

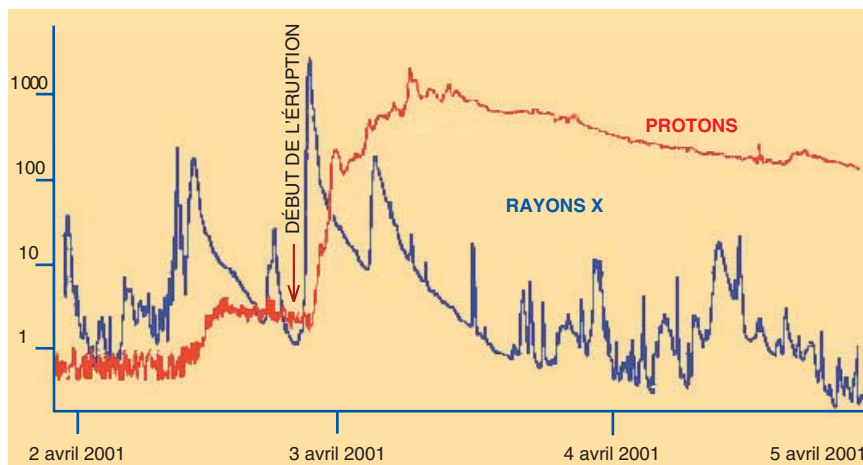
proposées. Elles diffèrent surtout par les hypothèses faites pour le calcul.

La plus simple consiste à calculer un champ potentiel ; dans ces modèles, on admet qu'aucun courant électrique ne circule (on néglige la présence du plasma coronal). Cela conduit à des configurations du champ magnétique simples, sans torsion ni cisaillement : malheureusement, cette approche n'apporte pas d'informations sur les possibles déclenchements d'éruptions, puisque l'énergie magnétique reste toujours minimale.

Il nous faut envisager des méthodes plus élaborées, où le champ magnétique et les courants électriques donnent une configuration stable, où toutes les forces sont en équilibre. Les méthodes disponibles aujourd'hui permettent aux astrophysiciens de calculer le champ magnétique à toutes les altitudes au-dessus des régions actives pour lesquelles on dispose de bonnes mesures du champ magnétique photosphérique et de son orientation. On peut alors, sur la base de critères quantitatifs, et non plus d'estimations empiriques, déterminer les régions où les éruptions risquent de se déclencher. Les calculs d'extrapolation ne donnent cependant que des solutions statiques et ne permettent pas de prévoir le moment de déclenchement de l'éruption. Pour y parvenir, il nous faudrait connaître l'évolution dynamique de la région concernée.

Une approche issue de la physique des plasmas, la magnétohydrodynamique (voir l'encadré des pages 58 et 59), fournit les équations nécessaires, sous certaines hypothèses, pour traiter le problème de l'évolution des structures magnétiques solaires. On peut alors suivre l'évolution des structures magnétiques coronales qui peuvent être à l'origine d'une éruption ou d'une éjection de matière coronale. Nécessitant une puissance de calcul considérable, ces méthodes ne sont pas encore opérationnelles, mais elles pourraient le devenir dans un futur relativement proche.

La prévision des éruptions solaires n'est qu'un exemple de l'utilisation des modèles récents élaborés pour la prévision de l'état de l'environnement terrestre. Pour que ces modèles soient utilisables, ils doivent tenir compte des interactions de tous les éléments qui interviennent dans les relations Soleil-Terre : l'activité solaire, le milieu interplanétaire, la magnétosphère terrestre, les ceintures



4. LES ÉMISSIONS DE RAYONS X (en bleu) et de protons (en rouge) ont été enregistrées par les satellites GOES, lors de l'éruption solaire du 2 avril 2001. On note que les premiers protons arrivent un peu après les premiers rayons X. Pour ces derniers, l'émission est de courte durée, puisqu'elle ne dure que quelques heures : c'est la durée de l'éruption solaire. Le flux des protons accélérés décroît plus lentement, car ils envahissent le Système solaire interne et il leur faut plusieurs jours pour s'en échapper.

de radiation (des zones, proches de la Terre, où les lignes de champ magnétique confinent des particules chargées, telles que des électrons ou des protons), sans oublier l'atmosphère terrestre.

Une approche globale des relations Soleil-Terre

La météorologie de l'espace ressemblera-t-elle un jour à la météorologie classique ? Grâce à une coopération internationale efficace, les météorologistes disposent d'une grande quantité de données d'observation, disponibles très rapidement par un échange permanent. Les observations sont faites d'une manière continue par des stations au sol et, aujourd'hui, par des satellites. La défaillance d'un de ces dispositifs de surveillance et d'un des satellites météorologiques entraîne son remplacement immédiat. Pour la prévision de l'activité solaire, de l'état du milieu interplanétaire et de l'état de l'environnement terrestre, ce n'est pas le cas aujourd'hui, car l'organisation globale est encore embryonnaire : seuls quelques satellites

opérationnels américains surveillent systématiquement le Soleil et l'environnement spatial. Les données disponibles par ailleurs le sont grâce aux stations d'observation au sol et aux satellites scientifiques, dont la durée de vie est limitée.

Au cours des dernières années, les agences spatiales et les industriels ont réalisé l'intérêt de prévoir la météorologie de l'espace. Ils préparent des programmes ambitieux de surveillance de l'environnement. Une meilleure utilisation des prévisions actuelles aurait sans doute évité la perte du satellite japonais ASCA, destiné à l'observation de l'Univers en rayons X. En effet, l'importante éruption solaire du 14 juillet 2000 et l'éjection coronale associée ont déclenché, le 15, un orage géomagnétique intense, qui a modifié l'orientation du satellite, dont les batteries solaires se sont déchargées. Or cet orage géomagnétique était aisément prévisible, l'heure même de son déclenchement aurait pu l'être ! En surveillant l'orientation du satellite et en anticipant les corrections nécessaires, on aurait sans doute évité de le perdre.

Pierre LANTOS est directeur de recherche, au CNRS, à l'Observatoire de Paris-Meudon. Tahar AMARI est directeur de recherche, au CNRS, au Centre de physique théorique de l'École polytechnique.

R. KIPPENHAHN, *Discovering the Secrets of the Sun*, éditions Wiley, Chichester, 1994.

P. LANTOS, *Le Soleil en face. Le Soleil et les relations Soleil-Terre*, Collection Culture scientifique, Masson, 1997.

T. AMARI, J.-F. LUCIANI, Z. MIKIC, J. LINKER, *A Twisted Flux Rope Model For Coronal Mass Ejections and Two Ribbon Flares*, in *Astrophysical Journal*, 2000, vol. 529, n° 1, pp. L49-L52, 2000.

K. KLEIN, G. TROTTET, P. LANTOS, J.-P. DELABOUDINIÈRE, *Coronal electron acceleration and relativistic proton production during the 14 juillet 2000 flare and CME*, in *Astronomy and Astrophysics*, à paraître.

La régulation de l'acidité dans l'organisme

LAURENT COUNILLON

Dans l'organisme, différentes réactions métaboliques libèrent des ions H^+ , qui rendent acides le contenu cellulaire et le sang. Tout excès ou tout déficit a des conséquences physiologiques graves, mais divers systèmes en contrôlent rigoureusement la concentration.

