# Modèles * et maquettes * du transport actif des ions Conversion électrochimique de l'énergie par les membranes **

**par Charles Eyraud**

*(Université Claude Bernard, Lyon I, Laboratoire de chimie appliquée et génie chimique, associé au CNRS, 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex)*

## Introduction

Les réactions redox qui se produisent au niveau des membranes biologiques sont de nature à susciter l'intérêt de l'électrochimiste. En ce qui concerne la membrane mitochondriale interne et celle des vésicules thylakoïdes, on admet généralement que des transports d'électrons entre systèmes redox (associés ou non à des étapes photochimiques) s'effectuent à travers la membrane sur des distances de l'ordre du centième de micromètre, donc sous des champs électriques de l'ordre de $10^5$ volts par centimètre. A ce courant non ionique est obligatoirement associé un courant ionique. Les conditions sont alors réunies pour que se réalisent des conversions multiformes d'énergies (énergie chimique, électrique, mécanique, lumineuse, calorifique). En ce qui concerne la membrane cellulaire, des études nombreuses se rapportent au potentiel électrique de repos et d'action, à l'influx nerveux, au tissu contractile, à la batterie des poissons électriques. Si les effets des conversions d'énergies sont bien analysés dans chaque cas, en revanche les mécanismes et plus particulièrement les microstructures auxquelles ils sont associés sont encore mal connus. Le physicochimiste qui cherche à analyser une des fonctions membranaires du règne animal ou végétal, pour essayer de la reproduire au moyen des matériaux inorganiques ou organiques d'une structure biomimétique, se heurte à trois écueils majeurs :

1. la diversité des mécanismes actuellement proposés pour rendre compte du transport des ions à travers une membrane biologique,
2. le recours à des hypothèses qui n'ont pas d'analogue dans l'analyse des phénomènes classiques de transport,
3. l'usage abusif d'une terminologie spécifique, qui n'est pas incitatif à un effort interdisciplinaire.

Nous nous sommes efforcés de définir, sur la base d'une analyse classique des données expérimentales, un modèle de structure

* *Nous désignons par modèle et maquette respectivement un modèle théorique et un modèle expérimental.*

** *Texte remanié d'une conférence prononcée, le 9 mai 1979, à la « Journée de la filtration en génie biologique et médical », à l'Université Claude Bernard, Lyon I. Manuscrit reçu le 12 octobre 1980.*

électrochimique théoriquement apte à produire un transport d'ions et propre à la réalisation de maquettes. La notion de « dipôle galvanique », à la base du modèle théorique, a été adaptée aux cas particuliers suivants : une membrane cellulaire symétrique, une membrane excitable, la membrane asymétrique d'une cellule épithéliale, la membrane mitochondriale interne, enfin la membrane du vésicule thylakoïde.

**L'exposé comportera les trois chapitres suivants :**
**I. Théories concernant le transport des ions à travers les membranes biologiques.**
**II. Maquettes biomimétiques du transport des ions à travers les membranes.**
**III. Modèles de quelques membranes biologiques selon la théorie du « dipôle galvanique membranaire ».**

# Chapitre I. Théorie concernant le transport des ions à travers les membranes biologiques

## I.1. Transport passif à travers les membranes

### I.1.1. Considérations théoriques générales

Une membrane constitue une zone de discontinuité entre deux solutions de concentrations différentes en divers solutés. Une membrane se différencie d'un diaphragme poreux essentiellement sur deux points :
*a*) la mobilité diffusionnelle moyenne $B_i$ de la molécule *i* n'est pas la même dans la membrane et dans la solution, du fait des interactions avec le matériau constituant la membrane. Elle est, en revanche, la même dans un diaphragme poreux, que dans la solution.
*b*) Quand la membrane est une résine ionique, les macro-ions immobilisés excluent partiellement du solide les ions mobiles de même signe, ce qui n'est pas le cas dans un diaphragme poreux. La force $f_i$ qui sollicite une molécule *i* de soluté détermine la direction de son déplacement. La vitesse limite $v_i$, qui est atteinte quasi instantanément, correspond à l'égalité de la force agissante $f_i$ et de la force de frottement.
La mobilité diffusionnelle s'exprime par la relation :

$$B_i = \frac{v_i}{Nf_i}, \quad \text{N étant le nombre d'Avogadro}$$

Dans la majorité des utilisations pratiques les membranes sont le siège de processus irréversibles. L'étude théorique relève donc de la thermodynamique des phénomènes irréversibles. On sait que chaque flux $J_i$ dépend de toutes les forces agissantes $X_j$ du système. En admettant la linéarité des effets et des causes, on peut écrire :

$$J_i = \sum_{j=1}^{n} L_{ij}X_j, \quad i = 1, 2, \ldots, n$$

avec :
- $J_i$ = flux de l'entité molaire *i*,
- $L_{ij}$ = coefficient phénoménologique ou de couplage,
- $X_j$ = $j^{ème}$ force agissante,
- $n$ = nombre de flux.

Onsager (1, 2) a montré que la matrice des coefficients phénoménologiques était symétrique. On peut écrire également que chaque force est une fonction linéaire de tous les flux.
A titre d'exemple, considérons une membrane homogène traversée par les flux $J_1$, $J_2$, $J_3$ et Q correspondant respectivement à des ions sodium, à des ions chlore, à de l'eau et à une quantité de chaleur. Ces flux sont sollicités par les différences de potentiels chimiques totaux $\Delta\mu_1^*$, $\Delta\mu_2^*$, $\Delta\mu_3^*$ et la différence de température entre les deux faces de la membrane. On écrit :

$$J_1 = -L_{11}\left(\frac{\partial\mu_1^*}{\partial x}\right)_T - L_{12}\left(\frac{\partial\mu_2^*}{\partial x}\right)_T - L_{13}\left(\frac{\partial\mu_3^*}{\partial x}\right)_T - L_{14}\frac{\partial \ln T}{\partial x}$$

$$J_2 = -L_{12}\left(\frac{\partial\mu_1^*}{\partial x}\right)_T - L_{22}\left(\frac{\partial\mu_2^*}{\partial x}\right)_T - L_{23}\left(\frac{\partial\mu_3^*}{\partial x}\right)_T - L_{24}\frac{\partial \ln T}{\partial x}$$

$$J_3 = -L_{13}\left(\frac{\partial\mu_1^*}{\partial x}\right)_T - L_{23}\left(\frac{\partial\mu_2^*}{\partial x}\right)_T - L_{33}\left(\frac{\partial\mu_3^*}{\partial x}\right)_T - L_{34}\frac{\partial \ln T}{\partial x}$$

$$Q = -L_{14}\left(\frac{\partial\mu_1^*}{\partial x}\right)_T - L_{24}\left(\frac{\partial\mu_2^*}{\partial x}\right)_T - L_{34}\left(\frac{\partial\mu_3^*}{\partial x}\right)_T - L_{44}\frac{\partial \ln T}{\partial x}$$

Notons que les potentiels chimiques totaux $\mu^*$ comprennent les effets de la charge électrique, de la pression, de la température et de la concentration :

$$\left(\frac{\partial\mu^*}{\partial x}\right)_T = zF\frac{dV}{dx} + \frac{\partial\mu}{\partial P}\cdot\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial\mu}{\partial C}\cdot\frac{\partial C}{\partial x}$$

ou V est le potentiel électrique.

