

CANAUX IONIQUES ET CANALOPATHIES : UN LIEN ENTRE MOLÉCULES ET GRANDES FONCTIONS ?

Bertrand Fontaine
Nacira Tabti

Il y a plus de trois milliards d'années, les formes de vie primitives acquièrent une enveloppe lipidique les protégeant de leur environnement. L'apparition de cette membrane étanche fut progressivement accompagnée par le développement de diverses macromolécules permettant les échanges d'ions entre les milieux intracellulaire et extracellulaire tels que les pompes ($\text{Na}^+/\text{K}^+, \text{Ca}^{2+}$), les échangeurs d'ions ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) et les canaux ioniques. Les canaux ioniques, qui font l'objet de ce numéro de *médecine/sciences* sont présents dans les membranes cytoplasmiques de tous les organismes uni- ou pluricellulaires. Ce sont des protéines capables de changer de conformation (état ouvert ou fermé) sous l'effet de stimulus variés (voltage, ligands), et de constituer des pores à travers lesquels s'établissent de façon sélective et efficace des flux passifs d'ions vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule. On distingue ainsi, les canaux sensibles au voltage (sodium, potassium, calcium, chlore) dont le fonctionnement dépend du potentiel trans-membranaire, et les canaux activés par un ligand souvent représenté par un neurotransmetteur. Dans les cellules excitables (neurones, fibres musculaires), les canaux ioniques permettent le déclenchement et la propagation de signaux électriques (potentiels d'action) qui sont à l'origine de

fonctions essentielles telles que la communication entre neurones ou la contraction musculaire. Ces fonctions confèrent à l'organisme la capacité de survivre et d'évoluer dans son environnement.

Ces dernières décennies ont fondé et enrichi notre connaissance des canaux ioniques, et des liens entre leur structure et leur fonction. Le développement des techniques électrophysiologiques du *voltage-clamp* par Hodgkin et Huxley (1952), puis du *patch-clamp* par Neher et Sackman (1976) a conduit à la caractérisation des courants ioniques impliqués dans la genèse et la propagation du potentiel d'action, puis à la mise en évidence du fonctionnement moléculaire de ces canaux [1, 2]. Les données pionnières concernant les liens entre la structure et la fonction des canaux ioniques ont été obtenues par le groupe de Numa au Japon grâce au couplage de la technique du *patch-clamp* aux techniques de la biologie moléculaire [3]. Cette approche, devenue classique, nous a considérablement éclairés, non seulement sur le rôle physiologique des canaux ioniques, mais aussi sur leur implication dans certaines maladies génétiques. Enfin, il est important de souligner l'apport de la pharmacologie. Il existe, en effet, de nombreux ligands naturels ou synthétiques des canaux ioniques, communément utilisés pour l'identification des canaux et la manipulation de leurs proprié-

ADRESSE

B. Fontaine, Nacira Tabti : Fédération de neurologie et Inserm U. 546, Faculté de Médecine et Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 105, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

tés biophysiques [4]. Ces substances représentent des outils précieux pour l'élaboration de traitements dans diverses maladies, notamment celles qui sont liées à des anomalies génétiques des canaux ioniques.

En raison du rôle fondamental que jouent les canaux ioniques, il était difficile, au départ, de concevoir que des mutations génétiques altérant notablement leur fonction puissent être compatibles avec la vie. Pourtant, en 1987, le groupe de Lehmann-Horn en Allemagne avait déjà rapporté l'existence de courants sodiques anormaux dans les myotubes de patients atteints d'une affection héréditaire du muscle squelettique appartenant au groupe des paralysies périodiques [5]. Les progrès de la carte du génome humain ont permis à notre groupe, et à d'autres, de démontrer l'existence de mutations dans les canaux sodium et calcium de patients atteints de paralysie périodique. Ces mutations altèrent différentes propriétés biophysiques des canaux impliqués et conduisent à des troubles de l'excitabilité musculaire se traduisant cliniquement par une paralysie ou une myotonie (rigidité musculaire) [6]. De ces travaux pionniers est né le terme de « canalopathies ». Au cours de ces dernières années, le champ des canalopathies s'est considérablement élargi, englobant des maladies neurologiques, cardiaques, rénales, pancréatiques et autres...

