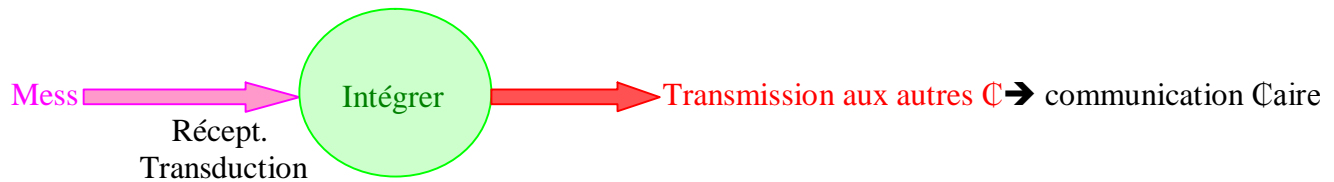


# Physiologie cellulaire et intégrée

## Transport membranaire

La C reçoit un message du milieu extérieur, elle le traduit et l'intègre pour le transmettre aux autres C → c'est *la communication cellulaire*.



### Elaboration d'un organisme

Particule élémentaire → atome → molécule → macromolécule → biostructure de base → organelle (ex : mitochondrie) → C → tissu (ensemble cohérent de C) → organe → système → organisme.

Les macromolécules ont un rôle fondamentale en formant des biostructures de base (ex : membrane plasmique)

### Les différents tissus

- Tissu conjonctif de soutien : il entoure les organes et soutient l'ensemble.
  - **Fibroblaste** : C allongée et entourée de fibre de collagène et mucopolysaccharide.
  - **Adipocyte** : grosse structure avec une enclave lipidique qui stocke les graisses.
  - **Chondrocyte** : C du cartilage.
  - **Ostéoblaste** : C des os.
- Tissu sanguin : hématie et leucocyte.
- Tissu contractile : l'unité de base pour ces C est la myofibrille.
  - **C muscu. striée** : C assurant la contraction des muscles du squelette.
  - **C muscu. lisse** : C constituante des muscles des organes.
- Tissu sensoriel : il est responsable de la perception des tous les stimuli extérieurs → vision, gustation, audition, olfaction, propriocepteur (mécano transduction :  $\Delta$  longueur, pression, T°C...)
- Tissu épithélial :

- **C absorbante**

- ◆ **C intestinale de l'épithélium en brosse** → elle est responsable de la réabsorption des nutriments essentiels à la C (aa, glucose), de l'accumulation puis de la redistribution dans le sang par transport.

- ◆ **C rénale** → elle récupère l'eau et les ions  $\text{Na}^+$  pour que la concentration du milieu intérieur de l'organisme soit constante.

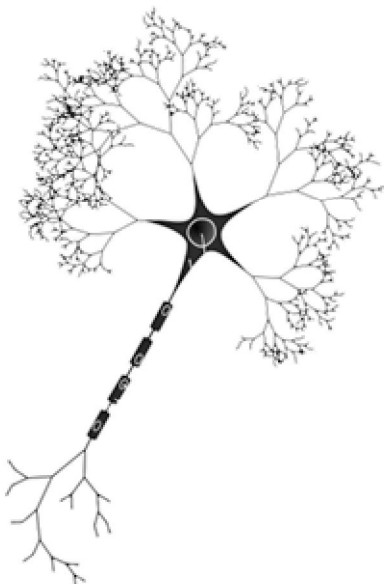
- **Epithélium sécréteur**

- ◆ **Glande endocrine** → elle libère des produits (Hm) dans le sang

- ◆ **Glande exocrine** → elle libère des produits dans le milieu extérieur.

- Tissu nerveux :

- **Neurone** : il est composé d'un corps cellulaire, qui est le centre métabolique de la C, et il émet prolongements, les dendrites qui sont les pôles récepteurs. L'axone, qui est entouré de myéline est le pôle émetteur et se fini par la terminaison synaptique où se déroulent synapses.

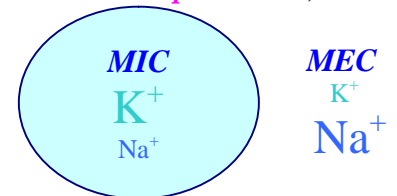


- **Cellules gliales** : elles sont plus nombreuses que les neurones. Elles les soutiennent, participent aux métabolismes en fournissant de l'énergie, à la nutrition, à la régulation de l'homéostasie, au nettoyage des cellules mortes, elle guide les axones lors du développement...

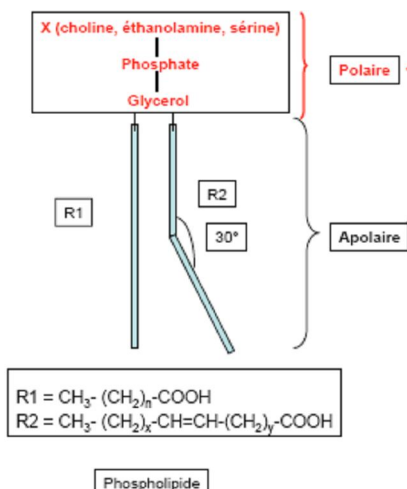
Appareil	Composition	Rôle
Tégumentaire	Tissu épithélial de recouvrement et glandulaire exocrine. Phanères	Contenant, Protection, Perception des stimuli, Régulation thermique, Synthèse de la vitamine D
Digestif	Bouche, Pharynx, Oesophage, Estomac, Intestin, Colon, Rectum, Glandes : foie, pancréas, vésicule biliaire	Dégradation, Absorption des nutriments, Elimination des déchets
Respiratoire	Nez & bouche, Pharynx, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons	Ventilation, Respiration, Hématose (échanges gazeux), Régulation du pH
Urinaire	Reins, Urèteres, Vessie, Urètre	Elaboration, stockage, excrétion de l'urine, Osmorégulation
Reproducteur	Gonades, Voie génitales, Glandes associées	Production, émission, rapprochement des gamètes, Gestation
Circulatoire	Cœur, Vaisseaux sanguins, Sang	Propulsion, distribution du sang, Régulation thermique, Maintien de l'intégrité de l'organisme
Systèmes	Composition	Rôle
Nerveux	SN central : encéphale + moelle épi. SN périphérique : nerfs périphériques sensitifs ou moteurs, ganglions, organes des sens	Perception des stimuli, Coordination entre les organes, Vigilance
Endocrinien	Glande endocrine	Coordination entre les organes, Effet de distance
Immunitaire		