Ce formalisme mathématique a le très grand intérêt d'attirer l'attention sur l'interaction de tous les flux et de toutes les forces, interactions exprimées par les coefficients de couplage $L_{ij}$. Il a l'inconvénient de conduire à des expressions inexploitables dans bien des cas, à moins de recourir à des hypothèses simplificatrices. Il faudrait, dans le cas présent, déterminer 10 coefficients pour rendre compte des faits expérimentaux en toute rigueur. Dans ce qui suit nous présenterons des analyses simplifiées, très suffisantes pour comprendre l'essentiel des mécanismes impliqués dans les systèmes hors d'équilibre que nous étudierons. Nous ne prendrons en compte que deux espèces de variables intensives :
- la force chimique qui dérive du potentiel chimique,
- la force électrique qui dérive de l'énergie électrique.

### I.1.2. Transport d'un soluté non ionique à travers une membrane (Figure 1)

Soient deux solutions aqueuses d'un soluté *i* de concentrations respectives $C'_i$ et $C''_i$, séparées par une membrane. Supposons

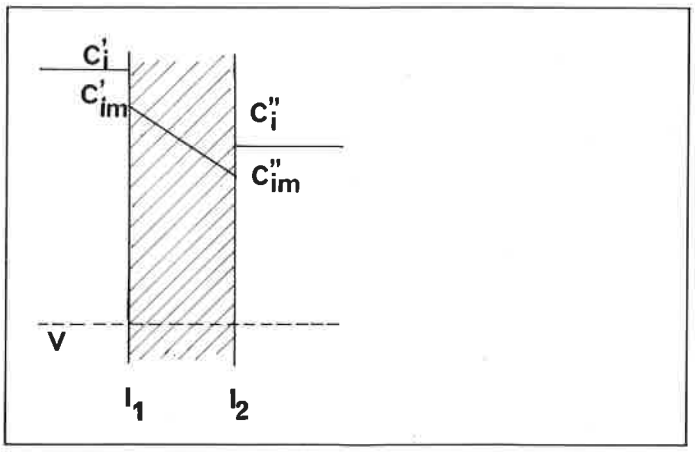



**Figure 1.**

qu'aux interfaces $I_1$ et $I_2$ les équilibres chimiques soient réalisés, c'est-à-dire que le potentiel chimique du soluté *i* soit le même de part et d'autre de $I_1$ et le même de part et d'autre de $I_2$. Supposons également que la polarisation de concentration dans la solution au voisinage des interfaces soit négligeable. Cela signifie que le processus limitatif est la diffusion des espèces dans la membrane. Si on admet enfin que le gradient de concentration entre $I_1$ et $I_2$ est

constant, le flux molaire de diffusion est donné par la relation I :

$$J_i = -B_{im}C_{im}\frac{d\mu_i}{dx} = -B_{im}C_{im}\frac{\mu_i' - \mu_i''}{\Delta x} \qquad \text{(I)}$$

avec :

- $B_{im}$, mobilité diffusionnelle moyenne du soluté $i$ dans la membrane
- $C_{im} = \frac{C'_{im} + C''_{im}}{2}$, concentration moyenne du soluté $i$ dans la membrane
- $C'_{im}$, $C''_{im}$, concentrations au niveau des interfaces, à l'intérieur de la membrane
- $\frac{C'_i}{C'_{im}} = \frac{C''_i}{C''_{im}} = k$ coefficient de partage du soluté $i$ entre la solution et la membrane.

Dans le cas de solutions diluées le potentiel chimique est lié à la concentration par la relation approchée

$$\mu = \mu^\circ + RT \ln C$$

L'expression I peut donc être remplacée par l'expression suivante (II) dite « première loi de Fick », d'un domaine de validité limité :

$$J_i = -D_{im}\frac{dC_{im}}{dx} = -D_{im}\frac{C'_{im} - C''_{im}}{\Delta x} \qquad \text{(II)}$$

Le coefficient de diffusion $D_i$ est relié à la mobilité diffusionnelle $B_i$ par la relation $D_i = B_iRT$ (relation d'Einstein).

Remarque : Une analyse théorique rigoureuse, conforme aux remarques du précédent paragraphe, devrait prendre en compte non seulement la diffusion du soluté $i$, mais également celle de l'eau considérée comme un soluté $j$, au sein de la membrane considérée comme solvant $m$. La simplification apportée dans l'analyse ci-dessus consiste à négliger les coefficients de couplage tels que $L_{ij}$, et à rapporter la mobilité diffusionnelle à la membrane prise comme référence des déplacements. Les mêmes simplifications seront faites par la suite.

## I.1.3. Transport d'ions à travers une membrane non ionique (Figure 2)

Au sein de la membrane, chaque ion $i$ est sollicité simultanément par des forces qui dépendent du potentiel chimique $\mu_i$ de l'ion et du potentiel électrique local V.

$$J_i = -B_{im}C_{im}\left[\frac{d\mu_i}{dx} + z_iF\frac{dV}{dx}\right]$$

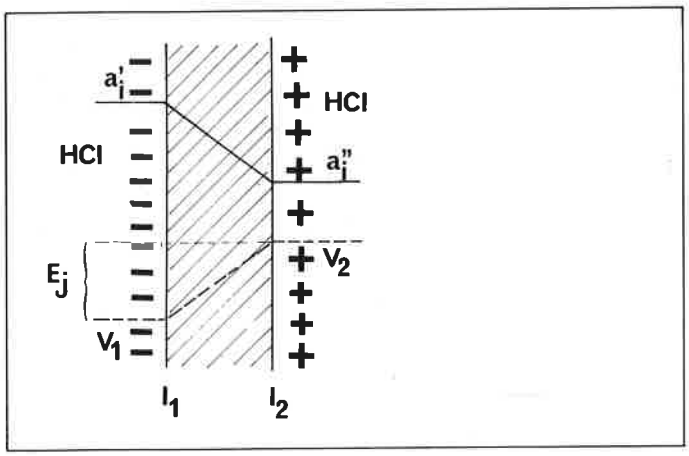



**Figure 2.**

- $z_i$ : charge de l'ion en grandeur et en signe
- F : valeur, dans le système d'unités choisi, de l'équivalent de charge électrique.

