouvement net d'un milieu à faible concentration vers un milieu à forte concentration et le maintien de cette forte concentration à un niveau stable d'un côté de la membrane, ne sont possibles que s'il y a un apport constant d'énergie dans le processus de transport actif. Le transport actif doit donc être couplé à un flux simultané d'énergie, d'un niveau énergétique élevé à un niveau plus faible.

On connaît deux modes de couplage du flux d'énergie vers le transporteur : (1) l'utilisation directe de l'ATP dans le **transport actif primaire** et (2) l'utilisation d'une différence de concentration ionique de part et d'autre d'une membrane pour entraîner le processus, dans le **transport actif secondaire**.

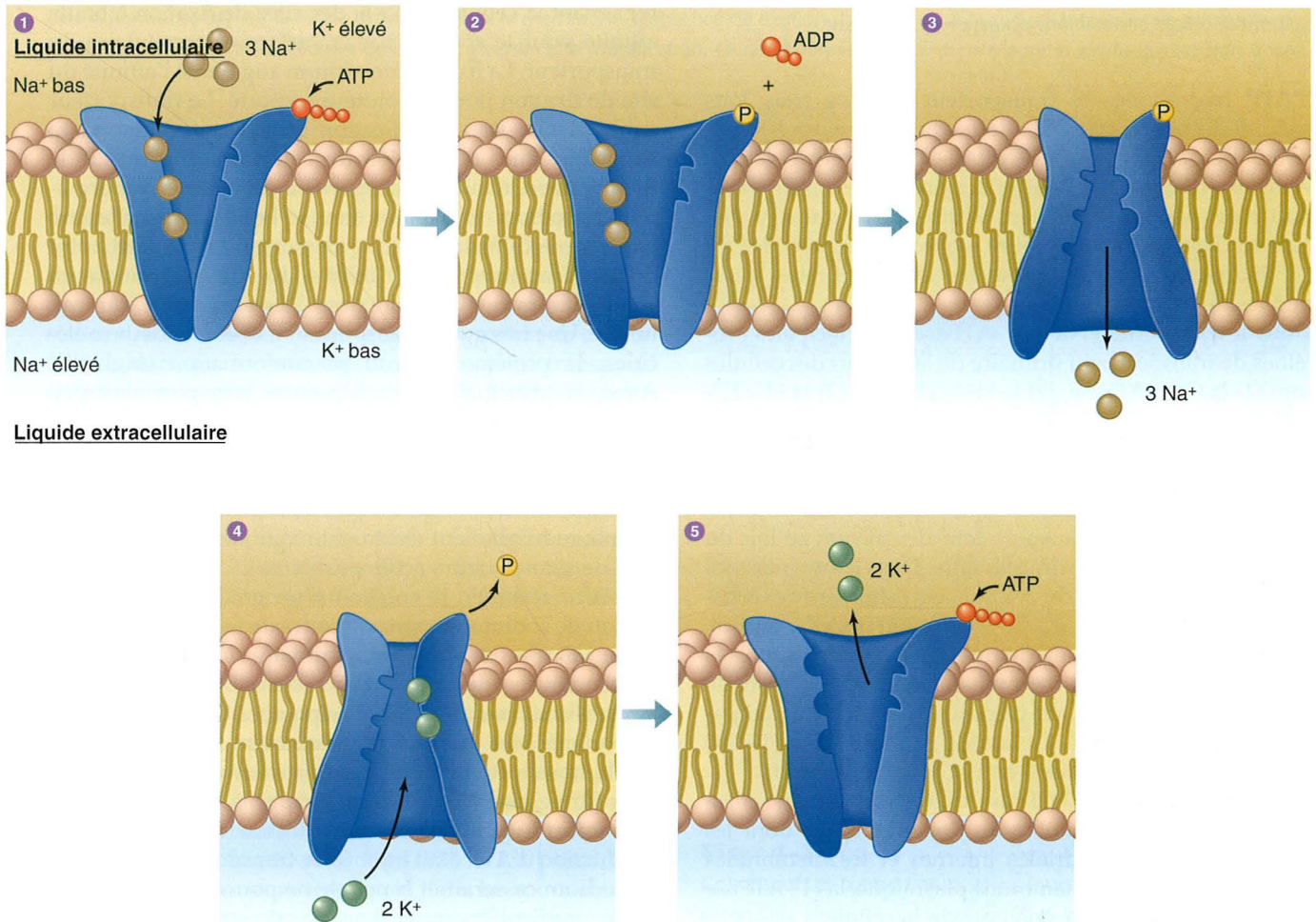
### Transport actif primaire

L'hydrolyse de l'ATP par un transporteur fournit l'énergie pour le transport actif primaire. Le transporteur est en fait une enzyme (appelée ATPase) qui catalyse la dégradation de l'ATP et se phosphoryle au cours de cette réaction. La phosphorylation de la protéine de transport (modulation covalente) modifie l'affinité du site de fixation du transporteur pour le soluté. Un des exemples de

transport primaire le plus étudié est le déplacement des ions sodium et potassium à travers les membranes plasmiques par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Ce transporteur, que l'on retrouve dans toutes les cellules, déplace les ions sodium du liquide intracellulaire vers le liquide extracellulaire, et les ions potassium dans le sens inverse. Dans les deux cas, le déplacement des ions se fait contre leur gradient de concentration. La Figure 4-11 montre la séquence que l'on présume être à la base du transport de ces deux ions dans des sens opposés. (1) Initialement, le transporteur, avec une molécule d'ATP, fixe trois ions sodium sur des sites de haute affinité à la surface intracellulaire de la protéine. Il existe également deux sites pour le  $\text{K}^+$  mais, à ce stade, ils sont dans un statut de faible affinité et ne fixent donc pas de  $\text{K}^+$  intracellulaire. (2) La fixation de  $\text{Na}^+$  déclenche l'activité ATPase inhérente de la protéine de transport, ce qui provoque une phosphorylation de la surface cytosolique du transporteur et libère une molécule d'ADP. (3) La phosphorylation modifie la

conformation du transporteur, exposant les ions sodium fixés au liquide extracellulaire, tout en réduisant simultanément l'affinité des sites de fixation du sodium. Les ions sodium sont libérés de leurs sites de fixation. (4) La nouvelle conformation du transporteur se caractérise par une plus forte affinité des deux sites de fixation pour le  $\text{K}^+$ , deux ions  $\text{K}^+$  pouvant alors se fixer sur le transporteur à la surface extracellulaire. (5) La fixation de  $\text{K}^+$  induit une déphosphorylation du transporteur. Ce retour du transporteur à sa conformation originelle diminue l'affinité des sites de fixation du  $\text{K}^+$  et augmente celle des sites de fixation du  $\text{Na}^+$ . Le  $\text{K}^+$  est ainsi libéré dans le liquide intracellulaire, et de nouvelles molécules de  $\text{Na}^+$  (et d'ATP) se fixent à la surface intracellulaire.

L'activité pompe du transporteur primaire  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase installe et maintient la distribution caractéristique d'un potassium intracellulaire élevé et d'un sodium intracellulaire bas, par rapport à leurs concentrations extracellulaires respectives (Fig. 4.12). Pour chaque molécule



**Fig. 4-11**

Transport actif de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  médié par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Voir le texte pour les séquences numérotées des événements survenant au cours de ce transport.