Dans ce numéro de *médecine/sciences*, quatre équipes relatent les découvertes récentes dans le domaine des canaux ioniques, et offrent ainsi un aperçu de la richesse de ce champ de recherche. Lory *et al.* décrivent comment l'utilisation judicieuse des banques de données issues du séquençage du génome humain a conduit à la découverte des gènes codant pour les canaux calcium de type T [7]. Les courants de type T étaient connus et explorés depuis plus de vingt ans, mais les gènes correspondants sont restés inconnus jusqu'à ces récentes découvertes. Cette avancée dans la génétique des canaux de type T ouvre la voie à de nouvelles stratégies expérimentales permettant d'explorer leur rôle phy-

siologique et leur implication physiopathologique. Elle permet aussi de rechercher des agents pharmacologiques pouvant servir d'outils thérapeutiques. Lambert *et al.* mettent en exergue la participation des canaux calcium de type T à l'homéostasie calcique intracellulaire et leur implication dans le contrôle de mécanismes cellulaires aussi divers que la capacitation des spermatozoïdes, la croissance cellulaire, la sécrétion endocrine ou la fréquence des activités oscillatoires cérébrales au cours du sommeil [8]. Coulon et Blanchard expliquent comment les flux calciques peuvent modifier les fonctions cellulaires en agissant sur l'expression génique, et notamment sur les outils de transcription [9]. Baulac *et al.* rapportent des travaux qui démontrent l'implication des gènes codant pour le canal sodium neuronal et le récepteur-canal GABA_A (activé par le GABA et sélectif de l'ion chlore) dans une forme particulière d'épilepsie familiale associant crises d'épilepsie et convulsions fébriles [10]. Des mutations dans d'autres canaux sensibles au voltage (potassium) ou activés par un ligand (récepteur-canal nicotinique) ont aussi été identifiées dans d'autres formes d'épilepsies familiales renforçant ainsi le rattachement des épilepsies idiopathiques (sans lésion cérébrale) aux canalopathies. Ces découvertes ouvrent des perspectives prometteuses sur les mécanismes moléculaires de l'épileptogénèse, et l'élaboration de traitements mieux adaptés aux différentes formes d'épilepsies.

A l'heure actuelle, comprendre comment les canalopathies changent la fonction cellulaire dans sa globalité reste un enjeu de recherche. L'exploration de mutations spontanées chez l'homme ou l'animal, et le développement d'animaux transgéniques, représentent autant de modèles permettant d'espérer des avancées importantes dans les années à venir. On comprend ainsi que le prochain défi de la recherche dans ce domaine est de décoder les liens entre la nature moléculaire du canal ionique, sa fonction cellulaire et ses implications dans les grandes fonctions de l'organisme ■

RÉFÉRENCES

1. Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol (London)* 1952 ; 116 : 449-72.
2. Neher E, Sakman B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 1976 ; 260 : 779-802.
3. Noda M, Shimizu S, Tanabe T, *et al.* Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* 1984 ; 312 : 121-7.
4. Changeux JP, Devillers-Thiéry A, Chemoulli P. Acetylcholine receptor : an allosteric protein. *Science* 1984 ; 225 : 1335-45.
5. Lehmann-Horn F, Küther G, Ricker K, Grafe P, Ballanyi K, Rüdell R. Adynamia episodica hereditaria with myotonia : a non-inactivating sodium current and the effect of extra-cellular pH. *Muscle Nerve* 1987 ; 10 : 363-74.
6. Fontaine B, Plassart-Schiess E, Nicole S. Diseases caused by voltage-gated ion channels. *Mol Aspects Med* 1997 ; 18 : 415-63.
7. Lory P, Monteil A, Chemin J, Bourinet E, Nargeot J. Du clonage des canaux calciques de type T à l'étude de leur rôle physiologique. *Med Sci* 2001 ; 17 : 979-88.
8. Lambert RC, Leresche N, Kozlov A, *et al.* Les entrées de calcium au voisinage du potentiel de repos : un rôle sur mesure pour les canaux T dans de multiples fonctions. *Med Sci* 2001 ; 17 : 989-98.
9. Coulon C, Blanchard JM. Flux calciques et expression génique. *Med Sci* 2001 ; 17 : 969-78.
10. Baulac S, An I, Brice A, Le Guern E. Épilepsies, convulsions fébriles et canaux ioniques : le début d'une longue histoire. *Med Sci* 2001 ; 17 : 999-1007.

TIRÉS À PART

B. Fontaine.