## A. Introduction : la membrane plasmique, milieu intérieur et extérieur, les différents types de transports

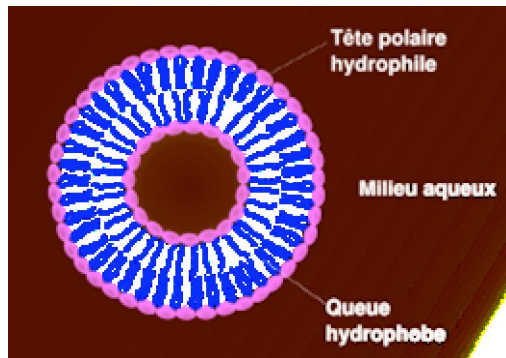
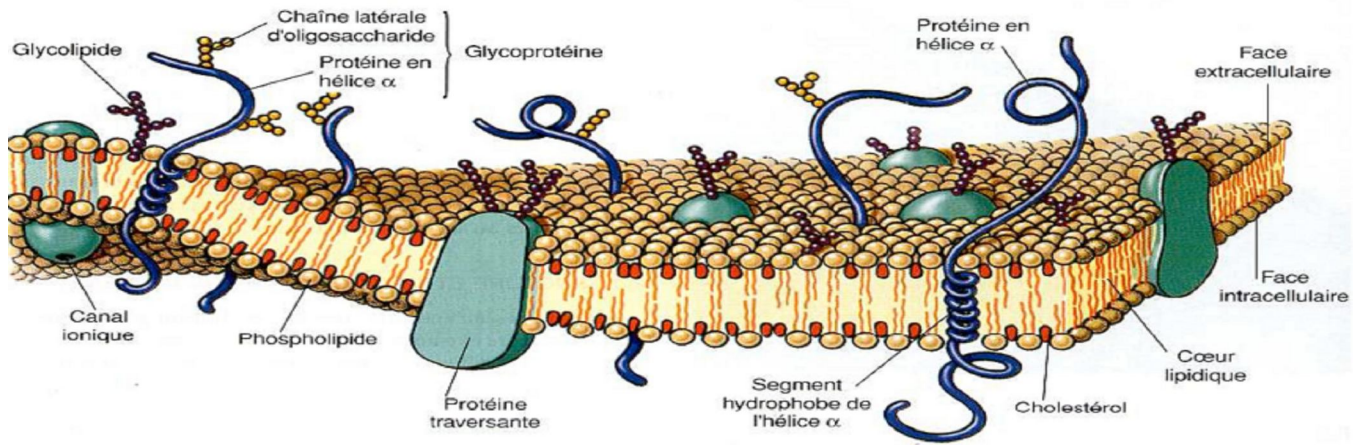
La cellule contient **un milieu intérieur (MIC) de composition différente à celle du milieu extérieur (MEC)**. La membrane plasmique a un rôle fondamental dans cette différence. Toutes les cellules sont polarisées, c'est-à-dire qu'il existe **une différence de potentiel entre le MIC et le MEC**.



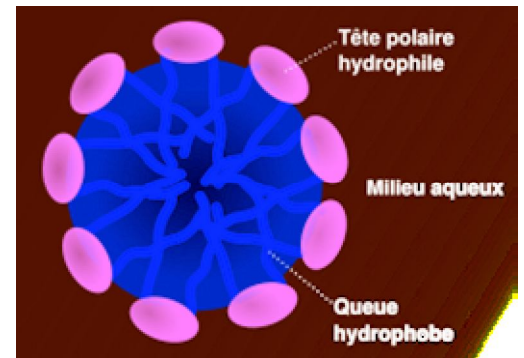
### Composition de la membrane plasmique



- **Lipide**
  - ♦ **Phospholipide** : Il est composé d'une tête polaire hydrophile et d'une queue apolaire hydrophobe. Il peut former des micelles, des bicouches, des liposomes (utile pour l'étude des transports)
  - ♦ **Cholestérol** : Il est figé dans la couche lipidique et participe à la rigidité de la membrane.
  - ♦ **Glycolipide** : Il est figé dans la couche lipidique sans traverser la membrane. Il porte une charge négative.
- **Protéine** : La bicouche est imperméable au glucose, au saccharose, aux acides aminés, aux protéines, aux ions. Elle est perméable à l'urée, glycérol, éthanol, stéroïde,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  et  $\text{N}_2$ . Pour assurer le transport des molécules qui ne peuvent pas passer il faut des protéines de transports.

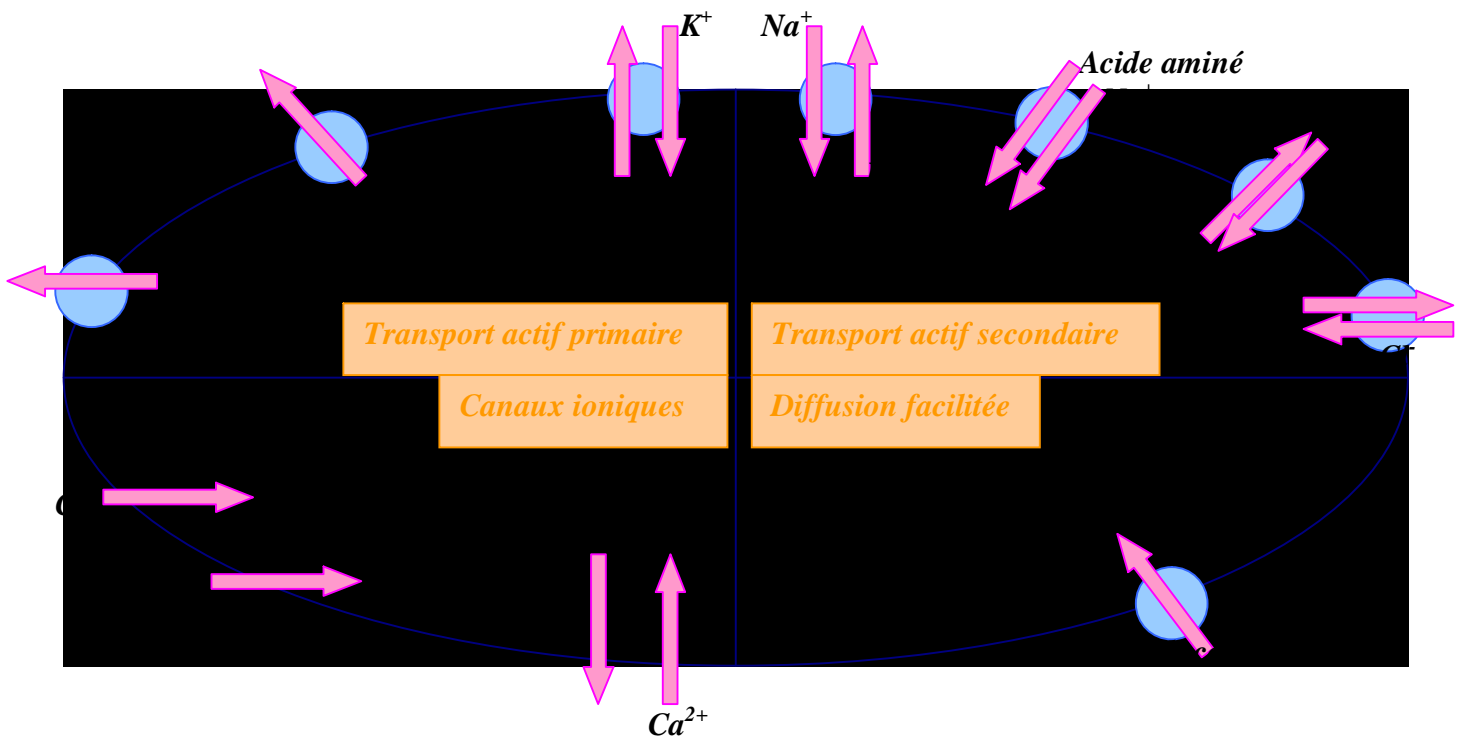


*Bicouche*  
*Liposome*



*Micelle*

*Les différents types de transports*



**Diffusion simple :** Les composés traversent la membrane *en suivant leur gradient de concentration* (composés non chargés) ou *leur gradient électrochimique* (composés chargés). La protéine laisse passer les composés sans interagir avec eux, le système n'est pas saturable et la seule limitation est la taille des composés. Elle suit la loi de Fick, c'est-à-dire qu'il y a *diffusion du compartiment le plus concentré vers celui qui l'est moins*.