Supposer que les équilibres thermodynamiques sont réalisés, tant à l'interface $I_1$ qu'à l'interface $I_2$, signifie que le potentiel électrochimique $\bar{\mu}_i$ est le même de part et d'autre de chaque interface. $\bar{\mu}_i$ est défini par la relation :

$$\bar{\mu}_i = \mu_i + z_iFV$$

Pour comprendre le mécanisme qui préside à l'apparition d'une différence de potentiel entre les deux interfaces $I_1$ et $I_2$, supposons qu'on ait affaire à deux solutions de HCl de concentrations respectives C' et C'' (cas de solutions diluées) ou d'activités $a'$ et $a''$ (cas de solutions concentrées). La mobilité des protons étant plus grande que celle des ions chlorure, l'excès de protons qui aura transitoirement migré de gauche à droite aura chargé positivement l'interface $I_2$ et négativement l'interface $I_1$. Ultérieurement le cation et l'anion migreront à la même vitesse, étant sollicités par le même gradient de potentiel électrochimique $\frac{\Delta\bar{\mu}}{\Delta x}$. En écrivant qu'en régime diffusionnel établi ces deux flux ioniques sont égaux, on exprime la valeur théorique du potentiel de jonction $E_j$, appelé aussi potentiel de diffusion ou potentiel de membrane :

$$E_j = (\bar{t}_- - \bar{t}_+)\frac{RT}{F}\ln\frac{a''_\pm}{a'_\pm}$$

- $\bar{t}_-$, $\bar{t}_+$ : proportion du courant électrique respectivement transportée par l'anion et par le cation, ou nombre de transport de chaque ion à travers la membrane.

Remarque : Un potentiel de diffusion est évanescent. Il a totalement disparu quand les concentrations des deux solutions sont devenues égales du fait de la diffusion des molécules d'acide chlorhydrique.

## I.1.4. Potentiel de Donnan (Figure 3)

A l'interface I d'une solution électrolytique et d'un milieu contenant des ions immobilisés, par exemple ceux d'une résine ionique, s'établit une différence de potentiel $E_D$, appelée « potentiel de Donnan ». Dans le cas particulier où les ions mobiles sont le proton et l'ion chlorure, et l'ion fixe le polyanion sulfonique, exprimons qu'à l'équilibre le flux des ions $H^+$ et celui des ions $Cl^-$ à travers l'interface I sont tous deux nuls. On obtient la relation théorique :

$$E_D = \frac{RT}{F}\ln\frac{a_{H^+}}{a_{mH^+}} = \frac{RT}{F}\ln\frac{a_{mCl^-}}{a_{Cl^-}} \qquad \text{(III)}$$

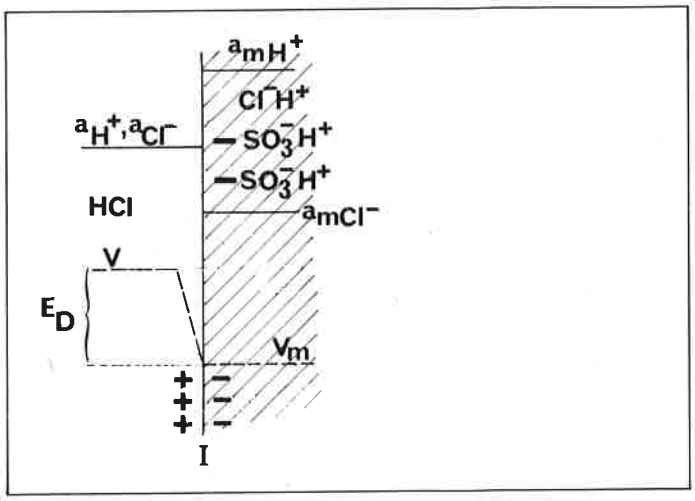



**Figure 3.**

Il en résulte que les activités des ions dans les deux phases doivent vérifier, à l'équilibre, la relation ci-dessous dite relation de Donnan

$$a_{H^+} \cdot a_{Cl^-} = a_{mH^+} \cdot a_{mCl^-}$$

En invoquant la condition de neutralité électrique, on montre que plus la concentration en $-SO_3^-$ est élevée par rapport à la concentration en acide chlorhydrique dans la solution, plus la concentration en ion chlorure est faible dans la résine. On dit que l'ion fixe exclut plus ou moins complètement l'ion mobile de même signe.

Il est clair qu'à l'équilibre le flux d'ion $H^+$ et le flux d'ions $Cl^-$ ne seront nuls que si une couche double électrique s'établit à l'interface I, de manière à compenser la différence de potentiel chimique (ou d'activité) des ions dans les deux phases.

Remarque : Il faut insister sur le fait que le potentiel de Donnan est un potentiel d'équilibre, contrairement au potentiel de jonction (ou de diffusion) qui est un potentiel évanescent.

## I.1.5. Transport d'ions à travers une membrane ionique (Figure 4)

On admettra que les équilibres de Donnan sont réalisés aux interfaces $I_1$ et $I_2$. En restant dans le cadre des hypothèses faites antérieurement, l'étape limitative du transport est la diffusion au sein du solide. Le potentiel de membrane $E_m$ est alors la somme d'un potentiel de diffusion $E_j$ et de deux potentiels de Donnan $E_{D_1}$ et $E_{D_2}$.

