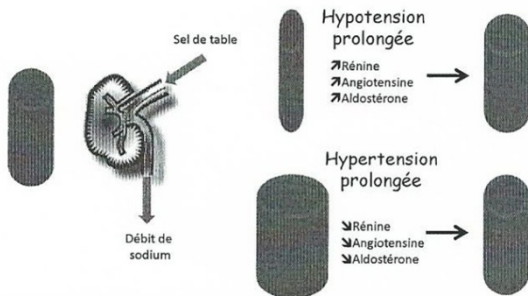


Pression artérielle, transport rénal de Na⁺ : aspects moléculaires

I. La pression artérielle, définition et pathologies

La pression artérielle est régulée durablement par le rein qui contrôle les apports et sorties du sel (ne garde que ce qu'il a besoin). Il remplit les vaisseaux (l'eau suit le sel) et régule la volémie. C'est un caractère **quantitatif continu**, influencé par l'environnement et les gènes (transmis et transformés).

Contrôle durable de la pression artérielle par le rein



Le contrôle **transitoire** de la pression artérielle par les vaisseaux est possible grâce aux **catécholamines**, et donc par la vasoconstriction. Ex : lors d'une hémorragie brutale.

Le contrôle **durable** de la pression artérielle se fait via le rein → 2 hypothèses :

→ Si hypotension prolongée, par exemple lors d'une gastro-entérite (une ↘ du sel absorbé entraîne une ↘ de la TA) → le SRAA se met en route et agit sur le transport de Na⁺ rénal

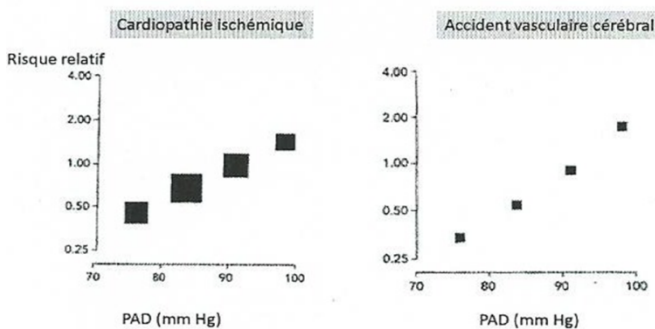
pour rétablir la tension : pomper le sel de l'urine primitive aux vaisseaux.

Si hypotension chronique → risques de diminution de la vascularisation cérébrale (et donc de l'O₂) → Signes de syncope cérébrale : Fatigabilité, vertiges, lipothymies (défaillance sans perte de connaissance) et syncopes (perte de connaissance) : simple à gérer.

→ Si hypertension prolongée : par exemple lors de perfusion de soluté isotonique, l'action du SRAA ↘, le rein élimine l'excès de Na⁺ pour restaurer la TA.

Si hypertension chronique (fréquente) → le risque vasculaire et d'atteinte coronarienne est ↗ : Problème de santé publique !!

Symptômes en rapport avec une hypertension chronique



Mc Mahon, Lancet, 1990

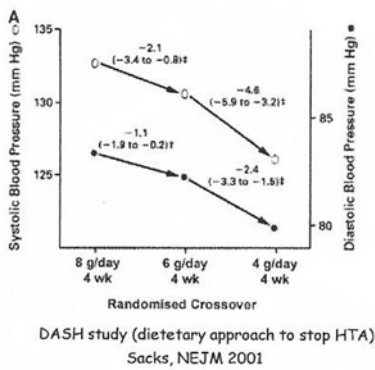
HTA chronique : 25 % de la population des pays développés

Il existe une linéarité entre la PAD et le risque relatif : surmortalité cardiovasculaire et augmentation du risque d'AVC.

→ 25 % de la population dans les pays développés sont exposés à un sur risque de pathologies vasculaires (ce pourcentage augmente avec l'obésité).

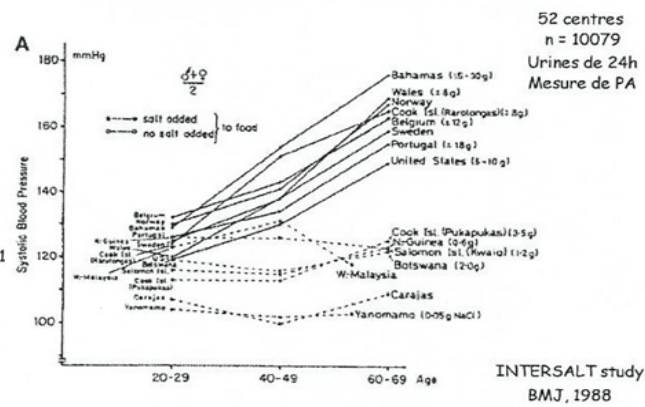
A. Le critère environnemental

Effet de la réduction des apports sodés

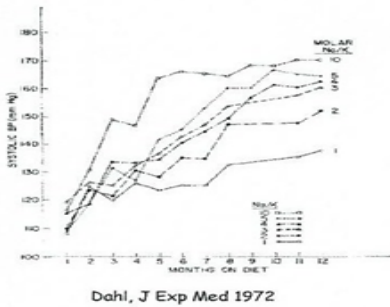


n = 204
120 < P < 159
80 < P < 95
H/F = 1
noirs/blancs = 1

Effet du niveau de consommation de sel



Modifications des apports de sel chez le rat



Etude du rat et des hommes : Quand on est en haut d'une courbe, on a donné au rat une forte quantité de sel et inversement.

Ces 3 expériences nous montrent que : **→ Une exposition chronique et durable à une alimentation riche en sel augmente la TA et donc le risque d'accident vasculaire. Plus on vieillit, plus on est exposé et plus on a de risques d'avoir de l'HyperTA et des accidents vasculaires.**

NB : pour mesurer la consommation de sel en 24h on dose le sodium dans l'urine des 24h, à l'état d'équilibre la natriurèse est

proportionnelle aux apports alimentaires en sel.