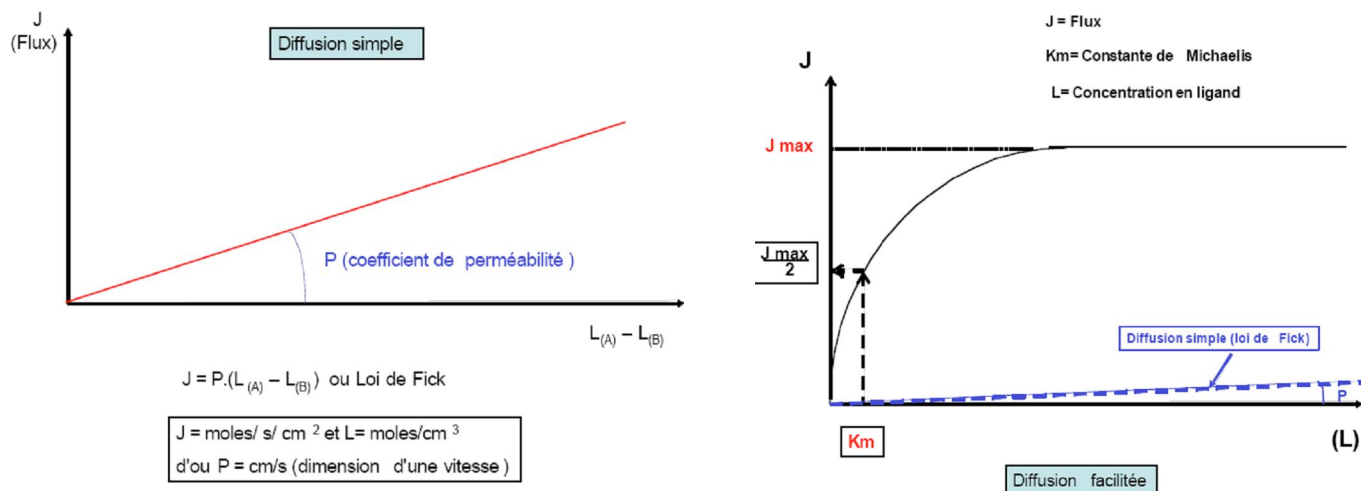
**Diffusion facilitée :** Les composés traversent la membrane *en suivant leur gradient de concentration*. *La protéine améliore le passage* de certains composés en interagissant avec eux, le système est saturable.

C'est le cas *des canaux ioniques* : ils présentent une grande diversité, et permettent le passage des ions au travers de la membrane grâce à un pore hydrophile. Leur fonctionnement est basé sur l'existence de *potentiels d'équilibre* et sur *la loi de Nernst*.

**Transport actif** : La protéine fait traverser le composé *contre son gradient de concentration*, cela nécessite *un apport d'énergie*. Il y a interaction entre la protéine de transport et le composé transporté, le système est saturable.

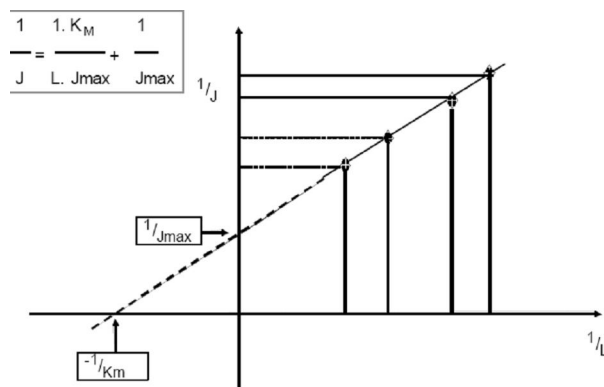
### La diffusion : simple et facilitée

On utilise 2 compartiments séparés par *une membrane sélective*. Il y a *diffusion simple* et linéaire avec une vitesse :  $v = (\beta d)/e$ . Dans une 2<sup>e</sup> expérience la membrane n'est plus sélective et on y introduit des protéines : il va se réaliser une *diffusion facilitée*.



$$J = J_{\max} * ([S] / ([S] + K_m))$$

Il y a un palier : on peut déterminer *Km* (valeur de la concentration en soluté où *Jmax* est divisé par 2) qui représente l'affinité du substrat pour son site protéique. On définit *le flux maximal*. La liaison induit un changement de conformation de la protéine. *Jmax* : dans la membrane, il y a un nombre déterminé de protéine et quand elles sont toutes occupées le flux maximal est atteint → phénomène de saturation. Ces courbes sont peu précises, on utilise une représentation en double index : *1/F en fonction de 1/[S]*.



## B. Les canaux ioniques et leurs facteurs de régulation

Dans la  $\mathbb{C}$  et le MEC, on trouve des ions  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ . Pour les transports, on trouve des canaux sodium, potassium, calcium, chlorure et cationique ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ). Les ions doivent répondre à 2 critères : *l'électroneutralité* et *l'iso-osmolarité*.

	$K^+$	$Na^+$	$Cl^-$	$Ca^{2+}$
MIC	140	14	14	0
MEC	5	140	147	1

**Electroneutralité**

MEC :  $140 + 5 + 2 = 147$  charges<sup>+</sup> et 147 charges<sup>-</sup> → électroneutralité

MIC : 14 charges<sup>-</sup> et 154 charges<sup>+</sup> → ce n'est pas électroneutre

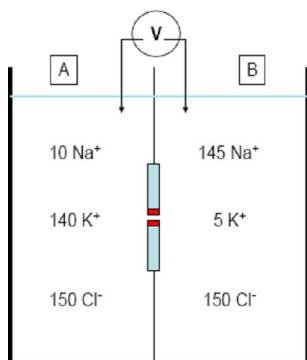
Dans le MIC il existe des ZP<sup>-</sup> qui compense les charges (protéines, phosphate). Il y a 140 milliéquivalent/L présents pour l'électroneutralité du MIC.

**Osmolarité**

Si elle est différente (un milieu est plus concentré que l'autre) alors il se produit des mouvements d'eau. Les C animales ne peuvent pas lutter contre le gonflement ou le phénomène inverse contrairement aux C végétales. Pour le calcul on ne tient pas compte des charges.

MEC:  $140 + 5 + 147 + 1 = 293$  MIC:  $140 + 14 + 14 + ZP$  or MIC = MEC

D'où ZP = 125 et ainsi ZP =  $1,12 * 125 = 140$

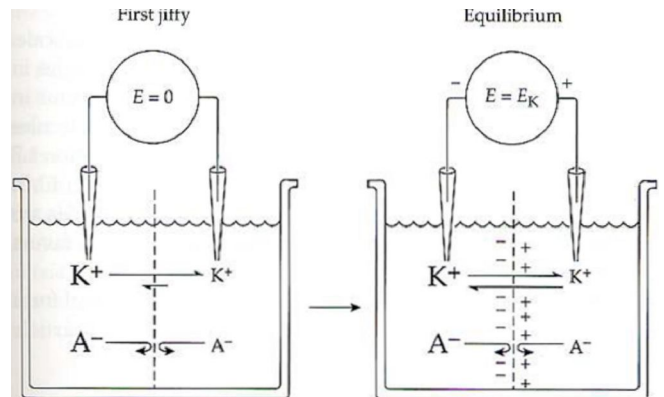


Au milieu de la plaque se trouve une bicouche lipidique. L'électrode permet de mesurer **le potentiel V** qui représente la quantité de charges en un point, c'est à dire le bilan global en quantité de charges portées par les ions positifs et négatifs. **Le milieu extérieur est pris comme référence.**

$$\Delta V \text{ (mV)} = V_i - V_e$$

Dans le mélange, on introduit des protéines BK (canaux à K<sup>+</sup>) qui seront incorporées à la membrane et laisseront passer les ions K<sup>+</sup>. On mesure un potentiel :  **$\Delta V = -84 \text{ mV}$ .**