$$E_M = E_{D_1} + E_j + E_{D_2}$$

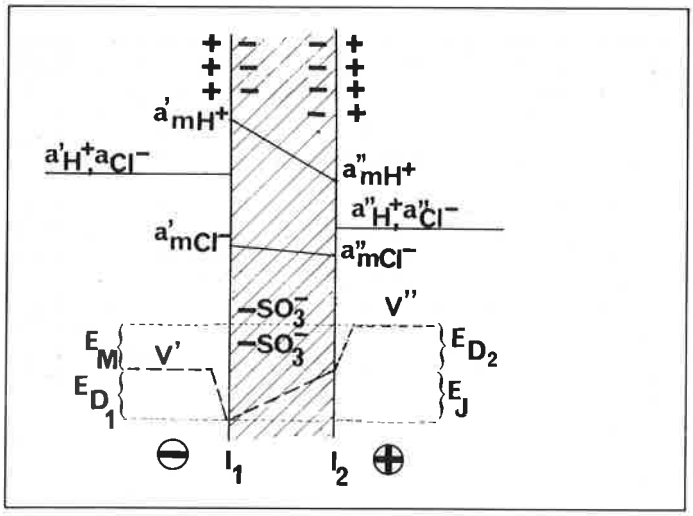



**Figure 4.**

Remarque : Les exemples qui précèdent se rapportaient à des systèmes constitués d'un électrolyte 1-1. Cette restriction permettait d'analyser assez simplement les mécanismes justifiant l'apparition d'un potentiel de diffusion et d'un potentiel de Donnan, et même de calculer un « potentiel biionique » de membrane. Pour des systèmes plus complexes, il n'est plus possible de calculer un « potentiel multiionique » de membrane sans connaître la distribution des activités des différents ions mobiles entre les interfaces $I_1$ et $I_2$.

## I.1.6. Transport d'ions à travers une membrane ionique de très faible épaisseur

Quand l'épaisseur de la membrane est seulement de quelques dizaines d'angströms, les couches doubles aux interfaces $I_1$ et $I_2$ sont en interaction l'une avec l'autre, et le potentiel de membrane ne relève par conséquent plus de l'analyse simple du paragraphe précédent.

Ce cas est apparemment d'un grand intérêt pratique puisque la membrane biologique est constituée d'une couche double phospholipidique d'épaisseur 60 à 70 Å. Dans l'hypothèse où une telle membrane est considérée comme homogène pour les besoins d'une étude théorique, le champ est constant à l'intérieur (hypothèse du champ constant de Goldmann, référence 3). Soient alors deux solutions électrolytiques contiguës, à trois ions : $K^+$, $Na^+$ et $Cl^-$. On écrit que la concentration d'un ion de la solution est reliée à la concentration du même ion dans la membrane à l'interface $I_1$ par une expression du type :

$$[K^+]_l = k_{K^+}[K^+]_{lm} \cdot e^{-\frac{FE_l}{RT}}$$

Les coefficients de partage tels que $k_{K^+}$ et le potentiel d'interface $E_l$ sont malheureusement inaccessibles à l'expérience. Cependant sur cette base, Goldmann (3) puis Hodgkin et Katz (4) ont établi une expression assez simple, IV :

$E_M$ s'exprime par :

$$\frac{RT}{F} \ln \frac{P_{K^+}[K^+]_l + P_{Na}[Na^+]_l + P_{Cl^-}[Cl^-]_2 \cdot e^{F(E_1-E_2)/RT}}{P_{K^+}[K^+]_2 + P_{Na}[Na^+]_2 + P_{Cl^-}[Cl^-]_2 \cdot e^{F(E_1-E_2)/RT}}$$

Les deux termes exponentiels sont égaux à l'unité si on suppose $E_1 - E_2 = 0$ ce qui conduit à une formule simplifiée bien connue des biologistes et des médecins. $P_{K^+}$, $P_{Na^+}$, $P_{Cl^-}$ sont des perméabilités aux ions $K^+$, $Na^+$, $Cl^-$. Si aucune de ces perméabilités n'est nulle, le potentiel de membrane $E_M$ est évanescent. Si la perméabilité pour l'un des ions, $Na^+$ par exemple est nulle, on se trouve dans le cas théorique d'un ion immobilisé dans deux milieux électrolytiques adjacents; le potentiel de membrane évolue vers un potentiel d'équilibre, le potentiel de Donnan :

$$E_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1}$$

## I.1.7. Potentiel de membrane biologique

La membrane d'une cellule vivante sépare un milieu électrolytique intracellulaire d'un milieu électrolytique extracellulaire.
Elle a l'épaisseur d'une couche phospholipidique augmentée de l'épaisseur des manteaux protéiniques qui la recouvrent sur les deux faces (5). Des expériences réalisées avec des isotopes montrent que la membrane est perméable à tous les ions minéraux en cause. Qu'il s'agisse du règne animal ou du règne végétal on observe, au moyen de microélectrodes, une différence de potentiel de membrane comprise entre 40 et 80 mV, la polarité négative étant à l'intérieur. Ce potentiel est appelé « potentiel de repos » pour bien préciser qu'il est stable contrairement au « potentiel d'action » d'une membrane électriquement ou chimiquement excitée.
L'hypothèse hardie des biologistes est que le potentiel de repos ne serait pas autre chose qu'un potentiel de diffusion justiciable de la relation (IV). Mais comme nous l'avons précisé au paragraphe précédent, cette relation rend compte du comportement d'une « membrane passive » dont le potentiel est évanescent. Il faut donc supposer que, dans le cas d'une membrane active, des pompes à ions maintiennent les compositions ioniques constantes malgré les flux diffusionnels qui tendraient à amener les deux secteurs liquidiens à même composition ionique. Ce transport d'un ou de plusieurs ions à contre sens de celui dû à la diffusion est appelé « transport actif ». Il nécessite un apport continu d'énergie chimique au niveau de la membrane.

Rosenberg (6) conçoit le transport actif comme « un déplacement de substances sous l'influence de forces autres que le gradient de potentiel électrochimique de ces substances ». Kedem (7) admet qu'un transport est actif s'il est possible de mettre en évidence une interaction entre un flux transmembranaire de soluté et une réaction métabolique.

## I.2. Transport actif

Les systèmes du transport actif, encore mal connus à ce jour, assurent de nombreuses et importantes fonctions. Ils permettent, en particulier, d'extraire du milieu environnant les combustibles nécessaires (sucres, aminoacides, etc...). Ils maintiennent une concentration optimale constante d'électrolytes minéraux, en particulier celle de $K^+$, qui est essentielle à la bonne marche des réactions biologiques intracellulaires. L'ion sodium, transporté activement du milieu intra- au milieu extracellulaire, joue un rôle important dans le maintien d'une pression osmotique stable, qui elle-même règle le volume du fluide intracellulaire. Ces systèmes permettent également de rejeter sous forme d'excrétats les déchets du métabolisme, ou de produire des sécrétions internes.