L'effet de l'environnement se limite à la consommation du sel de table.

B. le critère génétique

Expérience : ciblage d'un organe, le rein : transplantation d'un rein d'un rat en hypertension à un rat sain : **L'hypertension suit le rein !!**

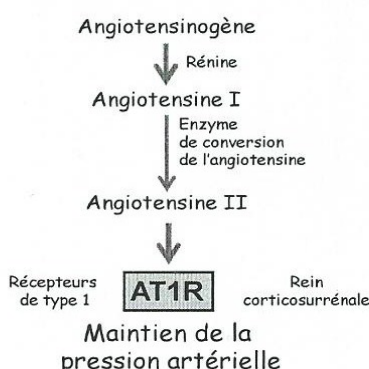
Les maladies monogéniques + variations de TA = seulement maladies rénales

De plus il n'existe pas de maladies caractérisées par des variations de TA indépendantes du rein.

II. Le système rénine – Angiotensine – Aldostérone

A. Mécanisme

Système rénine-angiotensine-aldostérone



→ L'angiotensinogène est produite par le foie.

L'Angiotensine I est circulante

L'ECA est surtout pulmonaire.

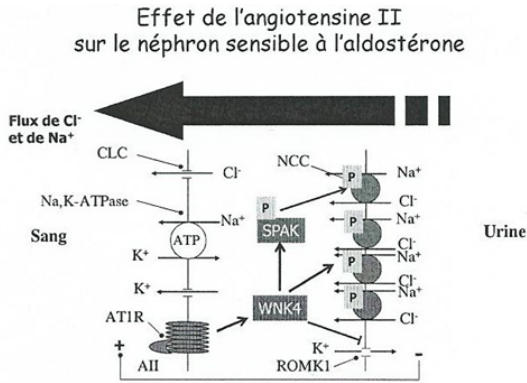
L'Angiotensine II est active, il en existe plusieurs types, celle qui nous intéresse est l'angiotensine 2 (8 aa).

Pour le maintien de la pression → AT1R (rein et corticosurrénale)

↳ Augmentation de la réabsorption de Na⁺ de l'urine vers le sang.

↳ Sécrétion d'aldostérone au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale.

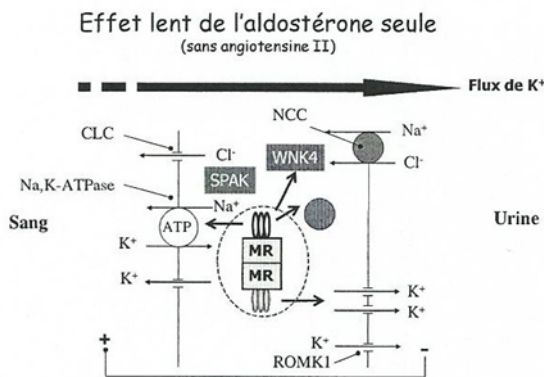
Le mode d'action du système Angiotensine 2 (Ag2) et ATR1 est du type RCPG. L'Ag2 se fixe sur ATR1 → activation de PLC → DAG et IP3 → du Ca²⁺ intracellulaire → activation des protéines kinases : mécanisme **RAPIDE** (ms), réponse biologique immédiate.



Au niveau du rein, l'Ag2 se fixe sur ART1 → Phosphorylation des protéines SPAK, NCC → envoi vers la membrane → devient fonctionnelle → le Na⁺ va de l'urine vers le sang.

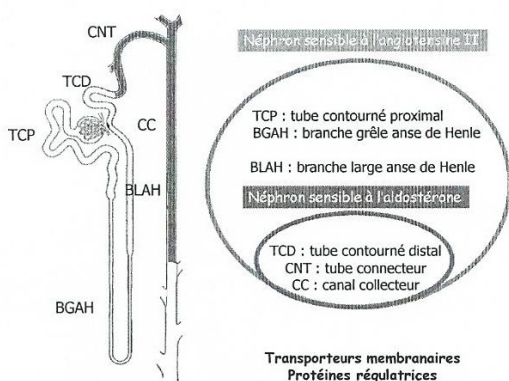
NB : il existe des zones particulières du néphron sensible à l'aldostérone pour le transport du Na⁺.

B. L'aldostérone



Hormone **stéroïde**. Structure découverte en 1953, elle se fixe à un récepteur cytosolique qui s'homodimérise dans le noyau. Le dimère possède une affinité pour l'ADN et induit la transcription de nombreux gènes, comme par exemple : ceux codant pour ENaC, NCC, NaK-ATPase, WNK4, SGK1. L'effet de l'aldostérone seule est lent et provoque un flux de K⁺ du sang vers les urines et un flux de Na⁺ de l'urine vers le sang. Elle modifie l'équipement cellulaire de la cellule de manière durable et lente au contraire des effets post transcriptionnels qui sont des effets rapides.

C. Zones sensibles du néphron à l'aldostérone et à l'Ag2



L'ensemble du pôle urinaire du glomérule jusqu'à la papille rénale est sensible à l'Ag2, **mais pas à l'aldostérone**. La partie sensible à l'aldostérone est plutôt **distale**.

NB : l'urine primitive se forme par filtration de l'urine primitive du plasma du sang vers le tubule urinaire → elle circule tout le long de néphron et est ensuite modifiée par les différents transporteurs pour maintenir la condition du milieu intérieur.