A un moment, il y a une accumulation de charge positive dans le milieu extérieur, et les charges se repoussent car elles sont de même signe. Dans le milieu intérieur les charges négatives veulent passer pour compenser mais elles ne peuvent pas car la membrane est imperméable et les protéines ne permettent pas leur passage. Elles s'accumulent donc en bordure de la membrane et vont attirer les charges positives des K<sup>+</sup> qui vont alors repasser dans le milieu intérieur → il y a alors création **d'un gradient électrique.**



A équilibre :  **$E_{ion} = (RT / z * F) * \ln ([ion]_e / [ion]_i)$**  *équation de Nernst*

- R : constante des gaz parfaits
- T : température absolue
- Z : valence de l'ion
- F : faraday

Si **T=20°C** et **z=+1** alors **E = 58 log ([ion]<sub>e</sub> / [ion]<sub>i</sub>)**

[K <sub>i</sub> ]	[K <sub>e</sub> ]	E
140	5	- 84 mV
140	14	- 58 mV
140	140	0 mV

Physiologiquement :

E	
E <sub>Na</sub>	60
E <sub>Cl</sub>	- 60
E <sub>K</sub>	- 90
E <sub>ca</sub>	116

*Un flux net nul* signifie qu'il y a autant d'ions qui vont du compartiment intérieur au compartiment extérieur que d'ions qui vont de l'extérieur vers l'intérieur. Les flux directionnels sont égaux et en sens contraire.

Par nature la bicouche a *une capacité de membrane* : elle traduit sa capacité à accumuler des charges positives et négatives de part et d'autres sur une épaisseur de 10 Å. Cette capacité a une valeur universelle :  $C_m = 1 \mu F/cm^2$ .

La notion de *capacité C* (en farads F) traduit la faculté de certains éléments à accumuler des charges. Une capacité est composée d'une fine couche très résistante (isolant) séparant deux conducteurs sur une surface assez importante. Les charges positives et négatives peuvent s'accumuler dans chaque conducteur car elles s'attirent mutuellement au travers de la surface résistante grâce au champ électrique produit.

Combien d'ions potassium (noté n) sont passés du compartiment intérieur vers celui extérieur ?

La bicouche a un diamètre de 0,1 mm et une surface de  $10^{-4} \text{ cm}^2$ .

$Q = C * V = 10^{-10} * 84.10^{-3} = 84.10^{-13} \text{ Coulomb}$ .

La charge e d'un électron vaut  $1,6.10^{-19} \text{ Coulomb}$  donc  $n = 84.10^{-13} / 1,6.10^{-19} = 5.10^7 \text{ ions}$ .

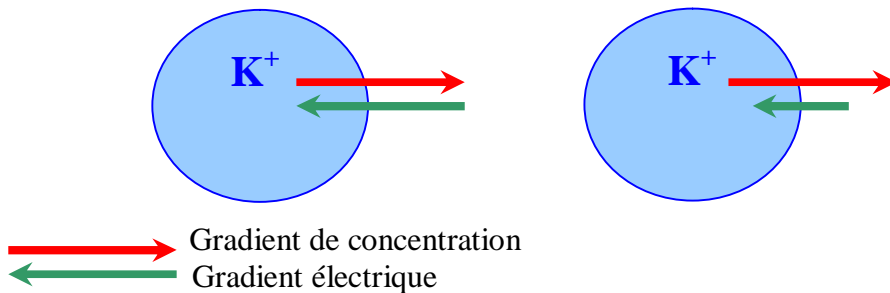
La quantité d'ions potassium dans le compartiment extérieur =  $n'$ . La concentration en ions potassium est de  $5 \text{ mL}^{-1}$  et le volume de la chambre de 2 mL.

D'où  $n' = 5.10^{-3} * 2.10^{-3} * 6.10^{23} \text{ (nombre d'Avogadro)} = 6.10^{18} \text{ ions}$ .

Microscopiquement le principe d'électroneutralité n'est pas respecté car il y a un flux net ( $5.10^7$  ions sont passés) mais macroscopiquement on *peut considérer que c'est électroneutre* car la quantité d'ions passés est infime par rapport à celle présente dans le compartiment.

Il existe un *potentiel de repos* ( $V_{rep}$ ) qui peut varier selon les C mais qui est globalement de  $-60 \text{ mV}$ . Dans la C, les ions ne sont pas en équilibre donc *le flux net n'est pas nul*. Physiologiquement il y a donc des mouvements d'ions mais ceci ne convient pas aux C. Pourquoi y a-t-il alors un potentiel de repos ?

Dans la C il y a 140 mM d'ions potassium et à l'extérieur il y en a 5 mM. On a un potentiel de  $-84 \text{ mV}$ . A l'équilibre le flux net est nul. Si le potentiel de repos vaut  $-60 \text{ mV}$



Dans le cas où on mesure un potentiel la flèche du gradient électrique est plus petite que dans le cas d'un flux net nul, ce qui signifie qu'il existe un flux d'ion net (J) dirigé dans le sens sortant. Ce flux dépend du gradient électrochimique.

$$J \text{ (flux d'ion)} = V \text{ (potentiel)} - E_{ions} \text{ (potentiel d'équilibre)}$$

Ici on a  $J = -60 + 84 = -24$ . Quand *le flux est positif, il est sortant* et quand *il est négatif il est entrant*. Cela permet de savoir dans quel sens se déplacent les ions dans les canaux ioniques.

Pour les ions sodium par exemple, le potentiel est de  $-60 \text{ mV}$  et le potentiel d'équilibre vaut  $58 \text{ mV}$  d'où :  $J = -60 - 58 = -118 \text{ mV}$  donc il s'agit d'un très fort flux net entrant.

Pour les ions calcium, c'est un flux net entrant car  $J = -176 \text{ mV}$ .

Pour les ions chlorures il s'agit d'une très légère entrée avec  $J = 2 \text{ mV}$ . On considère qu'ils sont à l'équilibre et donc que le flux net est nul.

La C s'enrichit en sodium et calcium alors qu'elle s'appauvrit en potassium. En réalité ce n'est pas le cas car des protéines, les *ATPase*, assurent la transformation de l'ATP en ADP + Pi et régulent les mouvements d'ions dus au gradient électrochimique.

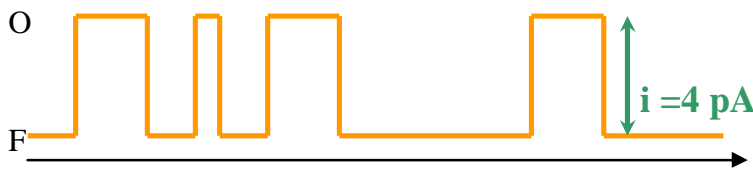
S'il y a un flux, comment les ions passent à travers la membrane ? On peut mesurer un courant I.

$$I = z (\text{valence}) * F * J$$

Le courant ionique *I* ou *i* (en  $\mu\text{A}$ , nA ou pA) représente le "débit" d'ions circulant de part et d'autre d'une membrane. Par convention, des cations ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ) entrant dans une cellule représentent un courant négatif, et des cations sortant de la cellule un courant positif, et inversement pour les anions ( $\text{Cl}^-$ ).

On réalise le même montage que précédemment et on ajoute des électrodes pour mesurer l'intensité. Dans le milieu intérieur on a 150 mM de potassium et 100 mM dans le milieu extérieur. Au milieu de la bicouche, on a placé un canal potassium et on réalise des expériences dites de *voltage imposé*. Le potentiel est choisi et imposé par l'expérimentateur, puis on enregistre l'intensité du courant.

$$V = 10 \text{ mV}$$



L'amplitude des échelon est nommée *i*, *courant élémentaire* qui traverse la protéine. Pour un courant de 10 mV,  $i = 4 \text{ pA}$  ( $10^{-12} \text{ A}$ ). Il y a alternance entre l'ouverture et la fermeture du canal. La protéine oscille entre 2 états. Le canal fermé n'est pas conducteur,

lorsqu'il s'ouvre il laisse toujours passer la même quantité d'ions potassium. L'amplitude est constante. Pour un courant élémentaire de 4 picoampères, il passe environ 25 000 ions. C'est pour cela qu'il s'agit d'une diffusion facilitée.