Les points de vue de chaque discipline face au phénomène du transport actif sont différents :
- pour le biologiste, il s'agit simplement de classer en un enchaînement d'effets et de causes toutes les manifestations simultanées liées à la conversion d'une énergie chimique.
- pour le physicien, le couplage d'une énergie chimique et d'un transport actif trouve dans le formalisme de la thermodynamique des phénomènes irréversibles un modèle mathématique satisfaisant pour l'esprit (7), à défaut de structures et de mécanismes élucidés.
- pour de nombreux physicochimistes, ce problème relève uniquement de la catalyse hétérogène et non d'un chapitre nouveau de l'électrochimie.

On comprend dans ces conditions qu'un même phénomène puisse relever d'analyses différentes (éventuellement incompatibles), non seulement du fait de l'approche disciplinaire qui en est faite, mais également selon qu'il se manifeste sur une membrane cellulaire, une membrane mitochondriale ou un modèle de laboratoire.

### I.2.1. Point de vue structural

On constate expérimentalement que certaines molécules ou ions peuvent accélérer ou inhiber sélectivement le transport de certains solutés à travers la membrane. Deux faits dominent ce phénomène :
1. la spécificité du « transporteur » vis-à-vis de la molécule transportée ;
2. un effet de saturation vis-à-vis de la concentration de la molécule transportée, analogue à l'effet de saturation des réactions enzymatiques vis-à-vis de la concentration du substrat, ou de la saturation des sites actifs d'une masse catalytique en fonction de la pression d'un réactif gazeux en catalyse hétérogène.

Ces propriétés caractéristiques ont conduit à imaginer des modèles de membrane qui rendent apparemment compte des faits expérimentaux. On suppose qu'une protéine ou lipoprotéine, contenant un site d'adsorption chimique spécifique de la substance à transporter, sert de « transporteur » de cette substance. Le site se combine à la molécule-substrat à une face de la membrane. Le complexe ou le site complexé traverse la membrane par diffusion ou par changement de conformation moléculaire, et la dissociation a lieu au niveau de l'autre face de la membrane (8). Ce « transport facilité » peut être passif ou actif. Dans le premier cas, le transport est « réversible », et le déplacement net des molécules de soluté peut se faire dans l'une ou dans l'autre direction, suivant les concentrations relatives dans les deux compartiments. Dans le deuxième cas, le transport est unidirectionnel et couplé à une réaction qui fournit l'énergie nécessaire. Quand cette énergie n'est plus fournie, le transport facilité « actif » devient « passif ».

### I.2.2. Point de vue énergétique

La caractéristique essentielle du transport actif réside dans le « couplage » d'un transport d'ions et d'une réaction chimique. Il est donc essentiel de caractériser les réactions qui sont impliquées dans le transport actif.
Les théories actuelles avancent deux schémas différents selon qu'il s'agit de la membrane mitochondriale interne ou de la membrane cellulaire.

#### I.2.2.1. Phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire

Au niveau de la membrane mitochondriale interne la réaction d'oxydoréduction

$$NADH + 1/2\,O_2 \rightarrow NAD^+ + OH^-$$

fournit, selon les besoins, soit l'énergie nécessaire à la phosphorylation de l'ADP sur la face interne de la membrane suivant la réaction :

$$ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$$

soit l'énergie du transport actif de $Ca^{2+}$ et de $H^+$ selon le schéma :

$$\left.\begin{matrix}ATP\\ADP\end{matrix}\right\} \text{intérieur} \underset{Ca^{2+}}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \text{extérieur}$$

ADP, ATP et $P_i$ représentent respectivement l'adénosine diphosphate, l'adénosine triphosphate et l'ion phosphate inorganique.

Dans le cadre des données expérimentales actuelles, on admet généralement que le « transport d'électrons » de la chaîne respiratoire peut être schématisé de la manière suivante. Quand deux électrons sont transportés du couple redox $NADH/NAD^+$ au couple redox $O_2/OH^-$, « ils traverseraient trois fois » la membrane, produiraient trois molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par phosphorylation de trois molécules d'adénosine diphosphate (ADP), et/ou (9) transporteraient trois ions $Ca^{2+}$ dans un sens et six ions $H^+$ dans l'autre.

#### I.2.2.2. Pompe $Na^+ - K^+$ des membranes cellulaires

Les gradients d'ions sodium et potassium à travers les membranes de la plupart des cellules aérobies sont nécessaires à de nombreux phénomènes vitaux. La synthèse des protéines par les ribosomes est accélérée par les fortes concentrations en $K^+$. Il en est de même de la glycolyse. Les gradients $Na^+ - K^+$ à travers des cellules nerveuses et musculaires jouent un rôle essentiel dans l'influx nerveux et la contraction des myofibrilles. Pendant l'excitation le potentiel de membrane est déterminé par la perméabilité à l'ion $Na^+$ (potentiel d'action). En phase de restauration $Na^+$ est rejeté à l'extérieur et $K^+$ renvoyé à l'intérieur par la pompe $Na^+ - K^+$ pour rétablir le potentiel de repos. Dans ce cas le nombre d'ions transitoirement transférés correspond à la quantité d'électricité nécessaire pour porter du potentiel de repos au potentiel d'action la capacité équivalente de la membrane.

Les expériences réalisées sur des membranes reconstituées d'érythrocytes préalablement éclatés et vidés montrent que la pompe à sodium est sous la dépendance de l'activité enzymatique « NaK-ATP ase » :

$$\text{extérieur} \underset{Na^+}{\overset{K^+}{\rightleftharpoons}} \text{intérieur} \left\{\begin{matrix}ATP\\ADP\end{matrix}\right.$$

Pour chaque molécule d'ATP hydrolysée deux ions sodium seraient transportés. Chaque molécule d'enzyme catalyserait l'extraction d'une vingtaine d'ions sodium environ par seconde.

Alors qu'on invoquait l'énergie de réactions redox pour expliquer le transport actif à travers la membrane mitochondriale interne, on invoque maintenant l'énergie de la réaction $ATP \rightarrow ADP + P_i$ pour rendre compte du transport actif à travers la membrane cellulaire.