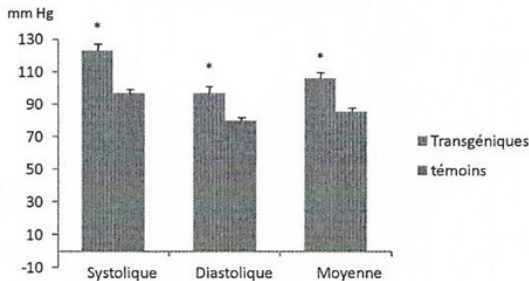
D. Pathologies

Activation globale du SRA
Expression des gènes humains de la rénine
et de l'angiotensinogène chez la souris

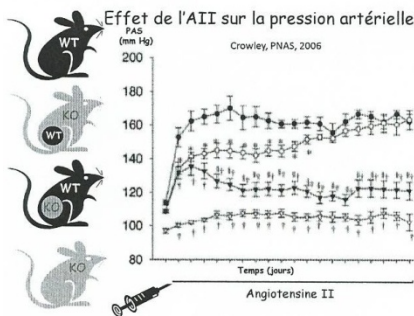
Des modifications du SRA → PAD, PAS, PAM chez les animaux transgéniques en permanence.

NB : les gènes humains et murins qui codent pour l'Ag2 de 8 aa sont les mêmes.

Pression artérielle



Expériences :

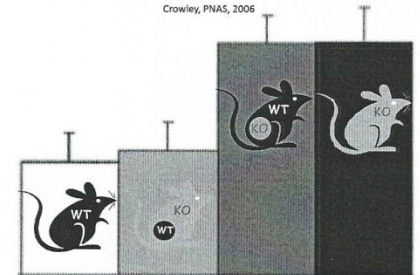


1) Chez une souris sauvage (WT) + Ag2 sur 20 jours : PAS et cela se maintien. Chez une souris KO (Récepteur de l'Ag2 inactif) + Ag2 : PA plus basse à la base. Ag2 inefficace. Chez une souris KO avec un rein WT : réponse normale à l'Ag2. Chez une souris WT avec un rein KO : petit effet aigue transitoire lié à l'action vasoconstrictrice de l'Ag2, pas de rétention rénale de sodium → sel dans les urines → Hypotension.

2) En considérant la natriurèse sous

Ag2 : - Niveau quasi égal pour la souris WT et KO avec un rein WT
- Niveau égal mais augmenté pour la souris KO et WT avec un rein KO → Hypotension due à la perte de sel.

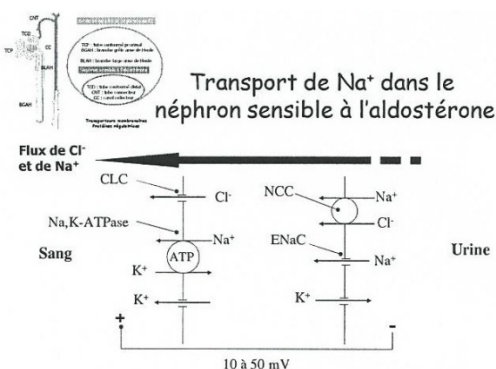
Natriurèse sous Angiotensine II
Crowley, PNAS, 2006



Ces expériences montrent le rôle prépondérant du rein dans la régulation de la tension. De plus, on remarque aussi que l'Ag2 a une action beaucoup plus importante au niveau du rein qu'au niveau des autres organes.

III. Les transporteurs tubulaires de sodium

A. Présentation du néphron sensible à l'aldostérone



Au pôle sanguin : Existence d'un gradient électrique grâce à la Na/K ATPase (pompe à sodium) en faisant sortir 3 Na⁺ (venant de l'urine) et entrer 2 K⁺ (allant vers le pôle négatif) = différence de potentiel membranaire

Au pôle urinaire : Existence de canaux NCC et ENaC, pour l'entrée de Na⁺

- Transport vectoriel sang-urine pour le K+ : sécrétion
- Transport vectoriel urine-sang pour le Na+ : absorption

B. Les moyens d'étude

Walther Hermann Nernst
Prix Nobel de Chimie: 1920

Le diagramme illustre une cellule de Daniell. Elle est constituée de deux demi-cellules. La première contient un sulfate de cuivre et un morceau de cuivre (Cu). La seconde contient un sulfate de zinc et un morceau de zinc (Zn). Les deux électrodes sont reliées par un pont salin et un circuit externe. Un courant (courant) est noté dans le circuit externe. Une chaleur est indiquée à l'extérieur de la cellule. Le potentiel de la cellule est donné par l'équation de Nernst : $ddp = \frac{U}{25,050}$ volts. Une légende précise : U = production massique de chaleur, Cellule de Daniell.

$ddp = \frac{RT}{n} \ln \frac{Cu^{+2}}{Cu^{+1}}$

ddp = différence de potentiel électrique
C = constante spécifique de l'électrode
R = constante des gaz parfaits
n = valence ionique
c = concentration ionique

→ La cellule de Daniell

Une réaction d'oxydo-réduction se produit → production de chaleur → transfert d'électrons du zinc vers le cuivre, formation d'un Cu²⁺. Lorsqu'il n'y a plus d'ions cela s'arrête.

La production de chaleur est proportionnelle à la différence de potentiel électrique.

La différence de concentration ionique est proportionnelle à l'énergie électrique. Ceci est la base de l'électrophysiologie.

PATCH-CLAMP ET CANAUX IONIQUES

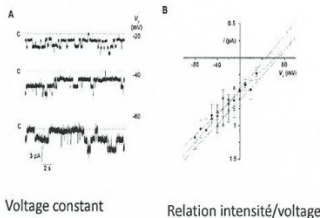
Loi d'Ohm
 $V = R \cdot I$
V imposé (Volts)
R calculé (Ohms)
I mesuré (Ampères)

On impose des potentiels et on recueille les courants correspondants

→ Patch-clamp

La cellule baigne dans un liquide physiologique. On place des électrodes dans le liquide et à la surface de la cellule, ainsi on peut exercer une ddp, appliquer un courant électrique et mesurer l'intensité d'un courant. En fonction de l'équipement membranaire, on définit l'intensité d'un courant électrique et sa sélectivité pour un ion (exemple : si on met du bicarbonate du sodium, c'est pour les canaux sodium).