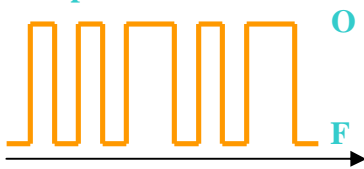
En réalité, une protéine n'a pas que 2 états (ouvert, fermé) mais elle en a plusieurs. Ainsi on peut mesurer le temps passé à l'état ouvert et c'est ce qu'on appelle *la fraction de temps passée à l'état ouvert, P<sub>o</sub>*.

$$P_o = \Sigma t_o / \text{temps total de l'enregistrement}$$

A 10 mV, il vaut environ 0,3. Par convention, l'échelon *en bas* indique un courant négatif dirigé dans le sens entrant.

$$V = 30 \text{ mV}$$

$$i = 8 \text{ pA}$$



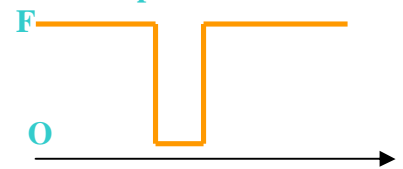
$$V = -10 \text{ mV}$$

$$i = 0$$



$$V = -30 \text{ mV}$$

$$I = -4 \text{ pA}$$



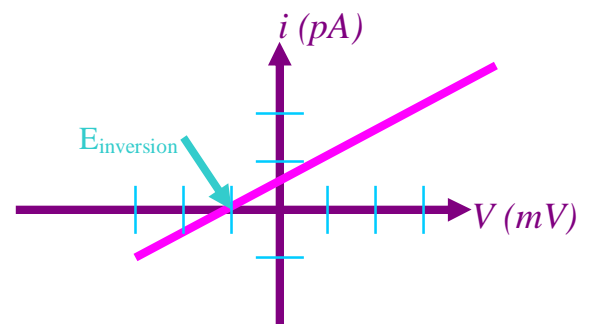
$E_{inv}$  correspond à la valeur du voltage pour lequel  $i = 0$ .

$\gamma$  (pS) : conductance élémentaire du canal.

Le siemens (S) est l'inverse de la résistance en ohm.

$$E_K = 58 + \log (100/150) = -10 \text{ mV}$$

Par calcul pour une concentration donnée, on a -10mV. Si expérimentalement on mesure  $E_{inv} = -10 \text{ mV}$ , alors on peut conclure que le canal est sélectivement perméable au potassium.

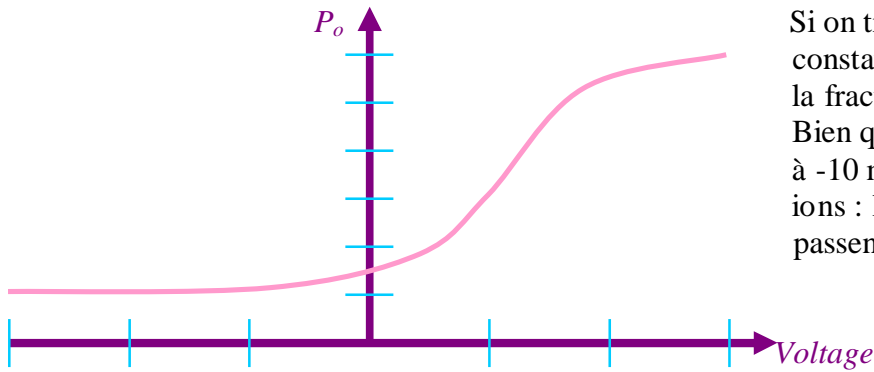


$E_{inv} = E_{ion} \rightarrow$  canal sélectivement perméable à l'ion

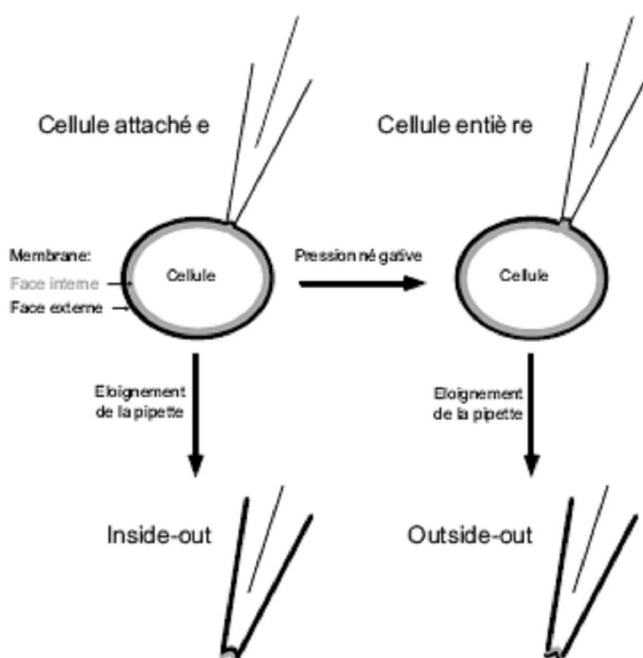
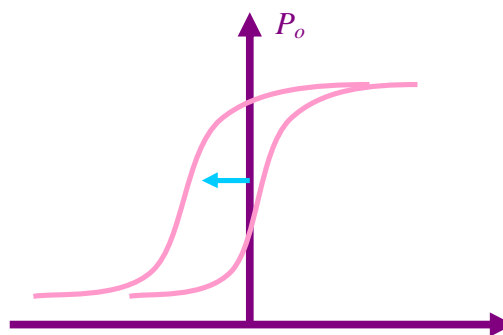
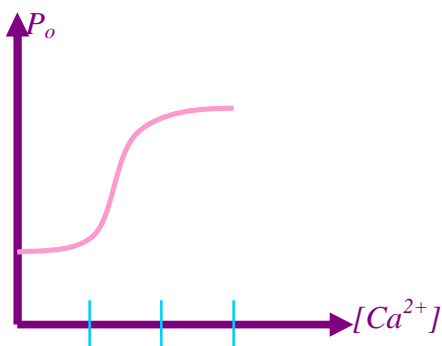
$$i = \gamma * (V - E_{inv})$$

Ici  $i = -4$  pA,  $V = -30$  mV et  $E_{inv} = -10$  mV d'où  $\gamma = 200$  pS  $\rightarrow$  valeur très forte d'où le nom du canal : canal Big K = canal BK

La variation du voltage et la concentration en ions calcium sont des facteurs de régulations des canaux ioniques.



Si on trace la courbe  $P_o$  en fonction de  $V$ , on constate que plus le voltage augmente, plus la fraction de temps à l'état ouvert est grand. Bien que sur l'enregistrement il n'y est rien à  $-10$  mV, il y a quand même un passage d'ions : le flux net est nul  $\rightarrow$  autant d'ions passent de chaque coté.