Le coup d'envoi va être donné. Les plongeurs sont prêts. Ils se concentrent. Un des concurrents adopte un rythme respiratoire rapide et profond. Comme beaucoup de plongeurs en apnée débutants, il pense qu'il pourra ainsi absorber un maximum d'oxygène et rejeter le plus possible de dioxyde de carbone, ce qui lui permettra de descendre plus profondément. Malheureusement, au moment où les autres candidats plongent, il s'écroule sur le pont du bateau. En fait, toute hyperventilation forcée crée d'abord une désorientation passagère, liée à une alcalinisation du sang (il devient basique), qui perturbe le fonctionnement des cellules cérébrales et risque d'aboutir à une syncope, voire à une noyade.

Cette scène, inspirée du film de Luc Besson, *Le grand bleu*, illustre les rôles multiples, mais souvent insoupçonnés, que joue l'acidité du sang. Dans des conditions normales, l'équilibre acido-basique de l'organisme est remarquablement stable, et ce n'est que dans certaines situations pathologiques, telles que les insuffisances rénales, respiratoires ou cardiovasculaires, que cet équilibre devient précaire. Lorsque les principaux systèmes de régulation de cet équilibre sont dépassés, des troubles qui perturbent le fonctionnement de toutes les cellules, des tissus, voire des organes, apparaissent.

Depuis Charles Davenport, dans les années 1950, on sait que l'équilibre acido-basique est fondamental pour

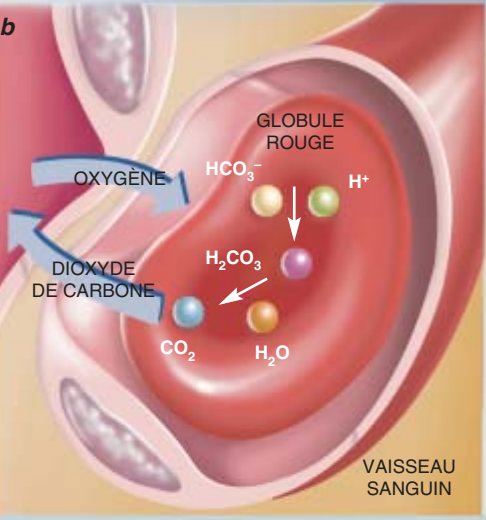
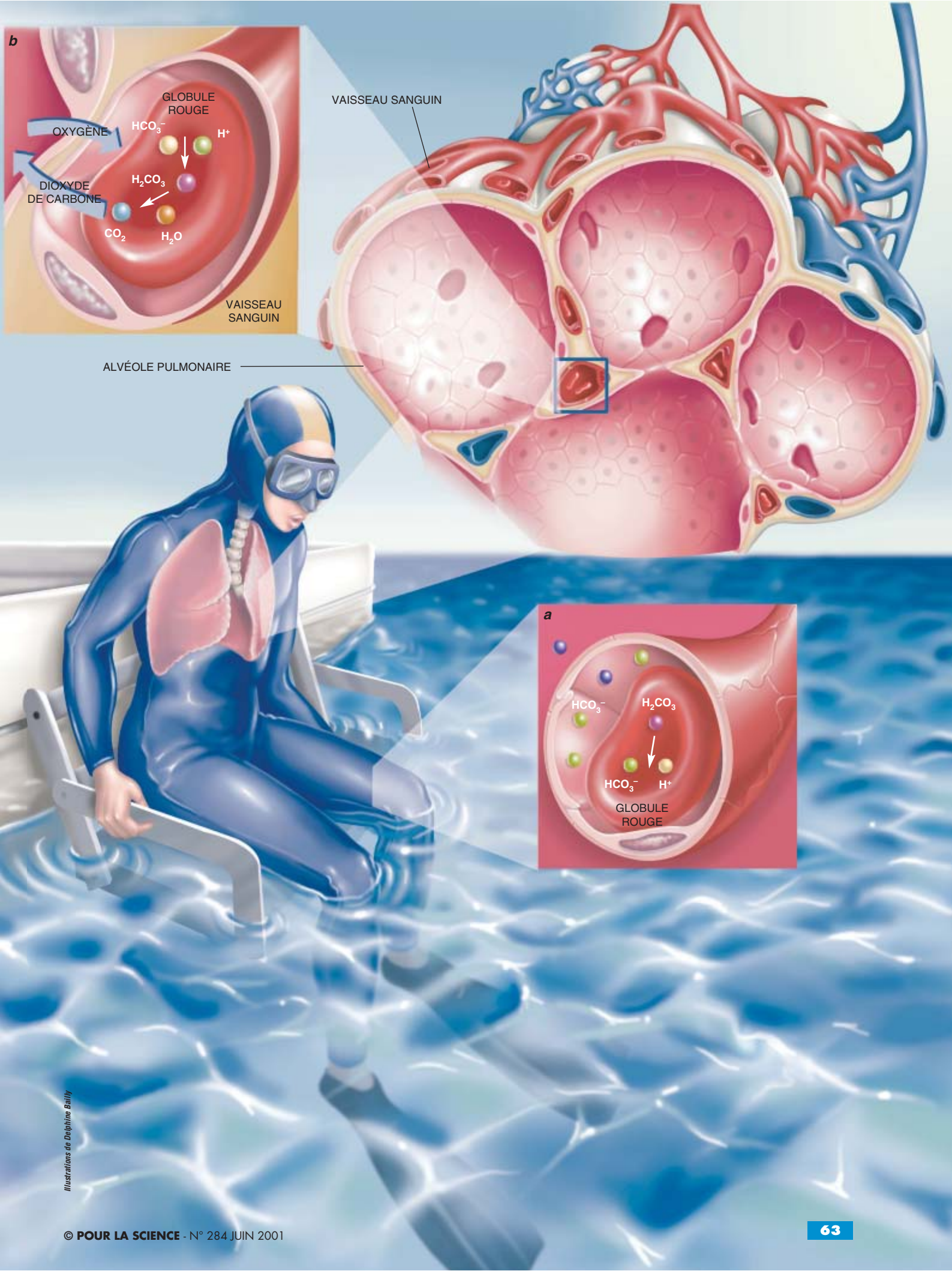
l'organisme, mais les mécanismes moléculaires de sa régulation n'ont été élucidés qu'au cours des 15 dernières années. Les progrès de la biochimie, de la pharmacologie et de la génétique ont permis l'identification des acteurs de cette régulation. Au sein des cellules, la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme est garantie par diverses protéines. Lorsqu'elles n'assurent plus leur rôle, l'équilibre est rompu et des conséquences néfastes surgissent dans tout l'organisme. Ces protéines régulatrices jouent un rôle vital et pourraient être des cibles thérapeutiques, à la fois pour assurer le maintien de l'équilibre acido-basique des fluides biologiques, et pour soulager certaines pathologies liées à une perturbation de cet équilibre.

On a également récemment découvert que des modifications de l'équilibre acido-basique jouent un rôle, c'est-à-dire de messenger qui avertit l'organisme de la présence d'un danger local : le cerveau est informé d'une région acidifiée par une sensation douloureuse.