Exemple du canal sodique épithélial (ENaC)

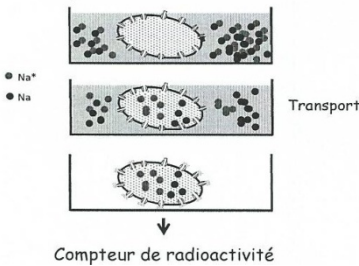


Utilisation de la loi d'ohm

Exemple du patch-clamp sur un canal sodique épithélial (ENaC) : Voltage constant : On voit des petites oscillations proportionnelles à l'intensité et au nombre de canaux.

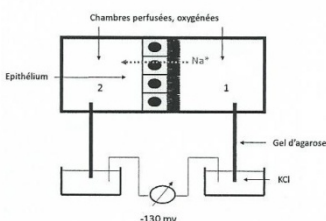
Relation intensité/voltage, spécifique d'un canal et définit un canal : carte d'identité d'un canal en terme de probabilité d'ouverture, de relation intensité voltage, et en terme de sélectivité ionique.

Incorporation cellulaire de sodium*



→ Incorporation cellulaire de sodium marqué : en quantifiant la radioactivité on arrive à connaître la capacité de transport.

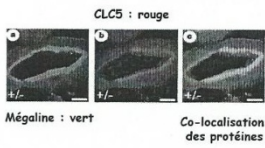
Transport ionique à travers un épithélium
Hans USSING, 1951



→ Transport ionique à travers un épithélium : cultiver un épithélium et le placer entre 2 chambres perfusées et oxygénées, reliées à une électrode

chacune → mesure de l'intensité de transport.

Immuno-histochimie

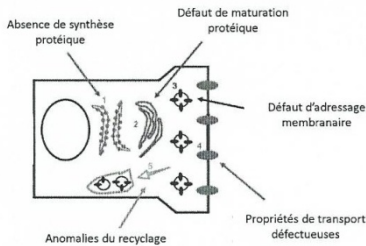


Exemple de microscopie confocale

→ Immuno-histochimie : anticorps fluorescents dirigés contre la protéine cible.
Exemple : mégaline en vert sur le bord urinaire, CLC5 en rouge au bord urinaire et un peu au niveau du cytoplasme : Co localisation en jaune lors de la superposition des 2.

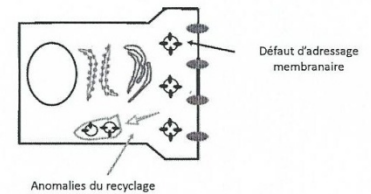
C. Pathologies

Effets théoriques des différentes mutations des gènes codant pour des transporteurs membranaires

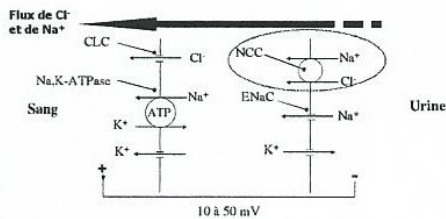


Il existe des effets théoriques des différentes mutations des gènes codant pour les transporteurs membranaires.
(Défaut d'adressage membranaire : pas de glycosylation, pas de solubilité)
Mais aussi des effets théoriques des différentes mutations des gènes codant pour des protéines régulatrices.

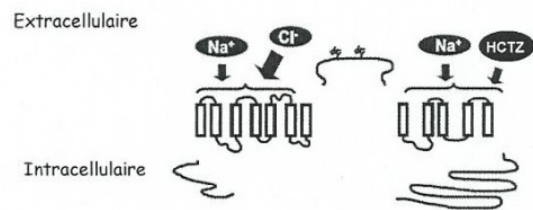
Effets théoriques des différentes mutations des gènes codant pour des protéines régulatrices



« Maladie » du cotransporteur Na-Cl sensible au thiazide



Na-Cl cotransporteur (NCC)



Régulation par adressage membranaire
Glycosylation : → adressage membranaire
Perte de la glycosylation = 95 % d'inhibition
Sensibilité aux thiazides (HCTZ)

AJP renal physiol, 2009, Gamba

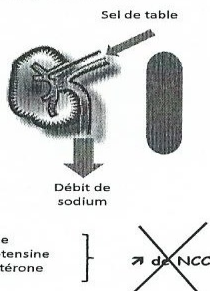
→ Maladie du cotransporteur Na-Cl (NCC) sensible au thiazidique au pôle urinaire.
C'est une protéine avec des segments transmembranaires (7 et puis 5), des boucles intracellulaires et 1 boucle extracellulaire. La boucle extracellulaire est glycosylée. Marche par dimère.

Il est sensible aux diurétiques : thiazidique : bloque le transport de sodium.

Lors de mutations, il est responsable d'une hypotension → le SRAA est donc modifié, il n'y aura pas de régulation sur l'effecteur du SRAA → **Hypotension chronique avec un débit de sodium élevé:**

syndrome de gitelman
(hypotension génétique la plus fréquente).

Hypotension



Syndrome de Gitelman

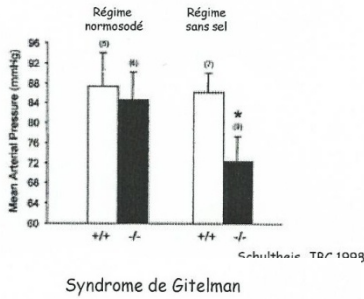
	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	Fréquence cardiaque (cycle/min)	Hématocrite(%)	Natriurèse (mmol/L)
Patients (n=8)	124 ± 5	76 ± 3	74 ± 2	43.1 ± 1.3	208 ± 15
Controls (n=13)	123 ± 3	75 ± 2	70 ± 3	37.0 ± 0.4	126 ± 17

On remarque que la **PAS et la**

PAD sont à peu près équivalentes car les patients arrivent à compenser en urinant plus et en mangeant aussi plus de sel (la **natriurèse**, qui reflète la consommation de sel est **augmentée**). Il y a aussi une **hémococoncentration** (augmentation de l'hématocrite car il n'y a pas assez de volume à l'intérieur des vaisseaux).