Neher et Sakmann ont mis au point la technique du **Patch clamp**. Le principe est basé sur la propriété des pipettes en verre de coller aux membranes formant ainsi une zone de très forte résistance qui isole électriquement la portion de membrane présente sous la pipette. Plusieurs configurations peuvent être utilisées. Lorsque la pipette est collée sur la membrane c'est **la configuration cellule attachée** ("cell attached"). Si on éloigne la pipette de la membrane on obtient **la configuration "inside out"** avec la face interne de la membrane dans le bain. A partir de la configuration cellule attachée, on peut rompre la membrane sous la pipette par aspiration et on obtient **la configuration cellule entière** à partir de laquelle on peut réaliser un **"outside out"** si l'on éloigne la pipette de la membrane. La révolution provoquée par cette technique est due au fait qu'elle permet d'enregistrer **des courants unitaires**, c'est à dire le courant traversant un seul canal.



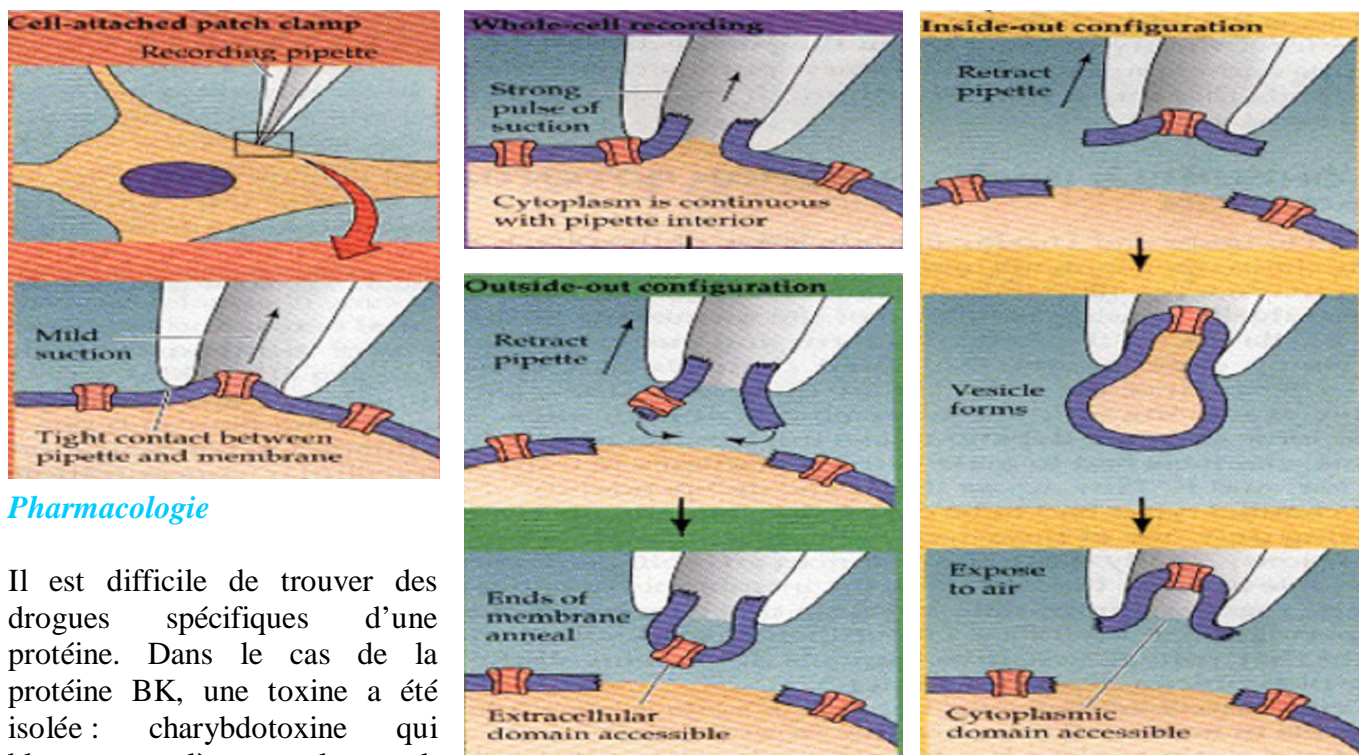
## Avantages et inconvénients des configurations du patch clamp.

Configurations	Avantages	Inconvénients
Cellule attachée	Milieu interne de la cellule conservé Mesure de courant unitaire	Potentiel transmembranaire inconnu Milieu interne non contrôlé
Cellule entière	Milieu externe parfaitement contrôlé Milieu interne relativement bien contrôlé Mesure d'un courant global	Perte d'éventuel facteur de régulation du canal
Patch excisé	Milieu interne et externe parfaitement contrôlés Mesure de courant unitaire	Perte d'éventuel facteur de régulation du canal

$$I (\text{courant global}) = N_c (\text{nombre de canaux}) * i (\text{courant unitaire}) * P_o$$

$$I = G (\text{conductance membranaire}) * (V - E_{inv}) \text{ et } G (\text{en nS}) = \gamma * N_c * P_o$$

$N_c * P_o$  = nombre de canaux fonctionnel



### Pharmacologie

Il est difficile de trouver des drogues spécifiques d'une protéine. Dans le cas de la protéine BK, une toxine a été isolée : charybdotoxine qui bloque complètement le canal.

Le tétraéthylammonium (TEA) bloque quasiment tous les canaux potassium.

### Rôle des canaux ioniques

Les glandes lacrymales sont des glandes exocrines. L'épithélium de ces glandes est constitué de différentes cellules et chaque cellule reçoit une innervation du système nerveux parasympathique. De l'acétylcholine est transportée par cette innervation jusqu'à la glande, elle se fixe sur ses récepteurs membranaires et ainsi active la libération de  $IP_3$  qui va à son tour se fixer sur ses récepteurs présents sur la membrane des RE. Ils vont alors libérer du calcium dans le MIC. Une fois libéré, le calcium va permettre l'augmentation de la fraction de temps d'ouverture des canaux potassium car ils sont calcium dépendant et alors les ions potassium vont sortir de la cellule. De même il existe des canaux chlorures également calcium dépendant donc des ions chlorures vont également sortir de la cellule. Enfin, comme du HCl sort de la cellule, l'osmolarité change donc de l'eau va sortir pour préserver l'iso-osmolarité et c'est ainsi que se créent les larmes. Afin de réguler la concentration en ions potassium, il y a présence de pompes à potassium.

## Généralisation

$$E_k = 58 \log (5/140) = -84 \text{ mV}$$

$$E_{na} = 58 \log (140/14) = +58 \text{ mV}$$

$i_{na} + i_k = 0 \rightarrow$  création d'un **état stationnaire**

$$i_{na} = \gamma_{na} (V - E_{na})$$

$$i_k = \gamma_k (V - E_k)$$

$$\gamma_{na} = 40 \text{ pS}$$

$$\gamma_k = 200 \text{ pS}$$

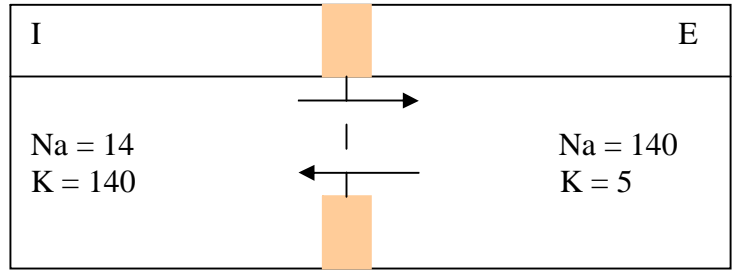
$$V = (\gamma_{na} * E_{na} + \gamma_k * E_k) / (\gamma_{na} + \gamma_k) = -60 \text{ mV}$$