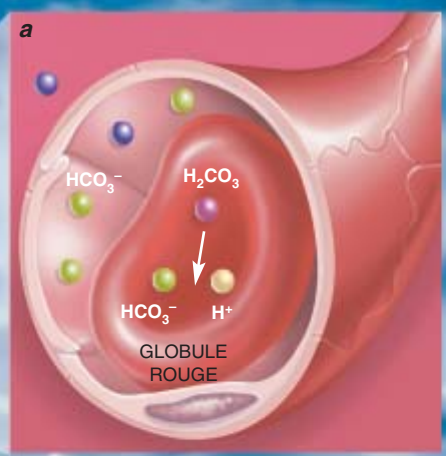
L'équilibre acido-basique

La sensation d'acidité est familière : le goût du vinaigre ou du citron, ou l'irritation qu'entraîne le contact accidentel d'une substance acide avec la peau. Pour quantifier le caractère acide ou basique (on dit aussi alcalin) des solutions aqueuses, on utilise le *pH*, le logarithme décimal de l'inverse de la concentration en protons hydratés, c'est-à-dire en ions H^+ (plus précisément H_3O^+ , mais, pour simplifier, nous utiliserons H^+). Ainsi, une solution aqueuse dont la concentration en ions H^+ est égale à 10^{-7} mole par litre a un *pH* égal à 7. En-dessous de 7, le *pH* de l'eau pure, la solution est acide (les principaux fluides biologiques ont un *pH* proche de 7). Au-dessus de 7, la solution est basique. Ce paramètre est important pour les êtres vivants, car les caractéristiques des molécules qui les composent et qui sont en solution dans l'eau, principal constituant de l'organisme, sont parfois modifiées lors des variations du *pH*. En effet, les biomolécules portent de nombreuses fonctions ionisables, des groupes chimiques

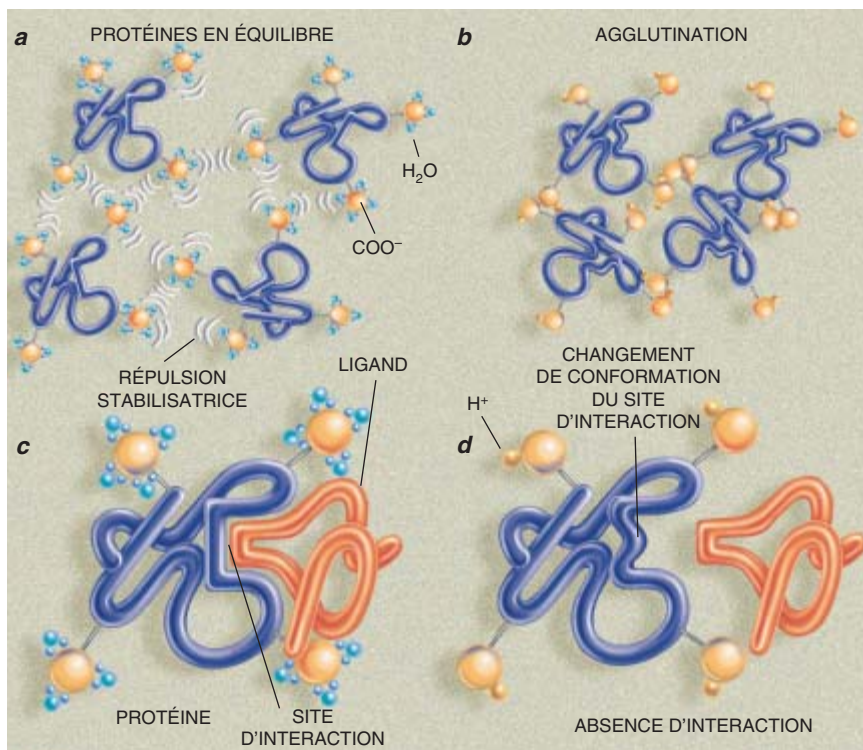
1. LA PRODUCTION DE DIOXYDE DE CARBONE dans les cellules, lors de la dégradation du glucose, entraîne l'apparition d'acide carbonique H_2CO_3 , qui se dissocie en HCO_3^- et H^+ . Les ions HCO_3^- s'accumulent dans les globules rouges et sont transportés, par le sang (a), jusqu'aux poumons. Là, les ions HCO_3^- se recombinaient avec des ions H^+ pour redonner de l'acide carbonique H_2CO_3 (b) ; sous l'action de l'anhydrase carbonique des globules rouges, cette molécule se dissocie en une molécule d'eau et une molécule de dioxyde de carbone, qui est éliminée dans l'air expiré. La respiration est une façon pour l'organisme de maintenir son équilibre acido-basique. Certains plongeurs en apnée débutants pensent qu'ils resteront plus longtemps sous l'eau s'ils enrichissent au maximum leur sang en oxygène : juste avant de plonger, ils respirent vite et profondément. Malheureusement, cette hyperventilation perturbe leur équilibre acido-basique et aboutit parfois à une syncope.



ALVÉOLE PULMONAIRE



Illustrations de Delphine Barby



2. UN CHANGEMENT DE L'ACIDITÉ d'un milieu risque de modifier le comportement des protéines. Ainsi, en milieu neutre, des protéines chargées restent en équilibre parce que les groupes chargés sont entourés de molécules d'eau (a). Lorsque le pH diminue, certaines charges négatives sont neutralisées par des ions H⁺ présents en excès dans la solution, l'équilibre est rompu, et les molécules ont tendance à s'agglutiner (b), formant des agrégats souvent toxiques pour l'organisme. Lorsque la charge d'une protéine change, sa conformation risque également d'être modifiée au point que les interactions normalement autorisées (c) entre une protéine et la molécule substrat (son récepteur ou un ligand, par exemple) sur laquelle elle agit ne peuvent plus avoir lieu (d), ce qui perturbe les réactions métaboliques.

qui fixent ou qui libèrent des ions H⁺ selon les conditions environnantes. Ainsi, plus la concentration en ions H⁺ de l'eau est élevée, plus ces groupes ont de chances de rencontrer des ions H⁺ et d'en fixer, et inversement.

Cette capacité de lier ou de libérer des ions H⁺ dépend aussi des caractéristiques intrinsèques de ces groupes ionisables, notamment d'une constante spécifique de chaque groupe, nommée pK_a . Quand le pH du milieu est supérieur au pK_a , les groupes concernés ont peu de chance de fixer des protons libres, tandis que pour un pH inférieur au pK_a , ils en fixent, de sorte qu'ils acquièrent une charge positive ou perdent une charge négative.

Dans certaines conditions, l'état d'ionisation et, par conséquent, les caractéristiques physiques des molécules biologiques sont très sensibles aux variations du pH, car elles modifient la charge électrique des molécules présentes dans la solution. Ceci est particulièrement important pour les protéines, qui ont des rôles vitaux et qui, pour agir, doivent souvent fixer une autre molécule, nommée ligand. Pour certaines pro-

téines (voir la figure 2), lorsque la concentration en ions H⁺ augmente (le pH diminue), la charge négative présente sur le site de liaison du ligand est neutralisée par la fixation d'un ion H⁺ ; l'interaction électrostatique entre la protéine et son ligand n'a plus lieu. Normalement les protéines sont en équilibre parce que leurs groupes chargés sont entourés de molécules d'eau. En revanche, quand le pH diminue, les ions H⁺, qui ont une forte affinité pour les groupes portant une charge négative, s'y fixent. Les charges négatives sont neutralisées. Les interactions intermoléculaires stabilisatrices disparaissent : les protéines s'agglutinent et forment un précipité insoluble, souvent toxique. De surcroît, une acidité importante favorise la dénaturation des protéines et leur précipitation.