### I.2.3. Théorie « chemiosmotique »

Selon Mitchell (10), une partie de l'enthalpie libre de la réaction d'oxydoréduction impliquée dans le transport actif des ions à

travers la membrane mitochondriale se traduirait électrochimiquement sous forme d'une « force protonmotrice » $\Delta p$ définie par la relation :

$$\Delta p\,(\text{volts}) = \frac{\overline{\Delta\mu_{H^+}}}{F} = E_m - \frac{2{,}30\,RT}{F}\,\Delta(\text{pH})$$

$\overline{\Delta\mu_{H^+}}$ et $\Delta$(pH) sont respectivement la différence de potentiel électrochimique et la différence de pH entre les deux faces de la membrane. $E_m$ est le potentiel de membrane.
Le mécanisme par lequel apparaît le gradient de proton est schématisé par la figure 5. Chaque couple de redox de la chaîne respiratoire met en jeu trois étapes réactionnelles :

| | |
|---|---|
| $AH_2 \rightarrow 2H + A$ | sur la face 1 |
| $2H \rightarrow 2H^+ + 2e^-$ | sur la face 2 |
| $2e^- + B + 2H^+ \rightarrow BH_2$ | sur la face 1 |

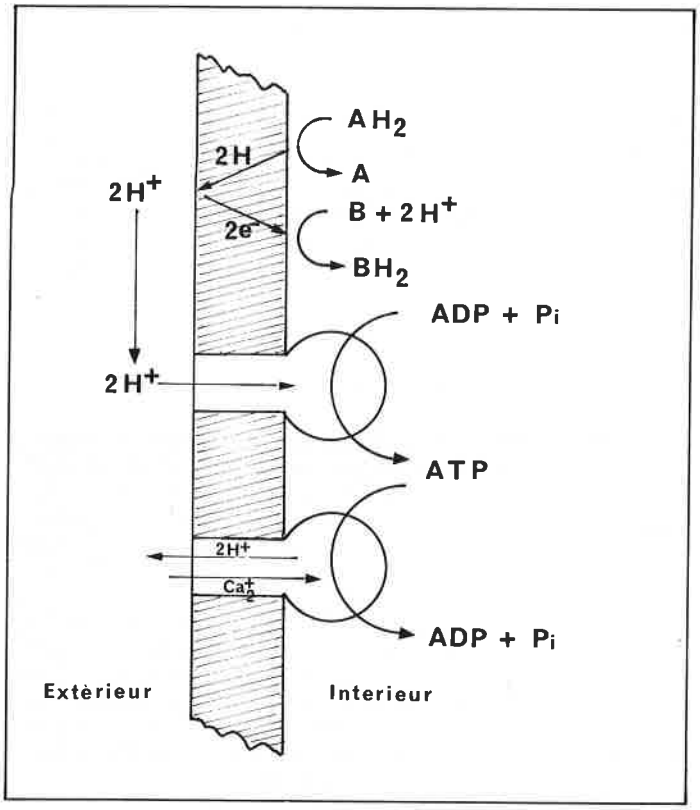



**Figure 5.**

Ce schéma suppose un transport d'hydrogène atomique de la face 1 à la face 2 et d'électrons de la face 2 à la face 1, c'est-à-dire une conduction électronique non associée à une conduction ionique de la membrane. Les boucles (« loops ») invoquées dans cette théorie ne présentent donc aucune analogie avec des courants bouclés de piles locales. L'énergie disponible sous forme d'un gradient de protons serait ensuite utilisée pour phosphoryler l'ADP.
Finalement, le transport actif des ions $Ca^{2+}$ et $H^+$ serait un processus $Ca^{2+}H^+$-ATPase schématisé de la manière suivante :

$$\begin{matrix}\text{ATP}\\ \text{ADP}\end{matrix}\Big\} \text{ intérieur } \underset{Ca^{2+}}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \text{ extérieur}$$

D'après le paragraphe précédent, les membranes cellulaires ne mettent apparemment pas en œuvre de réactions d'oxydoréduction pour réaliser le transport des ions, alors que c'est manifestement le cas pour la membrane mitochondriale qui est à l'origine de la théorie chimiosmotique. Par souci d'unité, Mandel (11) a essayé de généraliser la notion de couplage entre les trois formes d'énergie : oxydoréduction, hydrolyse, gradient ionique. Pour cet auteur, le transport actif des cations serait dû au gradient de protons créé par le jeu de systèmes redox « cycliques », eux-mêmes régénérés par l'hydrolyse de l'ATP, selon le schéma suivant :

face 1 de la membrane

$$\begin{matrix}\text{ATP}\\ \text{ADP}\end{matrix}\Big\} \begin{matrix} B + e^- + H^+ \rightarrow BH \\ AH \rightarrow A + e^- + H^+ \end{matrix} \Big\{ \begin{matrix} K^+_{int},\ Na^+_{ext} \\ K^+_{ext},\ Na^+_{int} \end{matrix}$$

face 2 de la membrane

## I.2.4. Théorie galvanique du transport actif

Dans le concept de la théorie chimiosmotique, les mécanismes qui conduisent d'une réaction d'oxydoréduction à des gradients ioniques et à la phosphorylation, ne s'apparentent pas aux mécanismes connus des électrochimistes qui ont l'habitude d'invoquer des réactions redox associées à des transports de réactifs, des conductions électroniques et ioniques et des transferts de charges.
Nous allons montrer qu'il est possible d'imaginer un modèle de membrane susceptible de se présenter sous deux états limites :
- un « état passif », dont l'hypothèse du champ constant de Goldmann et celle d'une permsélectivité ionique idéale rendent approximativement compte.
- un « état actif » associé à la conversion d'une énergie chimique ou lumineuse en une autre forme d'énergie (chimique, capacitive ou mécanique). Il peut correspondre à un régime stationnaire (production d'une sécrétion par la membrane d'une cellule asymétrique ou épithéliale), ou à un régime transitoire (établissement d'un gradient ionique, restauration du potentiel de repos à partir du potentiel d'action d'une membrane axonale).

Dans cet état actif, plutôt que d'invoquer une troisième force occulte, la « force du transport actif » (12) ou la « force protonmotrice », qui viendrait s'ajouter à la force due au gradient de potentiel chimique et à celle due au gradient de potentiel électrique, il nous paraît plus judicieux d'imaginer un champ membranaire inhomogène. Ceci est le cas si la pompe ionique est une pile à combustible locale qui sollicite sélectivement un ion particulier dans la boucle de courant électrique qu'elle crée à travers la membrane (13, 14, 15). Compte tenu de la faible dimension de ce petit générateur électrochimique (50 à 100 Å), nous proposons le terme de « dipôle électrochimique », ou mieux « dipôle galvanique » pour le caractériser. La structure suivante