On a une membrane avec 5 canaux K et 5 canaux Na et  $V = -60\text{mV}$

$$G_{na} = \gamma_{na} * N * P_o$$

$$G_k = \gamma_k * N * P_o$$

$$\rightarrow V = (G_{na} * E_{na} + G_k * E_k) / (G_{na} + G_k)$$



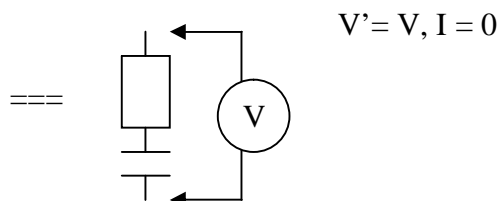
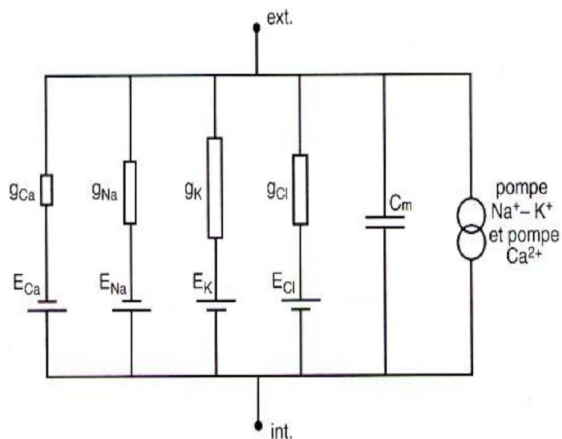
## Potentiel de repos

Généralisation au niveau d'une cellule à l'état stationnaire – potentiel de repos

$$V = (G_{na} * E_{na} + G_k * E_k + G_{cl} * E_{cl} + G_{ca} * E_{ca}) / (G_{na} + G_k + G_{ca} + G_{cl})$$

$$G_{na} + G_k + G_{ca} + G_{cl} = G_m$$

$$I_{na} + I_k + I_{ca} + I_{cl} = 0$$



Le **gradient électrochimique** est du au gradient de concentration et au gradient électrique. La **conductance d'un ion** :

$$G_{ion} = N_{ion} * \gamma_{ion} = I_{ion} = G_{ion} (V - E_{ion})$$

$$V = -60 \text{ mV}$$

	Gradient concentration	Gradient électrique	Electrochimique	Conductance
Na	↓	↓	↓	↓
K	↑	↓	↑	↑
Ca	↓	↑	0	0
Cl	↓	↑	↓	0

Au potentiel de repos (état stat)

$$I_{na} + I_k = 0$$

$$I_{na} = g_{na} (V - E_{na})$$

$$I_k = g_k (V - E_k)$$

$$V = (G_{na} * E_{na} + G_k * E_k) / (G_{na} + G_k)$$

On dit qu'il y a **dépolarisation** quand  $V$  se déplace vers des valeurs positives et **hyperpolarisation** quand il se déplace vers des valeurs négatives. Tout au long de la vie de la cellule  $E_{na}$  et  $E_k$  reste stable c'est  $G_{na}$  et  $G_k$  qui sont responsables d'une variation.

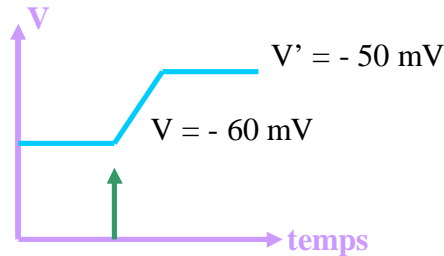
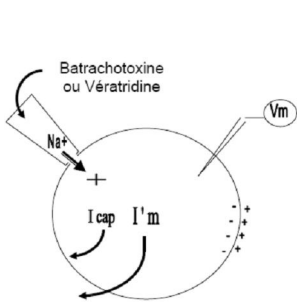
$$G_{ion} = N * P_o * \gamma_{ion}$$

N varie, Po varie selon l'état du pore, il fait varier la conductance,  $\gamma$  constante

Il se produit une **dépolarisation** quand  $G_{na}$  augmente ou  $G_k$  diminue et une **hyperpolarisation** dans le cas inverse.

$$\alpha = G_{na} / G_k$$

$$V = (\alpha E_{na} + E_k) / (1 + \alpha) \rightarrow \alpha = (E_k - V) / (V - E_{na}) \rightarrow \alpha = 0.2$$



La batrachotoxine ouvre les canaux Na qui sont normalement fermés à -60mV.



$$\Delta Q = c * \Delta V \text{ (de -60 à -50 mV)}$$

$I_{na}$  est en coulomb par seconde

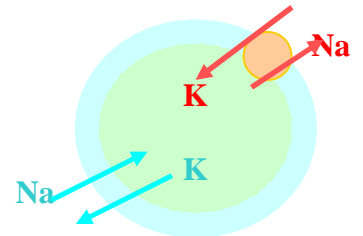
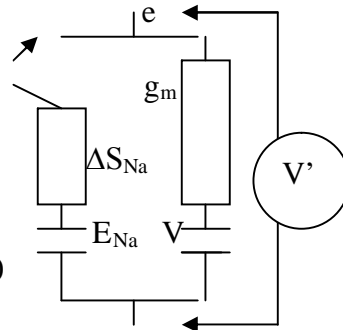
$$\Delta I_{na} + I_m = 0$$

$$\Delta I_{na} = \Delta g_{na} (V' - E_{na})$$

$$I_m = g_m (V' - V)$$

$$V' = (\Delta g_{na} * E_{na} + g_m V) / (\Delta g_{na} + g_m)$$

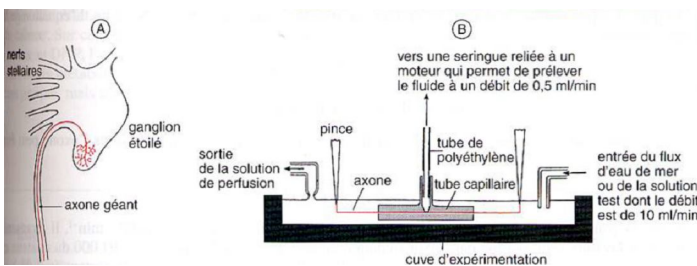
Au potentiel de repos = V  $\rightarrow I_{na} + I_k = 0$



Physiologiquement la cellule a tendance à **gagner des ions Na et à perdre des ions K**. Les pompes ou les **ATP ase** viennent réguler ces flux.

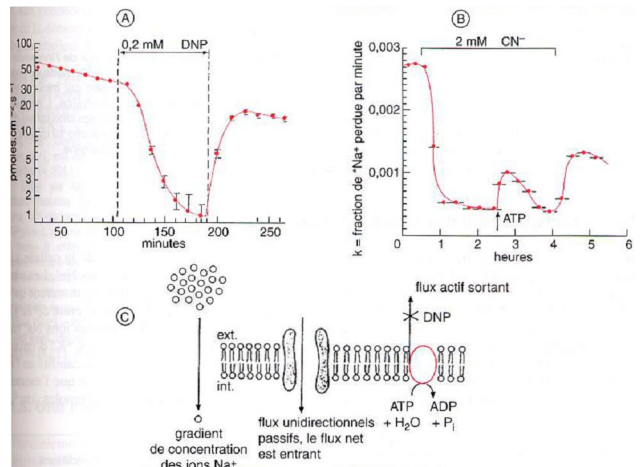
### C. Transport

#### La pompe Na/K



Expérience sur **l'axone géant de calmar** qui se trouve dans le ganglion étoilé. Il y a 8 nerfs.