Au sein des cellules, diverses réactions chimiques produisent constamment des ions H⁺, ce qui a tendance à acidifier les milieux intra- et extracellulaires. Ainsi, une activité sportive intense déclenche une surproduction d'ions H⁺ dans les muscles ; cet excès contribue aux sensations douloureuses,

telles que les crampes. Lors d'un effort physique intense, les fibres musculaires produisent de grandes quantités d'acide lactique, qui acidifie l'intérieur des cellules musculaires, les myocytes. Certaines enzymes qui interviennent dans la production de l'énergie des cellules, l'ATP, sont inhibées par cette baisse du pH, ce qui occasionne une fatigue musculaire notable. Quand l'effort se prolonge, les cellules musculaires n'ont plus assez d'ATP pour fonctionner et ne parviennent pas à maintenir leur équilibre ionique : des contractures musculaires, ou crampes, apparaissent. La répartition des fluides dans les espaces extracellulaires est également perturbée, et il en résulte un phénomène de gonflement des myocytes, qui peut devenir douloureux lorsque les terminaisons nerveuses sensibles à la pression sont trop comprimées. Quand l'effort est trop important et trop prolongé, les fibres musculaires subissent des microlésions, qui peuvent se manifester sous la forme de courbatures.

Dans des cas extrêmes, une trop forte acidose aboutit au coma, voire à la mort, et c'est vraisemblablement ce qui s'est produit pour le soldat grec qui, pour annoncer la victoire du général athénien Miltiades sur les Perses, parcourut en courant les 48 kilomètres qui séparaient Athènes du champ de bataille proche du village de Marathon.

Pour éviter les différents effets délétères de l'augmentation de l'acidité dans l'organisme, les êtres vivants disposent d'un arsenal de mécanismes qui résorbent rapidement le trop-plein d'ions H⁺.

Lutte passive et lutte active contre l'excès d'ions H⁺

Pour lutter contre l'acidose, l'organisme dispose de remparts locaux et globaux. Le rempart local est constitué par les molécules ionisables elles-mêmes. En effet, lorsque le pH varie, celles-ci fixent ou libèrent des ions H⁺, amortissant ainsi les modifications de l'équilibre acido-basique. C'est l'effet tampon. Une espèce ionisable est un tampon d'autant plus efficace qu'elle capte des protons en cas d'acidification, et qu'elle en cède en cas d'alcalinisation. De nombreux systèmes biologiques accumulent des petites molécules ionisables dont le pK_a est proche de 7, et dont les propriétés varient peu en fonction de leur état d'ionisation. Chez les mammifères, le tampon principal du plasma est constitué par les groupes phosphate libres.

Les tampons présentent l'inconvénient de ne fonctionner que dans des zones de pH restreintes et d'avoir une capacité d'«amortissement» limitée. Ce sont des systèmes incapables d'assurer l'équilibre du pH dans un organisme constitué de milliards de nos cellules. Plus que les systèmes tampons, les garants de l'équilibre acido-basique global sont les systèmes respiratoire, circulatoire et excréteur.

Le dioxyde de carbone, produit par les réactions d'oxydation du glucose qui ont lieu dans les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules, se combine avec les molécules d'eau pour donner de l'acide carbonique (H_2CO_3). Cette réaction est réversible, car l'acide carbonique se décompose facilement en eau et en dioxyde de carbone. Dans l'organisme, l'association ou la dissociation du dioxyde de carbone et de l'eau est activée par une enzyme, l'anhydrase carbonique.

Souvent considéré comme un «déchet», le dioxyde de carbone est précieux, car associé à l'eau, il a des propriétés acido-basiques remarquables. Sous sa forme H_2CO_3 , il peut s'ioniser, pour donner l'ion bicarbonate HCO_3^- , lequel peut fixer un ion H^+ et faire diminuer l'acidité. Le bicarbonate de sodium est un remède de grand-mère efficace contre l'acidité gastrique.

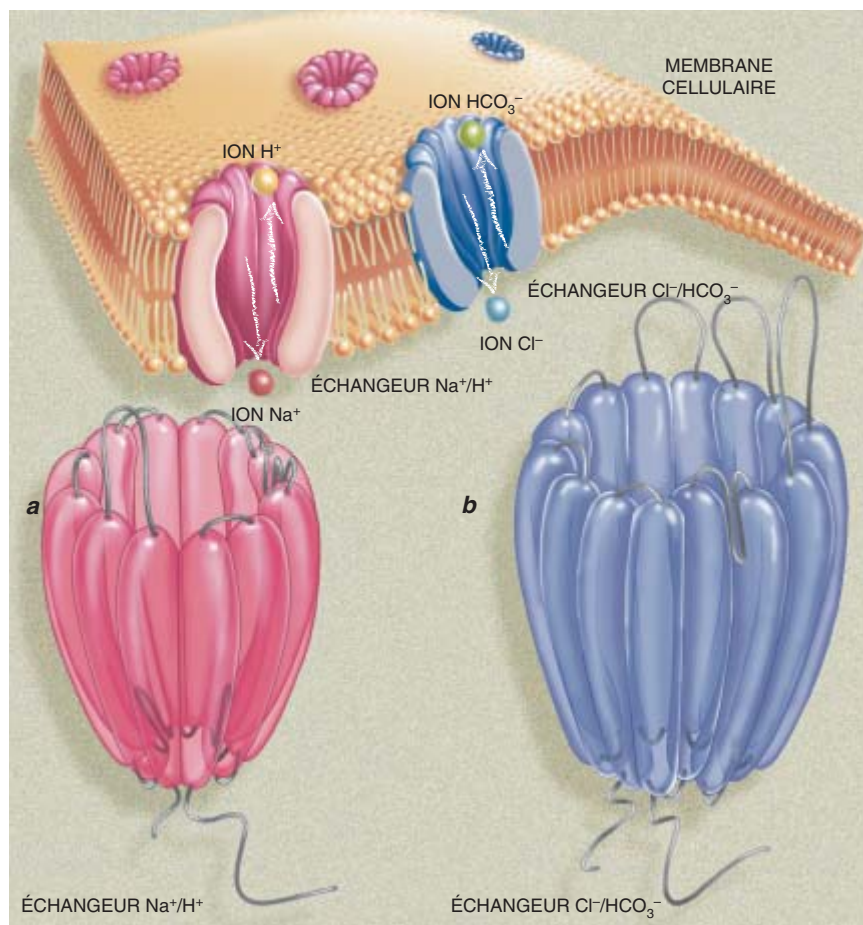
Les ions HCO_3^- produits par les cellules s'accumulent dans les globules rouges, et sont transportés par le sang jusqu'aux poumons. La pression partielle du dioxyde de carbone est négligeable dans l'air inspiré, de sorte que l'équilibre entre H_2CO_3 et CO_2 est déplacé dans le sens de la production de dioxyde de carbone, c'est-à-dire de la recombinaison des ions HCO_3^- avec des ions H^+ qui redonnent de l'acide carbonique H_2CO_3 , dans les alvéoles et les capillaires pulmonaires (voir la figure 1). Sous l'action de l'anhydrase carbonique des globules rouges, cet acide carbonique se dissocie rapidement sous forme d'eau et de dioxyde de carbone, éliminé dans l'air expiré.