Expériences :

Pression artérielle de la souris NCC^{-/-}

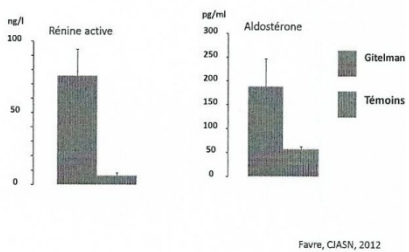


1) Lors d'un régime normosodé, les souris KO pour NCC sont en hypotension (minime).

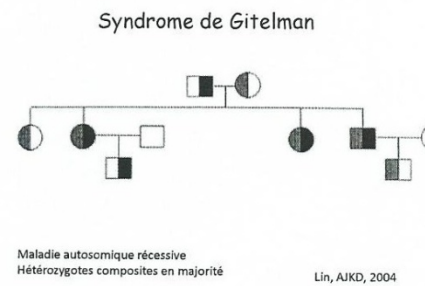
Lors d'un régime sans sel, les souris KO sont en hypotension sévère.

→ Les apports en sel permettent une régulation de la tension dans le syndrome de gitelman.

2) Rôle du SRAA : Hypotension permanente → SRAA activé sans effecteur → massive de l'activité du SRAA : 30* plus de Rénine et 3* plus d'aldostérone. Le problème est que le SRAA fonctionne mais il est inefficace car il n'y a pas de cotransporteur sodium chlore.



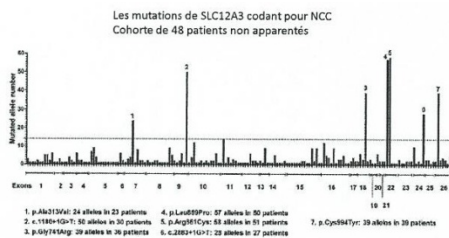
Le syndrome de gitelman est une maladie **autosomique récessive**, la mutation se transmet de génération en génération : 2 moyens de transmission :



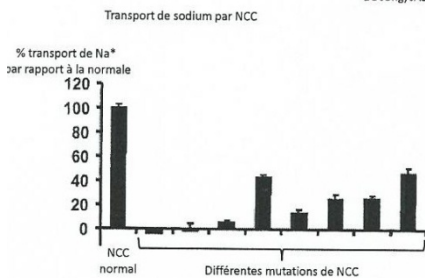
-fréquence d'hétérozygote → **hétérozygote composite** (2 lignées jamais malades mais dans une circule une mutation pour NCC et dans l'autre aussi et lors de l'appariement il y aura l'apparition du phénotype de la maladie qu'avec l'association complète).

-consanguinité.

C'est une maladie complexe car le gène concerné codant pour le NCC (gène SLC12A3) peut être soumis à plusieurs mutations.



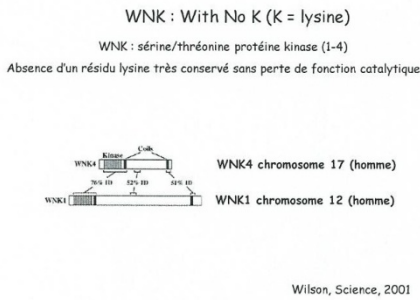
De Jong, JASN, 2002



Les expériences réalisées entrainant des modifications aux différents endroits de NCC ont un effet délétère sur la capacité de transport de Na+. On remarque une diminution de la capacité de transport du Na+ dans les différentes mutations de NCC.

Grâce à l'immunohistochimie, on remarque que lors des mutations il y a un **défaut d'adressage à la membrane de NCC**. Ce défaut d'adressage va générer une hypotension, vertiges...

2) Syndrome de Gordon

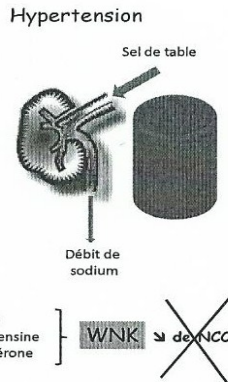
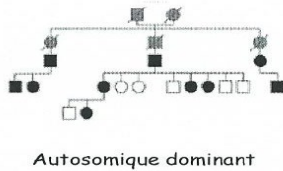


C'est une maladie des **régulateurs** du cotransporteur NCC sensible au thiazide.

Mais ici on s'intéresse à WNK (sérine-thréonine protéine kinase)
 Le syndrome de Gordon est une maladie qui touche WNK et entraîne une **hypertension continue** (urine moins de sodium qu'il n'en consomme)
 → inhibe le SRAA **mais ne peut pas inhiber le NCC car le régulateur WNK est anormal.**

rein.
 Pour la forme 4 : maladie

Syndrome de Gordon (WNK4)



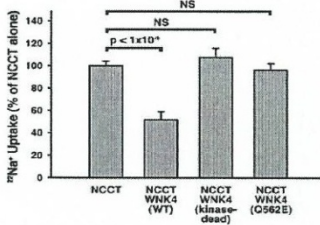
Il existe 4 types de WNK, 4 et 1 sont dans le

autosomique dominant, transmission verticale, porté par un chromosome non sexuel. Via l'immunohistochimie on remarque que WNK4 est localisé à la membrane plasmique des cellules épithéliales au niveau du segment du néphron sensible à l'aldostérone. De plus, il

ya une **colocalisation, au moins partielle**, entre WNK4 et NCC.

Expériences :

NCC et WNK4 muté
 Expression hétérologue dans l'œuf de xénope



Expression hétérologue dans l'œuf de xénope :

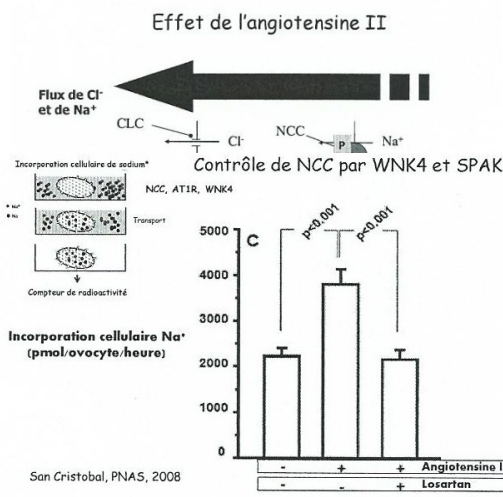
- NCC et WNK4 N : réduit la capacité de porter du Na+, **diminue l'activité de NCC**
- NCC et WNK4 sans kinase : pas de modification en comparaison avec l'expression de NCC seul.