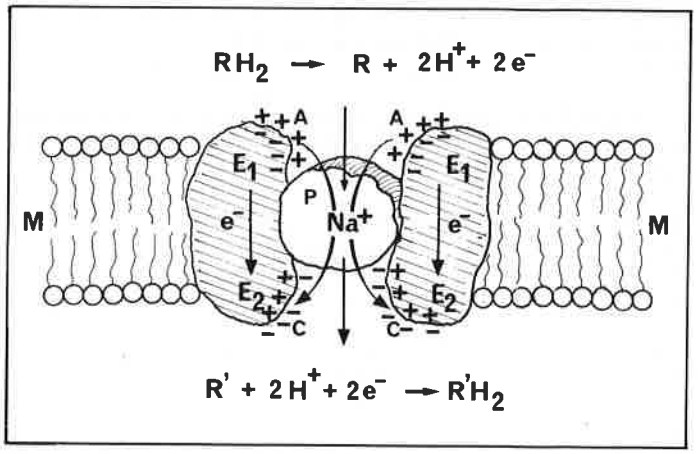



**Figure 6.**

**M** Couche phospholipidique.
**P** Protéine globulaire permsélective à l'ion sodium.
**$E_1$ $E_2$** Enzyme oxydoréductase.
**A** Sites catalytiques du couple redox $RH_2/R$.
**C** Sites catalytiques du couple redox $R'H_2/R'$.

peut lui être attribuée (figure 6) qui tient compte des propriétés catalytiques, électroniques, et ioniques de la membrane :

1. de part et d'autre de la membrane, deux sites A et C appartenant soit à une même enzyme spécifique bifonctionnelle E, soit à deux

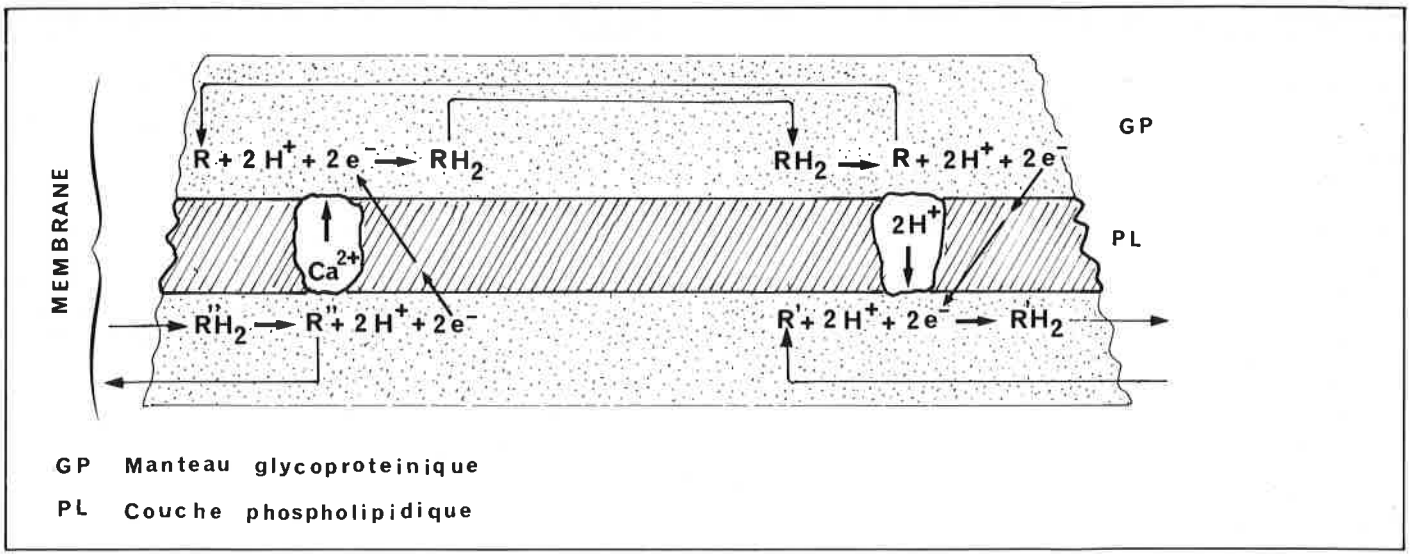



**Figure 7.**

enzymes associés $E_1$ et $E_2$, catalysent deux réactions redox distinctes :

$$\left.\begin{array}{ll}\text{site A} & RH_2 \rightarrow R + 2H^+ + 2e^- \\ \text{site C} & R' + 2H' + 2e^- \rightarrow R'H_2\end{array}\right\} \quad (V)$$

la force électromotrice de ce dipôle galvanique est fournie par la relation :

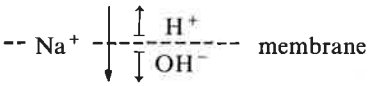
$$E = E^\circ_{R'/R'H^2} - E^\circ_{R/RH^2} + \frac{RT}{2F} \ln \frac{a_{R'} \cdot a_{RH_2}}{a_{R'H_2} \cdot a_R} + \frac{RT}{F} \ln \frac{(a_{H^+})_A}{(a_{H^+})_C}$$

**2.** une conduction non ionique est assurée entre le site A et le site C grâce à une structure semi-conductrice constituée par exemple de cytochromes.

**3.** une conduction ionique entre la microanode A et la microcathode C est assurée par un canal ionique permsélectif de quelques dizaines d'angströms de longueur, constitué par une protéine globulaire particulière associée au dipôle galvanique.

Moyennant certaines conditions, qui seront précisées ultérieurement, un dipôle galvanique peut, seul ou associé avec d'autres, assurer de nombreuses fonctions. A titre d'exemples citons deux possibilités :

**1.** Si une membrane porte des dipôles galvaniques, associés à des pores spécifiques d'une seule espèce de cation, qui mettent en œuvre les réactions électrochimiques (5), le résultat du transport peut être représenté par le schéma :



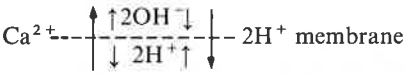

Un gradient de pH en résulte, ainsi qu'un gradient de pression osmotique responsable d'un transport d'ions. Dans le langage courant de la biochimie, on dit que l'énergie de la réaction chimique $RH_2 + R' \rightarrow R'H_2 + R$ est convertie en énergie d'un gradient de protons, ou en énergie d'un gradient d'ions sodium, selon que l'un ou l'autre de ces gradients est lui-même supposé convertible en une autre forme d'énergie.

**2.** Une membrane peut réaliser des transports d'ions, d'un secteur liquidien à l'autre, sans que la pression osmotique varie. Ceci est le cas si deux ions de même signe sont simultanément transportés et en sens inverse par deux espèces de dipôles galvaniques utilisant deux réactions d'oxydoréduction ayant en commun un même couple redox. En mettant l'accent sur le transport des réactifs on peut schématiser les processus en cause par le schéma de la figure 7. La réaction d'oxydoréduction globale est :

$$R''H_2 + R' \rightarrow R'H_2 + R''$$

Le couple redox $RH_2/R$ est incorporé à la membrane. Il ne fait l'objet d'aucun flux net de matière. Les réactifs et produits, $RH_2$ et R, diffusent en sens inverse sur de très courtes distances entre deux sites électrocatalytiques voisins spécifiques de cette seule réaction.