Ainsi, l'élimination du dioxyde de carbone par le système respiratoire assure celle des ions H^+ produits par l'organisme. Contrairement au dogme, le dioxyde de carbone n'est pas un poison issu de l'activité métabolique des cellules, mais c'est une molécule vitale, car sa concentration maintenue dans des limites étroites garantit l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Le rein intervient aussi dans la régulation de l'équilibre acido-basique : il dispose de divers mécanismes actifs qui, d'une part, assurent l'évacuation des ions H^+ du sang dans les urines et, d'autre part, évitent l'élimination des ions bicarbonate par la voie urinaire (les ions sont réabsorbés par une structure nommée le tubule rénal). C'est pour cette raison que de nombreux désordres de la fonction rénale, qui autorisent la fuite des ions tampons, tels les ions phosphate et bicarbonate, dans les urines, ont des effets délétères sur le maintien de l'équilibre acido-basique et aboutissent parfois à des acidoses graves. Les premiers signes sont souvent un état de somnolence, des troubles de la mémoire et de l'attention, un pouls et un rythme respiratoire rapides, et des douleurs articulaires, thoraciques et abdominales. Lorsque l'insuffisance rénale responsable de la forte acidité du sang est traitée, les douleurs et les troubles neurologiques et respiratoires disparaissent.

Les transporteurs membranaires

Comme nous l'avons souligné, l'équilibre acido-basique des cellules doit être sans cesse réajusté, et la survie de ces cellules nécessite, outre les systèmes tampons locaux, des mécanismes actifs d'excrétion des protons, du cytoplasme vers le milieu extracellulaire. La membrane plasmique constitue une barrière entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, qui empêche la diffusion de l'eau, des ions et des molécules chargées. Pourtant, malgré la présence de cette barrière, les cellules sont capables, selon leurs besoins, d'accumuler ou d'éliminer toute une série de composés qui ne peuvent traverser passivement la membrane hydrophobe. Elles utilisent des protéines intégrées dans la membrane plasmique, essentiellement des canaux et des transporteurs membranaires, qui assurent le rôle d'interface entre l'intérieur et l'extérieur de



3. DEUX TYPES D'ÉCHANGEURS assurent la stabilité du pH au sein des cellules en transportant les ions H^+ ou les ions tampons bicarbonate HCO_3^- de part et d'autre de la membrane. L'échangeur sodium/proton (Na^+/H^+), qui compte 12 segments transmembranaires (a), assure l'excrétion des ions H^+ hors des cellules. L'échangeur chlore/bicarbonate (Cl^-/HCO_3^-) contient 14 segments intramembranaires (b) et fait sortir les ions tampons bicarbonate HCO_3^- des cellules. Ainsi, lorsque ces deux transporteurs fonctionnent à la même vitesse, des ions H^+ et HCO_3^- quittent les cellules de sorte que le bilan est une entrée d'ions chlorure et d'ions sodium.

la cellule. Ces transporteurs reconnaissent «leurs» molécules, ou substrats, parmi toutes celles qui sont présentes dans les fluides biologiques et les «fixent» spécifiquement. La protéine transporteur, qui porte d'abord son substrat à l'extérieur de la membrane change alors rapidement de conformation pour introduire la molécule prise en charge à l'intérieur de la cellule, où elle est relâchée.

Ainsi, afin de réguler leur *pH*, les cellules utilisent des transporteurs membranaires qui facilitent le passage des ions H^+ , ou des ions tampons à travers la membrane plasmique.

Quelles sont la structure et la fonction de ces protéines transporteurs? Contrairement aux protéines solubles, ces protéines insérées dans la membrane sont présentes en faibles quantités, et sont difficiles à purifier sous leur forme fonctionnelle. Dans les années 1980, on a commencé à étudier les caractéristiques moléculaires des différentes familles de transporteurs membranaires qui participent à la régulation du *pH*.

Chez les organismes pluricellulaires, deux principaux types d'«échangeurs» assurent la régulation du *pH* intracellulaire : un transporteur membranaire

qui élimine les ions H^+ en excès et les remplace par des ions sodium Na^+ (c'est l'échangeur sodium/proton, Na^+/H^+), et un transporteur membranaire qui, au contraire, a une fonction acidifiante : il favorise la sortie des ions bicarbonate HCO_3^- qu'il remplace par des ions chlorure Cl^- (c'est l'échangeur chlore/bicarbonate). Ces deux transporteurs, présents dans tous les types de cellules, maintiennent le *pH* intracellulaire en équilibre dynamique.

L'échangeur sodium/proton

Les échangeurs d'ions H^+ et Na^+ ont été découverts en 1976 par Heini Mürer de l'Université de Zurich. Ils utilisent l'énergie due au gradient de concentration du sodium qui règne de part et d'autre de la membrane plasmique grâce à la pompe à sodium, pour expulser un ion H^+ , en échange d'un ion sodium Na^+ qui entre dans le cytoplasme (voir la figure 3). Ces échangeurs sont bloqués par l'amiloride, un diurétique antihypertenseur, et par ses dérivés, qui empêchent la fixation du sodium sur la protéine.

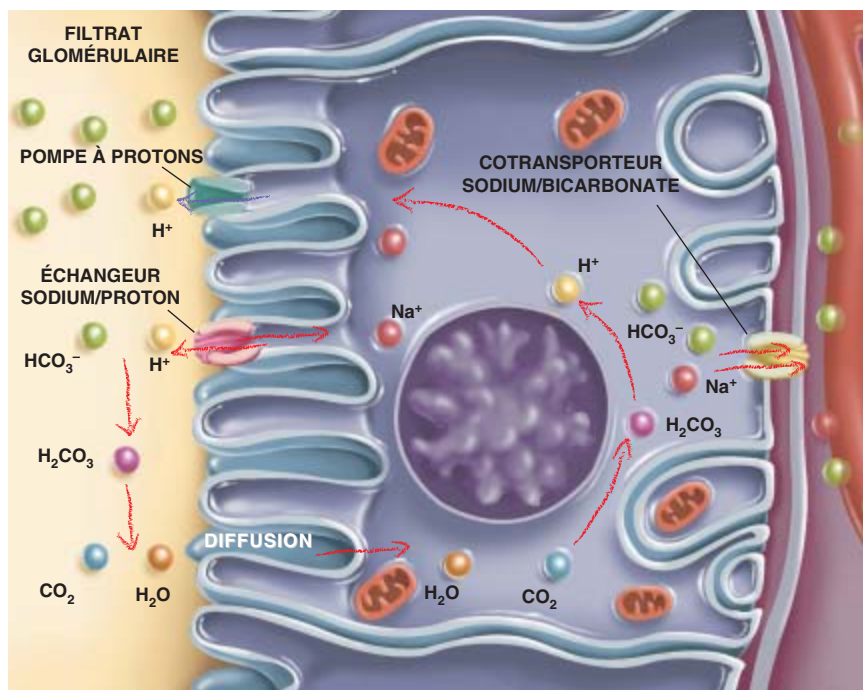
Ces inhibiteurs ont révélé qu'il existe différentes formes d'échangeurs

sodium/proton : une forme bloquée par de faibles concentrations d'amiloride, exprimée dans toutes les cellules, et responsable de la régulation du *pH* intracellulaire et des formes que seules de fortes concentrations en inhibiteurs parviennent à bloquer. Ces dernières sont présentes, notamment dans le tubule rénal et dans l'intestin (voir la figure 4). Elles participent à l'absorption intestinale du sodium, à la réabsorption rénale du sodium, et à l'élimination des ions H^+ dans les urines.