Donc via la phosphorylation, il y a une modification de l'activité de NCC, ayant pour but de réguler le transport de Na+ et donc la tension. → **La**

maladie de Gordon est provoquée par une mutation de la région kinase de WNK4.

Rôle physiologique : Il a un rôle dans le découplage, la réabsorption de Na+ et la sécrétion de K+ au niveau du néphron sensible à l'aldostérone. Le pôle urinaire étant négatif le K+ sort à l'état basal.

Effet de l'Ag2 : Mobilisation de WNK4.



L'Ag2 se fixe sur AT1R → mobilisation de WNK4 → phosphorylation de SPAK, augmentation rapide du nombre de cotransporteur sodium-chlore à membrane (↗ de la capacité de transport du Na+ de l'urine vers le sang donc de la réabsorption) et une inhibition du canal ROMK1 qui faisait sortir le K+.

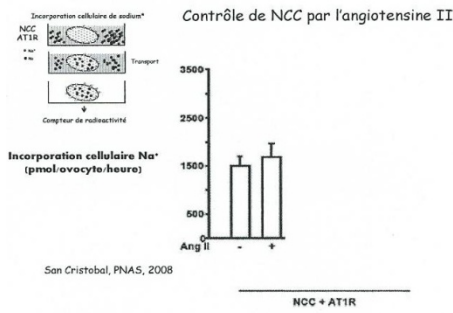
Expériences :

1) → A l'état natif : Incorporation 2000

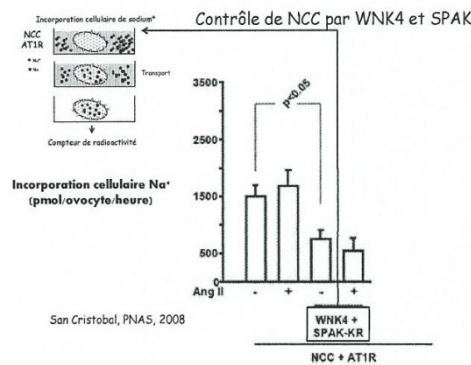
→ + Ag2 et activation d'AT1R N : ↗ du transport de Na⁺ dans l'œuf.

→ + Losartan (inhibiteur d'AT1R) : retour à la base 2000.

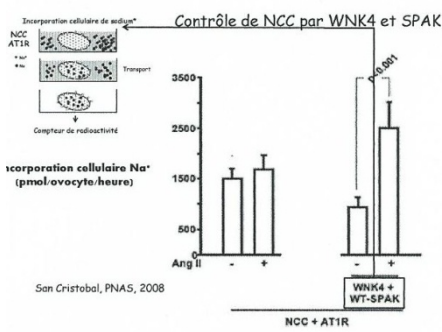
Donc l'Ag2 augmente le transport de Na⁺ dans le néphron.



2) Avec Ag2 et AT1R mais sans WNK4 : pas d'effet de l'Ag2 car il n'y a plus d'intermédiaire entre NCC et AT1R.



3) Avec WNK4 + SPAK KO : effet bio inhibiteur indépendant de l'Ag2, spontanée.

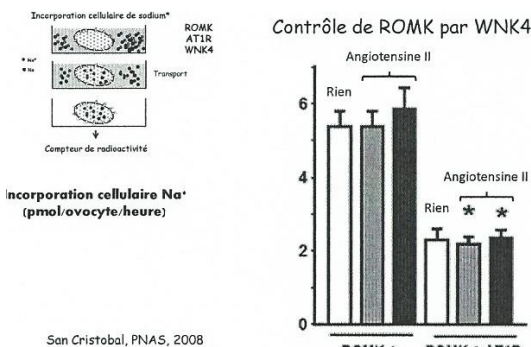
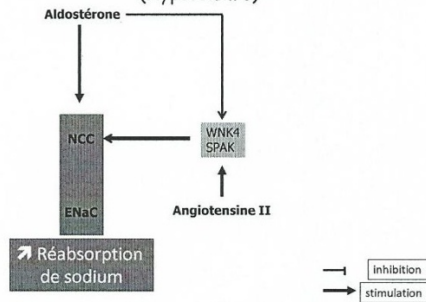


Si WNK4+SPAK N+ Ag 2 : augmentation du transport du sodium.

→ L'Ag2 agit sur le complexe protéique WNK4/SPAK :

augmentation du transport de sodium via NCC. L'aldostérone elle agit sur le complexe WNK4/SPAK et NCC.

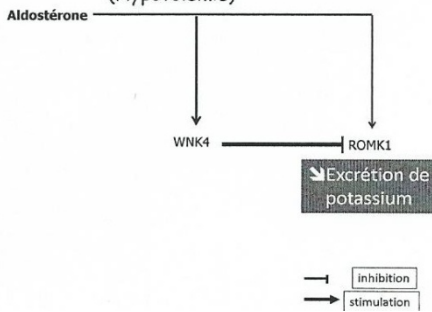
Activation du système rénine-angiotensine aldostérone (Hypovolémie)



4) ROMK1+ AT1R : la stimulation de l'AT1R par l'Ag2 à doses croissantes ne provoque rien, donc AT1R n'agit pas sur ROMK1 sans un intermédiaire.

ROMK1+AT1R+WNK4 : Sans Ag2, on remarque déjà un effet biologique → WNK4 est un **inhibiteur physiologique** des canaux K⁺ avec ou sans Ag 2.