En mettant l'accent sur le transport des ions, on peut schématiser de la manière suivante les flux des ions $Ca^{2+}$ et $H^+$ dans les champs électriques locaux des dipôles respectifs :




Les transports de $Ca^{2+}$ et $H^+$ sont « couplés » du fait que les réactifs d'un des dipôles galvaniques sont les produits de la réaction électrochimique de l'autre, et réciproquement. En « régime d'activité » de la membrane, le potentiel local de membrane doit s'inverser quand on passe d'une région permsélective à l'ion $Ca^{2+}$ à une région permsélective à l'ion $H^+$. Dans le domaine des membranes biologiques une inhomogénéité du champ de ce type est inaccessible à l'expérience, la plus petite section d'électrode de

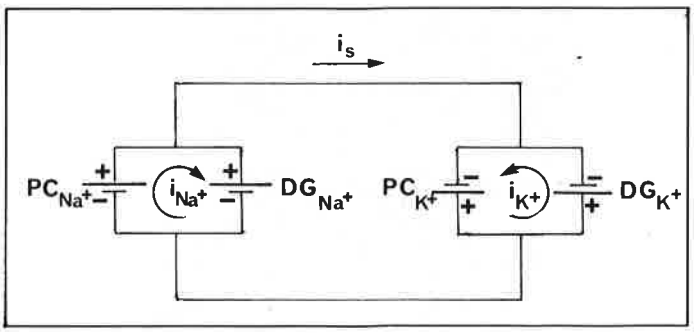



**Figure 8.**

| | |
|---|---|
| $DG_{Na^+}$ $DG_{K^+}$ | **Dipôles galvaniques et canaux ioniques permsélectifs.** |
| $PC_{Na^+}$ $PC_{K^+}$ | **Piles de concentration.** |
| $i_{Na^+}$ $i_{K^+}$ | **Courant de charge des piles de concentration.** |
| $i_s$ | **Courant série de dipôles galvaniques ayant un couple redox en commun.** |

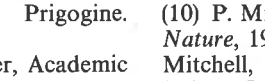
mesure étant cent fois trop grande par rapport à la distance de deux sites voisins.

Au cours de la charge de la membrane, les courants locaux des piles de concentration, $i_{Ca^{2+}}$ et $i_{H^+}$, diminuent progressivement au profit des courants $i_s$ qui résultent de la disposition en série des dipôles présentant un couple redox en commun (figure 8). L'évolution des courants $i_s$ et celle du potentiel moyen de membrane dépendent des caractéristiques électriques des circuits équivalents. Ces caractéristiques électriques peuvent elles-mêmes varier en cours de charge. C'est en effet par l'ouverture et la fermeture de canaux respectivement permsélectifs aux ions $Na^+$ et aux ions $K^+$ que Hodgkin et Katz (4) ont interprété le mécanisme de l'influx nerveux. Le mécanisme hypothétique de transport couplé, décrit ci-dessus, ne peut rendre compte du fonctionnement de la pompe $Na^+ - K^+$ de la membrane cellulaire. Les données expérimentales relatives à cette dernière montrent en effet que l'énergie du transport est fournie, dans ce cas, exclusivement par la réaction d'hydrolyse



$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i$$

et non par une réaction d'oxydoréduction du type :



$$R'H_2 + R \rightarrow RH_2 + R'$$

Il est donc nécessaire de compléter les données de la théorie galvanique à la lumière des données expérimentales propres à chaque type de membrane. C'est ce que nous ferons au troisième chapitre en classant les membranes biologiques en trois catégories :
**1.** les membranes symétriques (cellulaires, axonales, mitochondriales).
**2.** la membrane asymétrique d'un épithélium.
**3.** la membrane photosynthétique.

## Bibliographie


(1) Thermodynamics of irreversible processes, I. Prigogine. Interscience Publishers (1967).
(2) Principles of desalination, edited by K. S. Spiegler, Academic Press (1966).
(3) D. E. Goldman, *J. Gen. Physiol.*, 1943, **27,** 37.
(4) A. L. Hodgkin and B. Katz, *J. Physiol.*, 1949, **108,** 37.
(5) B. A. Pethica et M. Cambrai, *La Recherche*, 1970, **5,** Vol. 1, p. 433.
(6) Th. Rosenberg, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1954, **8,** 27.
(7) O. Kedem and A. Katchalsky, *J. Gen. Physiol.*, 1961, **45,** 143.
(8) Cell membrane transport. Principles and techniques, A. Kotyk and K. Janacek. Plenum Press, p. 191, (1975).
(9) Biochemistry, A. L. Lehninger, Worth Publishers, Inc. p. 401, (1971).
(10) P. Mitchell, *Nature*, 1961, **191,** 144. P. Mitchell and C. Moyle, *Nature*, 1965, **208,** 1205. P. Mitchell, *Bioenergetics*, 1973, **4,** 64. P. Mitchell, *FEBS Lett.*, 1973, **33,** 267.
(11) L. J. Mandel, *Nature*, 1970, **225,** 450.
(12) Physical chemistry (an advanced treatise) edited by H. Eyring, Academic Press, volume IX B, Electrochemistry, p. 915.
(13) C. Eyraud, J. Lenoir and P. Jenin, *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, 1974, **1,** 322.
(14) C. Eyraud, Société de Réanimation de Langue Française. « Le transport de l'oxygène », p. 331, Lyon, Juin 1976.
(15) C. Eyraud, Journée de la filtration en génie biologique et médical, Lyon (1979), Recueil des conférences p. 127 à 164.



***Vient de paraître : un livre indispensable à tous les chimistes***

**LE COMPENDIUM DE LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ANALYTIQUE**

Traduction française du « Compendium of analytical nomenclature » (règles définitives de 1977) publié, en 1978, par la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

1 volume de 256 pages édité par la S.C.F.

- Prix pour France, Europe, Afrique du Nord : 300 F. T.T.C.
- Pour les autres pays : 330 F.

- Pour les Membres de la S.C.F. (1 exemplaire par personne physique ou morale) : 180 F. T.T.C.

Adresser les commandes à la **Société Chimique de France, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris,** accompagnées du règlement par chèque bancaire ou chèque postal (280-28 Paris W) à l'ordre de la Société Chimique de France. Le livre est aussi en vente au siège de la Société.