Ainsi, lorsque le *pH* cytoplasmique est proche de sa valeur optimale (entre 7,1 et 7,2 pour la majorité des types cellulaires), les échangeurs sodium/proton présents dans la membrane d'une cellule sont peu actifs, mais ils se mettent à fonctionner rapidement lorsque le milieu intracellulaire commence à devenir acide. Toute augmentation de la concentration intracellulaire en ions H^+ modifie le nombre de protons portés par certains des acides aminés qui constituent la protéine-échangeur. Cette modification est un interrupteur moléculaire qui confère aux échangeurs sodium/proton une conformation active. Ces derniers éliminent alors activement du cytoplasme les protons en excès : le *pH* intracellulaire est ramené à sa valeur physiologique.

L'activité de cet échangeur est modulable par d'autres facteurs que le *pH*. Ainsi, dans la majorité des types cellulaires, de nombreuses stimulations par des hormones, des neuromédiateurs ou des facteurs de croissance (encore nommés mitogéniques), sont capables d'augmenter l'efficacité de l'échangeur sodium/proton. Ces diverses substances modifient la conformation de l'échangeur et, par conséquent, son affinité pour les ions H^+ : elles changent le seuil d'activation de l'échangeur sodium/proton, qui devient plus sensible aux variations du *pH*.

En 1989, Jacques Pouyssegur et ses collègues de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, isolèrent les séquences génétiques codant un échangeur sodium/proton. On put alors préciser la structure de ce type de protéines. La protéine, intégrée dans la bicouche lipidique, a 12 segments transmembranaires, et un grand domaine cytoplasmique, qui module l'activation de l'échangeur en fonction de l'état de stimulation des cellules par les signaux hormonaux ou mitogéniques. Cette région régulatrice est organisée en un enchaînement de sous-



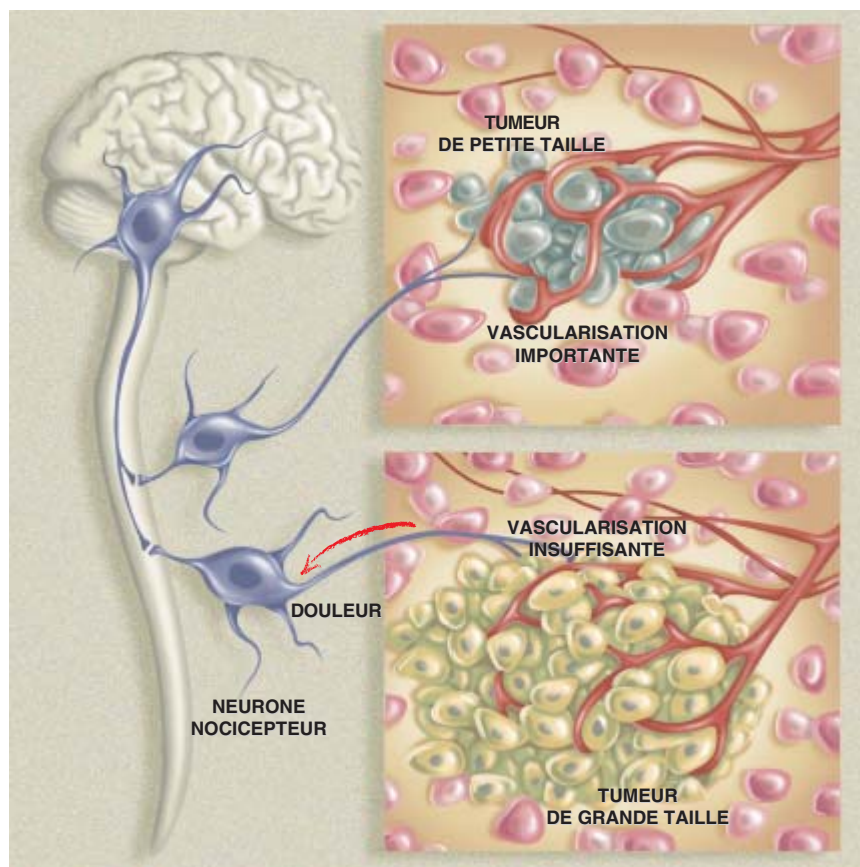
4. DANS LE REIN, les ions H^+ excrétés par les échangeurs sodium/proton et par les pompes à protons situés sur la bordure en brosse des cellules se recombinaient avec les ions HCO_3^- présents dans le filtrat glomérulaire et redonnent l'acide carbonique H_2CO_3 . Sous l'action de l'anhydrase carbonique, ce dernier est transformé en dioxyde de carbone dissous qui diffuse librement à travers les membranes cellulaires. À nouveau hydraté, il donne de l'acide carbonique, lequel se dissocie, et les ions bicarbonate sont «réabsorbés» activement dans le milieu intérieur. De nombreux désordres de la fonction rénale, qui autorisent la fuite des ions tampons dans les urines, ont des effets délétères sur le maintien de l'équilibre acido-basique et aboutissent, parfois, à des acidoses graves.

domaines qui sont la cible de différentes protéines responsables de la transmission des signaux extracellulaires au cœur des cellules. L'interaction de la région cytoplasmique avec les effecteurs de ces différents signaux produit des changements de structure de l'échangeur qui en modulent l'efficacité.

Après l'obtention des séquences génétiques de la forme la plus exprimée de l'échangeur sodium/proton, nommée NHE-1, les gènes codant des formes plus spécialisées d'échangeurs ont été isolés, notamment par l'équipe de Mark Donowitz, de l'Université Johns Hopkins, à Baltimore, et par celle de John Orłowski, de l'Université McGill de Montréal. Toutes ces protéines dérivent d'un gène ancestral commun, et ont des séquences apparentées. Les échangeurs NHE-1 et NHE-6 sont exprimés dans toutes les cellules. Les formes NHE-2 et NHE-3 sont présentes dans la bordure en brosse de l'intestin grêle et du tubule rénal, où elles participent à l'absorption du sodium. L'équipe de Michel Paillard, à l'Hôpital Broussais, a caractérisé l'expression des formes NHE-2, NHE-3 et NHE-4 de l'échangeur dans le tubule rénal ; désormais, on comprend mieux comment ces formes contribuent à l'acidification urinaire et à la réabsorption des ions bicarbonate (voir la figure 4). La forme NHE-5 est localisée dans le cerveau et assurerait une régulation supplémentaire du pH dans ces cellules dont l'activité électrique est très sensible aux variations de l'acidité.

L'échangeur chlore/bicarbonate

L'activité alcalinisante de l'échangeur sodium/proton est compensée par un autre système de transport, l'échangeur chlore/bicarbonate, qui, au contraire, a une action acidifiante sur le cytoplasme. Comme nous l'avons rappelé, toute augmentation de pH intracellulaire entraîne la dissociation de l'acide carbonique présent dans le cytoplasme en ions H^+ et HCO_3^- . Lorsque cela se produit, les échangeurs chlore/bicarbonate font sortir activement les ions HCO_3^- du cytoplasme, et maintiennent à l'intérieur des cellules les ions H^+ qui proviennent de l'acide carbonique dissocié : le milieu intracellulaire s'acidifie. On a montré qu'il existe différentes formes d'échangeurs chlore/bicarbonate, qui ont des rôles physiologiques différents.