Activation du système rénine-angiotensine aldostérone (Hypovolémie)



Lors d'une hypovolémie, le SRAA est activé, ROMK1 va être fabriqué via l'aldostérone mais l'aldostérone va aussi fabriquer WNK4 qui inhibe physiologiquement ROMK1 → Diminution de l'excrétion de K⁺ via ROMK1.

Lors de l'hypovolémie le SRAA se met en route afin d'augmenter la tension (et pas la sécrétion de K⁺ car une hypokaliémie peut être dangereuse pour le cœur). **L'objectif du rein est qu'en cas d'activation du SRAA, l'effet sur le sodium**

prédomine sur l'effet sur le K⁺.

Si WNK4 est muté en permanence → Hypertension chronique : le syndrome de Gordon est une mutation activatrice de transport. (Alors que le syndrome de Gilderman peut résulter d'une mutation inactivatrice de WNK4).

NB : le thiazidique bloque le transport sodium chlore (NCC).

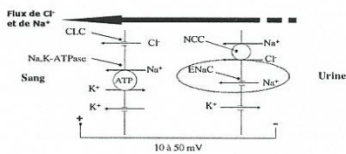
3) Maladie du canal sodique épithélial ENaC

« Maladies » du canal sodique épithélial

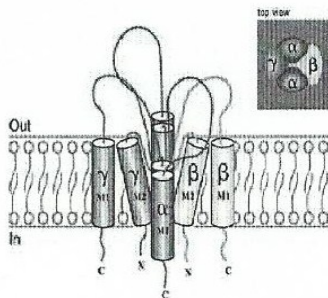
→ Sensible à l'effet de l'aldostérone.

→ Transport électrique de Na⁺ du pôle urinaire vers le sang.

S'il existe une défaillance de ce canal on peut en mourir car il est exprimé dans le rein et les poumons, utile dans le drainage des alvéoles, la réabsorption du liquide amniotique pour assécher les alvéoles. Donc une défaillance entraîne une mort par asphyxie.



Canal sodique épithélial (ENaC)



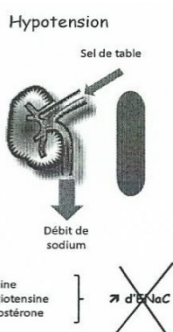
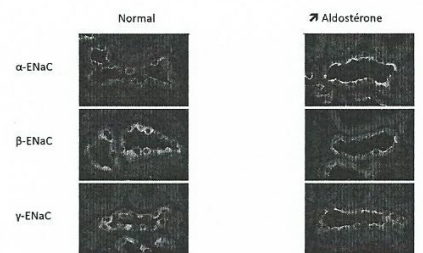
Composé de 3 sous unités α , β , γ . Associée en 4 α , 2 β et 2 γ . Le tout formant des boucles régulatrices extra cellulaires. L'amiloride (inhibiteur du canal sodique épithélial) peut intégrer le transport de sodium.

2 situations : N : marquage dans le cytosol, les 3 sous unités sont présentes dans des vésicules cytoplasmique et non polarisé.

Carence en Na⁺ : ↗ de

l'aldostérone, expression moléculaire des 3 sous unités en un marquage membranaire. **Ce canal sera fonctionnel lorsqu'il sera à sa place physiologique, à savoir, la membrane plasmique.**

Effet de l'aldostérone sur ENaC

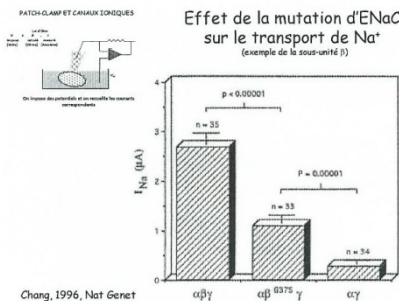


→ **Hypotension** (due à une anomalie du canal sodique épithélial) : inadéquation entre les entrées et les sorties de sel, ces dernières étant plus importantes, malgré l'activation en permanence du SRAA, sans l'augmentation de ENaC.

a) Pseudohypaldostérisme (type 1) :

Maladie **autosomique récessive**, les modes de vies traditionnels sont des pourvoyeurs de maladies génétiques. Dans l'exemple : consanguinité (1 : allèle muté ; + : allèle normal).

Cette maladie résulte d'anomalies des sous unités d'ENaC.



Pour visualiser l'inactivation des sous unités (α , β , ou γ) : expérience du patch clamp.

On remarque qu'ENaC ne peut pas fonctionner sans ses 3 unités.

NB : ici on est en hypotension

b) Pseudohyperaldostérisme: Le syndrome de Liddle (transmission autosomique récessive)



➔ Provient d'une **mutation activatrice qui provoque une hypertension sans aldostérone** (d'où le nom « pseudo »hyperaldostérisme) : il y a plus d'entrée que de sortie de sodium ce qui provoque une hypertension et donc une diminution du SRAA mais sans diminution de l'activité d'ENaC.

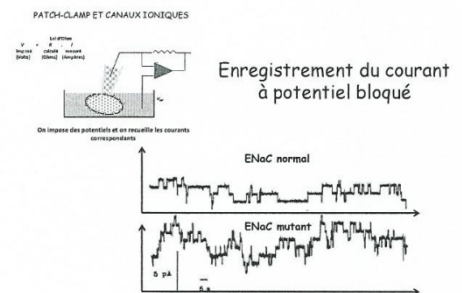
Expérience patch clamp :

1) ENaC N : le nombre de

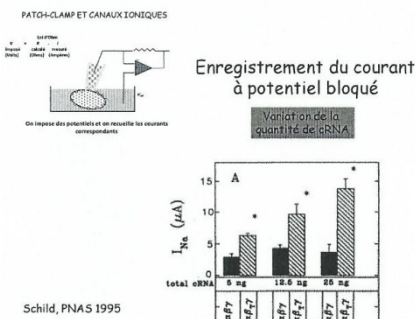
sauts représentent le nombre de canaux. On peut ainsi définir la densité membranaire d'ENaC.