5. UNE AUGMENTATION DE L'ACIDITÉ des cellules peut déclencher un signal douloureux. Ainsi, les cellules en prolifération dans certaines tumeurs peu vascularisées consomment de grandes quantités d'énergie, et manquent souvent d'oxygène, ce qui crée une acidification chronique de la masse tumorale. Des neurones spécialisés sont capables de détecter une telle acidification et de convertir cette information en un signal électrique qui se propage jusqu'au cerveau

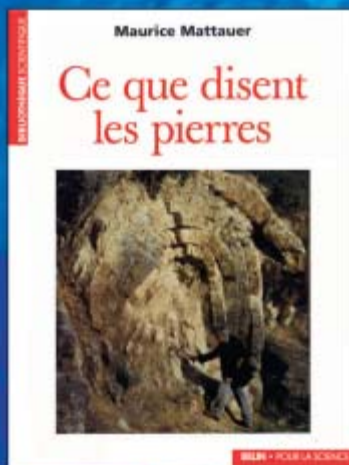
Le premier gène codant un de ces échangeurs a été isolé par l'équipe de Harvey Lodish, à l'Institut Whitehead, à Cambridge, en 1985 ; c'est l'échangeur AE_1 . Il est présent en grandes quantités dans la membrane des globules rouges, où il permet l'accumulation des ions bicarbonate qui seront ensuite évacués dans les poumons. Ultérieurement, d'autres gènes ont été isolés : ils codent le même type d'échangeurs, mais leur localisation change selon le gène exprimé. Ainsi les formes AE_2 , et AE_3 sont exprimées dans le tube digestif, le rein, le cœur, les muscles lisses, ou le cerveau, où elles assurent le maintien du pH intracellulaire en contrôlant les concentrations en bicarbonate intra- et extracellulaires.

Comme les échangeurs sodium/proton, ces transporteurs comportent une partie cytoplasmique, capable de fixer différentes protéines qui modulent leur activité, et une région transmembranaire qui assure la fonction de transport. Cette dernière, sur laquelle se fixent les inhibiteurs, est constituée de 14 segments transmembranaires.

Les rôles physiologiques des variations de l'acidité

Pendant longtemps, on a cru que les perturbations de l'équilibre homéostatique étaient accidentelles. Puis on a découvert avec surprise que les petites fluctuations de la concentration en ions H^+ , tant dans les milieux extracellulaires qu'intracellulaires, sont en fait exploitées par les organismes et par les cellules pour accomplir des fonctions physiologiques importantes, par exemple la transmission de messages douloureux, ou le renouvellement des tissus.

De nombreuses situations provoquant une lésion tissulaire entraînent une acidification de l'environnement des cellules lésées : lors d'un infarctus du myocarde, l'ischémie provoquée par l'occlusion d'une ou de plusieurs artères coronaires entraîne une acidose des cellules cardiaques. De même, les cellules en prolifération dans certaines tumeurs de grande taille ou peu vascularisées consomment de grandes quantités d'énergie, et manquent souvent d'oxygène, ce qui crée une acidification



CE QUE DISENT LES PIERRES

Maurice Mattauer

Ce livre vous convie à une promenade illustrée dans l'univers des pierres. À partir de l'image, Maurice Mattauer, professeur de géologie à l'Université de Montpellier, reconstitue l'histoire des roches et les grands événements dont elles sont les témoins, et invite à un «retour aux pierres», gage d'une nouvelle compréhension de la nature.

Code 075001 • 100 F
144 pages

Voir bon de commande
page 98

BELIN • POUR LA SCIENCE

chronique de la masse tumorale. Enfin, de nombreuses maladies inflammatoires s'accompagnent d'une forte activité métabolique des cellules présentes dans la région de l'inflammation, et le pH diminue dans les espaces extracellulaires de cette région. Dans tous ces cas, le cerveau est informé de la présence d'une région acidifiée par une sensation douloureuse. Des neurones spécialisés sont capables de détecter une acidification et de convertir cette information en un signal électrique qui se propage jusqu'au cerveau.

L'équipe de Michel Lazdunski, à l'Université de Nice-Sophia Antipolis, a découvert un élément clef du mécanisme de la transmission des signaux douloureux contrôlés par le pH. Ce sont des canaux ioniques, présents notamment sur les neurones sensoriels, qui ont la particularité d'être activés par un excès extracellulaire d'ions H^+ . Dès qu'ils détectent un tel excès, ces canaux laissent pénétrer massivement des ions sodium chargés positivement dans les neurones, qui sont alors dépolarisés (la différence de potentiel qui règne normalement de part et d'autre de la membrane neuronale disparaît), événement qui déclenche la transmission du message douloureux. Des substances qui bloqueraient l'ouverture de ces canaux en présence d'un excès d'ions H^+ formeraient une nouvelle classe d'analgésiques. De tels inhibiteurs soulageraient les personnes qui ont des douleurs chroniques, pour lesquelles les seuls traitements disponibles actuellement ont d'importants effets secondaires.

Ainsi, l'équilibre acido-basique agit sur le système nerveux central. Il intervient aussi lors d'un mécanisme qui garantit le maintien de l'intégrité de nombreux tissus, ou le bon fonctionnement du système immunitaire : le renouvellement cellulaire. Les cellules qui doivent être renouvelées se «suicident» par apoptose, ou mort cellulaire programmée, un phénomène différent de la mort cellulaire violente ou accidentelle, nommé nécrose. Lors d'une nécrose, les cellules éclatent et leur contenu est déversé dans le milieu extracellulaire ; au contraire, lors d'une apoptose, les cellules se fragmentent en petites vésicules dont le contenu est dégradé par des enzymes et qui finissent par être digérées par les macrophages du système immunitaire. Lors de l'apoptose, une acidification intracellulaire active certaines protéines qui ne fonctionnent qu'en milieu acide, notamment des

enzymes qui découpent l'ADN des cellules. L'action de ces enzymes évite que les longs brins visqueux d'ADN n'encombrent les espaces extracellulaires.

Cette acidification intracellulaire est due, dans les cellules épithéliales, à une activation de l'échangeur chlore/bicarbonate, probablement associée à une inhibition de l'échangeur sodium/proton. Une meilleure connaissance des transporteurs membranaires qui provoquent cette acidification intracellulaire pourrait être utilisée pour la mise au point de traitements contre certaines maladies obstructives, par exemple la mucoviscidose. Chez les personnes atteintes de cette maladie, on constate que le tissu épithélial tapissant les bronches se nécrose au lieu d'être renouvelé par apoptose, ce qui entraîne une viscosité trop importante du mucus bronchique, associée à une inflammation chronique des voies respiratoires.

De surcroît, on a récemment découvert une nouvelle fonction des échangeurs sodium/proton : ils semblent favoriser la prolifération incontrôlée des cellules et, par conséquent, participer à l'apparition de certains cancers. En se liant à des récepteurs membranaires, les facteurs de croissance commandent la division cellulaire : ils déclenchent l'activation en cascade de diverses protéines intracellulaires, qui constituent des voies de signalisation mitogénique. Ces voies de signalisation aboutissent finalement à des protéines clefs, dont l'activation déclenche de façon irréversible l'entrée des cellules dans un cycle prolifératif commençant par la duplication de l'ADN, et se terminant par la division cellulaire. Les échangeurs sodium/proton constituent des protéines remarquables, car elles sont la cible commune de toute une série de voies de signalisation mitogénique : elles joueraient un rôle important dans le phénomène de prolifération cellulaire.

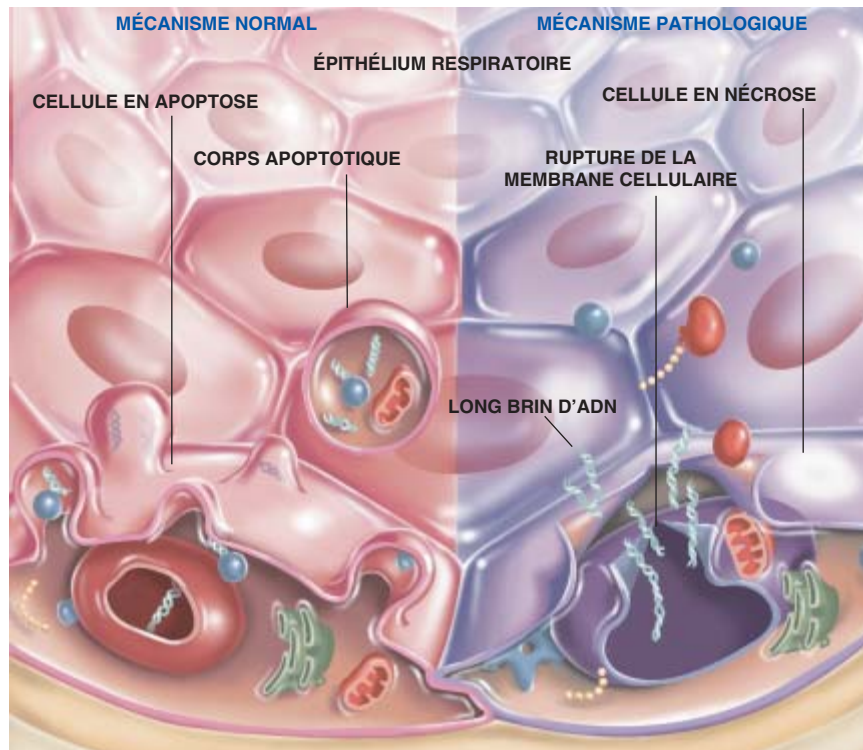
De l'acidose aux traitements

Enfin, si l'acidification a généralement des conséquences négatives pour le fonctionnement normal des cellules, le remède est parfois pire que le mal ! Ainsi, lors d'un infarctus du myocarde, l'approvisionnement en oxygène de certaines régions du cœur est notablement réduit. Les cellules du myocarde normalement approvisionnées par l'artère désormais obstruée ne convertissent plus le glucose en dioxyde de

carbone pour produire l'énergie nécessaire à leur activité contractile. Elles utilisent un mécanisme de remplacement, la glycolyse anaérobie, qui a un faible rendement énergétique et entraîne l'accumulation de sous-produits du métabolisme, tels l'acide lactique et l'acide pyruvique, ce qui provoque une forte acidification intracellulaire.

Celle-ci est efficacement compensée par l'échangeur sodium/proton qui expulse les ions H^+ hors des cellules cardiaques. Malheureusement, le prix à payer pour le maintien du pH dans ces cellules privées d'oxygène est une accumulation massive d'ions Na^+ dans le cytoplasme, ce qui, dans ce cas, a des conséquences particulièrement néfastes. En effet, les cellules cardiaques sont des cellules excitables, qui se contractent dès que leur espace intracellulaire se remplit de charges positives. Dans des conditions normales, l'entrée des charges positives à l'intérieur des cellules cardiaques et leur sortie sont coordonnées dans l'espace et dans le temps. Cela aboutit à une activité contractile rythmique de l'ensemble du muscle cardiaque qui assure la circulation sanguine. Lors d'une acidification post-ischémique ayant déclenché une accumulation d'ions sodium par l'intermédiaire de l'échangeur sodium/proton, certaines régions du muscle cardiaque deviennent très positives, ce qui peut entraîner l'apparition de contractures étendues sur toute la région privée d'apport sanguin. À plus long terme, lorsque l'occlusion artérielle a été éliminée, cette surcharge de sodium déclenche parfois une activité contractile désordonnée, et des arythmies.

Quand ces arythmies sont fréquentes, elles se propagent à l'ensemble des fibres musculaires cardiaques, qui se contractent de façon désordonnée. Ce phénomène spectaculaire est nommé fibrillation et il est difficile à maîtriser. L'accumulation de sodium due à l'action de l'échangeur sodium/proton serait responsable de nombreuses morts subites par insuffisance cardiaque. Une petite ischémie transitoire se produisant chez une personne souffrant de troubles coronariens entraînerait, par ce mécanisme, un excès d'ions sodium dégénérant en arythmies, puis en fibrillation. Ainsi, nous sommes confrontés à une situation paradoxale, où l'activité d'un mécanisme chargé de la protection des cellules contre les acidifications peut être plus dangereuse que l'ischémie proprement dite.



6. LORS DE L'APOPTOSE normale des cellules, on constate que le milieu intracellulaire s'acidifie, de sorte que diverses protéines qui ne fonctionnent qu'en milieu acide sont activées. C'est notamment le cas des enzymes qui découpent l'ADN. Les cellules se fragmentent en petites vésicules dont le contenu est dégradé par des enzymes et qui finissent par être digérées par les macrophages du système immunitaire : le contenu cellulaire n'est pas déversé dans le milieu extracellulaire (à gauche). Au contraire, lors d'une nécrose pathologique, les cellules éclatent et leur contenu se répand dans le milieu extracellulaire : les longs brins visqueux d'ADN encombrant alors les espaces extracellulaires (à droite). Ainsi, le mucus bronchique des personnes atteintes de mucoviscidose est visqueux, car il contient de l'ADN non dégradé, ce qui cause des difficultés respiratoires. De surcroît, le contenu cellulaire déversé dans les voies respiratoires déclenche des réactions inflammatoires aiguës.

En effet, cette ischémie seule aboutirait à la nécrose d'une région limitée du cœur, sans perturber les propriétés contractiles de l'ensemble du muscle cardiaque. La connaissance de ce mécanisme pathologique, élucidé par M. Lazdunski, Paul Vigne et Christian Frelin, a ouvert une nouvelle voie de recherche pour l'élaboration de traitements des arythmies associées aux troubles coronariens. Le blocage de l'échangeur sodium/proton par des inhibiteurs spécifiques doit avoir des effets anti-aryth-

miques en cas d'ischémie cardiaque. De fait, plusieurs laboratoires privés ont récemment élaboré des inhibiteurs spécifiques de l'échangeur sodium/proton, tels que le cariporide et l'éniporide. Ceux-ci sont capables de supprimer de façon quasi totale les arythmies dues à une ischémie cardiaque chez l'animal. Ces molécules sont actuellement testées au cours d'essais cliniques chez des patients souffrant de troubles coronariens, et feront peut-être partie des anti-arythmiques de demain.

Laurent COUNILLON est maître de conférences, à l'Université de Nice – Sophia-Antipolis, dans l'unité CNRS UMR 6548.

Sous la direction de E. J. CRAGOE Jr, T.R. KELLYMAN, et L. SIMCHOWITZ, *Amiloride and its Analogs. Unique cation Transport Inhibitors*, VCH publishers, 1992.

J. KYTE, *Structure in Protein Chemistry*, Garland, 1995.

A. J. VANDER et al., *Physiologie Humaine*, troisième édition. Chenelière/McGraw Hill, 1995.

E. SHECHTER, *Biochimie et Biophysique des Membranes. Aspects Structuraux et Fonctionnels*, Deuxième édition, Masson, 1999.

Sous la direction de D.W. SELDIN et G. GIEBISCH, *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, Troisième édition, Lippincott Williams and Wilkins publishers, 2000.

L. COUNILLON et J. POUYSSÉGUR, *The expanding family of eucaryotic Na^+/H^+ exchangers*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, n° 1, pp. 1-4, 2000.