ENaC muté est collé à la membrane : Il y a plus d'ENaC présents à la membrane et le temps pour ouvrir un canal est plus important.

La mutation d'ENaC responsable du syndrome de Liddle vient de l'augmentation de l'intensité du courant par augmentation du nombre de canaux et leur probabilité d'ouverture.



Schild, PNAS 1995



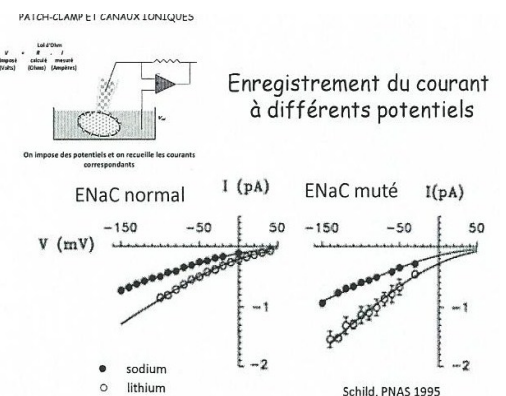
Schild, PNAS 1995

2) Mettre des quantités d'ENaC

différente : effet dose réponse. Plus la dose d'ENaC muté (grisé) augmente, plus on augmente la réponse biologique.

3) On clamp le voltage à différents potentiels et on mesure de l'intensité du courant pour 2 ions, sodium et lithium (ENaC est plus perméable au lithium qu'au sodium).

Mais quel qu'en soit le voltage ENaC muté transporte plus le sodium que le normal ➔ il y a donc une augmentation de l'intensité du courant quel qu'en soit le potentiel.

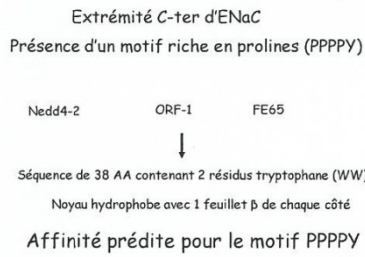


Schild, PNAS 1995

➔ Pourquoi cela dysfonctionne ?

Analyse in silico : domaines d'homologie et interaction protéine-protéine

Chen, PNAS 1995



patch clamp, puis successivement on a introduit dans l'œuf celui codant pour une des 3 protéines. Ensuite, on a mesuré l'intensité du courant en fonction du type de protéine co-exprimé avec ENaC.

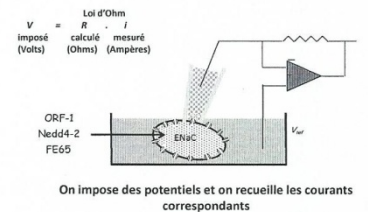
Expérience : Découper ENaC : en enlevant l'extrémité C terminale intra cellulaire on reproduit l'anomalie vue.

Il y a donc quelque chose responsable du transport de Na+ au niveau C terminale.

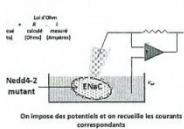
Prédiction de l'affinité pour le C terminale d'ENaC mais quelle est la bonne ?

Utilisation d'un œuf de zénope avec le génome codant pour ENaC et d'un

ENaC avec les molécules d'intérêt

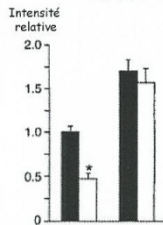


PATCH-CLAMP ET CANAUX IONIQUES



Snyder, Cell 1995

Effet de Nedd4-2 avec délétion c-ter sur ENaC



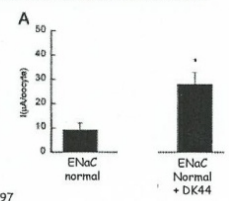
On remarque que Need 4-2 : interaction avec ENaC : Diminution de l'intensité du courant à voltage constant → Régulation par diminution de l'intensité du courant via ENaC au niveau de C term, à gauche (car si plus C term il n'y a plus d'inhibition, à droite)

Rôle de Need 4-2 : **Une protéine agissant au niveau intracellulaire**

d'une protéine transmembranaire est impliquée dans le recyclage membranaire, permettant l'internalisation des canaux ENaC vers des vésicules, par exemples via la formation de puits de clatrine.

Rôle de Nedd4-2 sur ENaC : internalisation

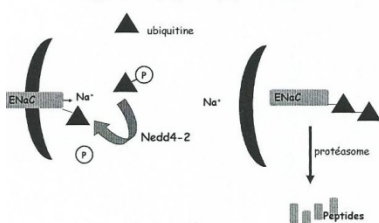
DK44 = inhibition de la formation des puits de clatrine



Shimkets, JBC 1997

Expérience : on reproduit le phénotype d'activation d'ENaC, vu dans le syndrome de Liddle.

Régulation physiologique d'ENaC



Régulation physiologique d'ENaC : Via l'ubiquitine (se lie à une cible) sert pour l'internalisation en clatrine et pour la dégradation dans le protéasome. Need 4-2, qui joue le rôle d'ubiquitine ligase, phosphoryle l'ubiquitine et permet sa fixation à ENaC. Lorsque l'on a un ENaC avec un train d'ubiquitine sur la queue il va être internalisé.

Le syndrome de Liddle est une mutation sur les boucles intra-cellulaires des sous unités β et γ d'ENaC. Il y a une augmentation de l'expression membranaire d'ENaC, avec une absence de son internalisation après liaison à Need 4-2 → Activation permanente du transport de sodium.

IV. Conclusion

Le rein est responsable des modifications **durables** de la pression artérielle. Une surconsommation de sel + des prédisposition(s) rénale(s) = Hypertension artérielle essentielle.

Les maladies monogéniques étudiées sont rares mais on permet de comprendre les différents mécanismes de régulation de la tension et donc de comprendre le transport de Na⁺ rénal à l'échelle moléculaire.

PS : il a sauté la partie sur la pompe à sodium