$$[*Na]_i = [*Na]_{i t=0} * e^{(-kt)}$$

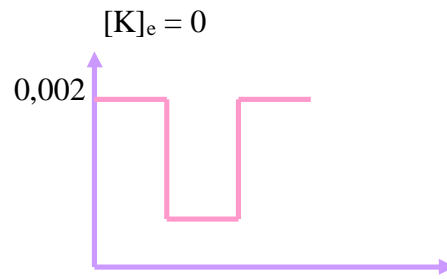
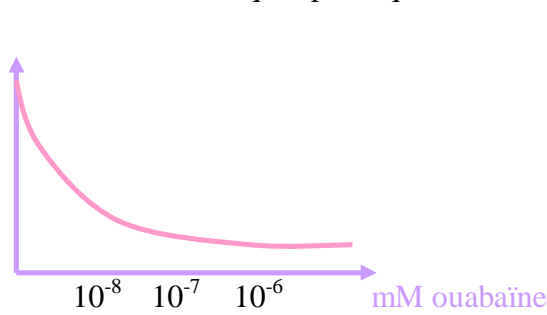


K est la fraction de  $*Na_i$  perdu par l'axone par unité de temps.  $K=0.002$

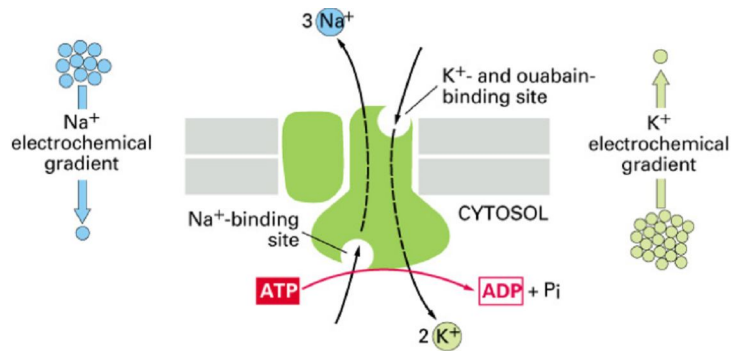
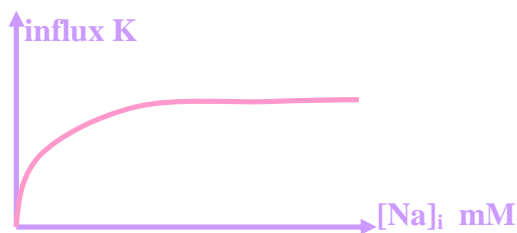
1- Efflux de  $*Na$  à partir du milieu intra vers le milieu extra.

2- DNP (dinitrophénol) empêche la synthèse d'ATP des mitochondries et le CN (cyanure) bloque cette synthèse. *L'efflux de \*Na intracellulaire dépend donc de l'ATP.*

3- L'ouabaine bloque spécifiquement les ATPase.



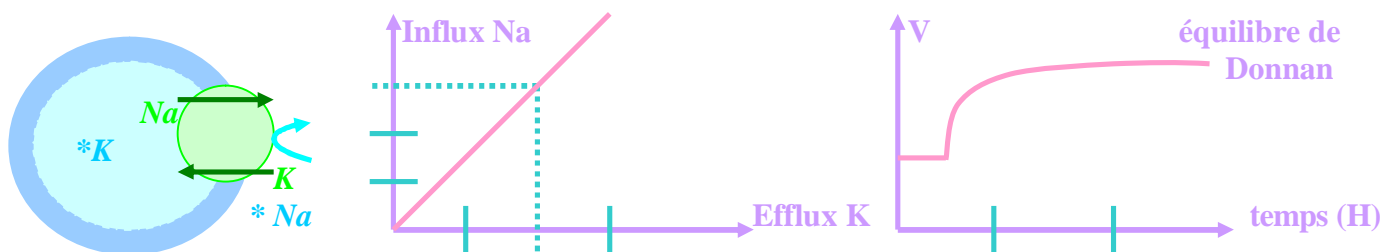
4- Efflux de \*Na lié à un influx de K. La sortie des ions Na est liée à la présence des ions K dans le milieu extracellulaire



Il n'y a qu'une seule et même protéine pour ce transport actif : c'est *la pompe Na/K* ou ATPase Na/K.

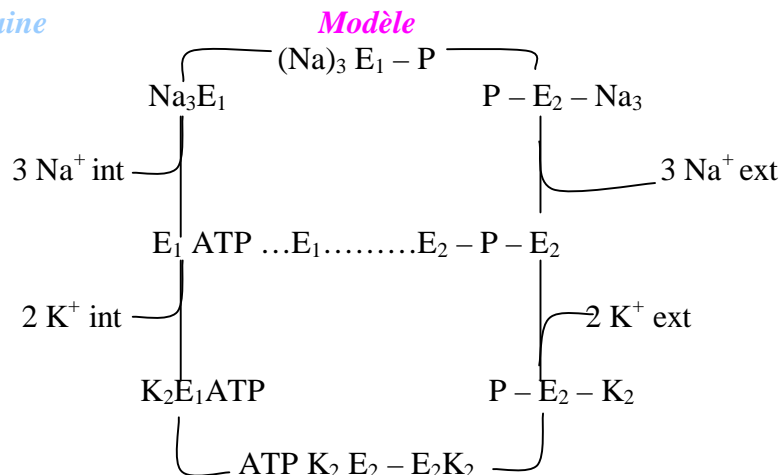
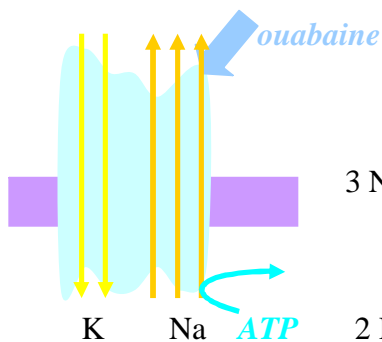
L'expérience montre que plus d'ions Na vont sortir que d'ion K. Il y a un couplage où  $\beta=2/3$  c'est-à-dire que *2 ions K entre pour 3 ions Na*. En général la pompe participe à 2 ou 3 mV du potentiel de repos.

$$\beta=2/3 = I_k/I_{na}$$



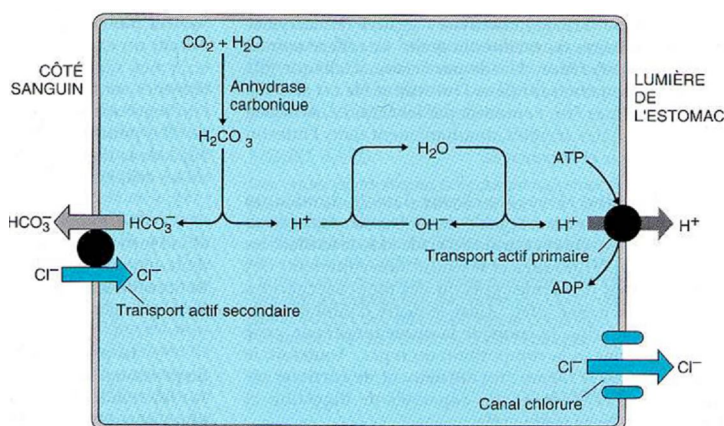
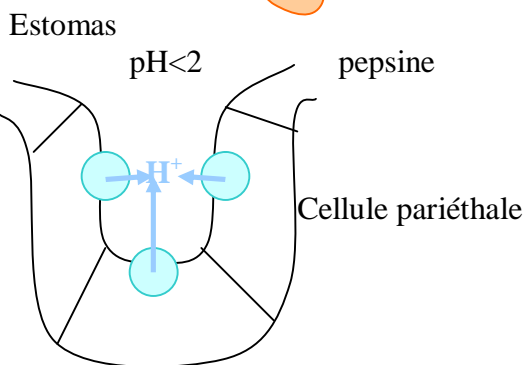
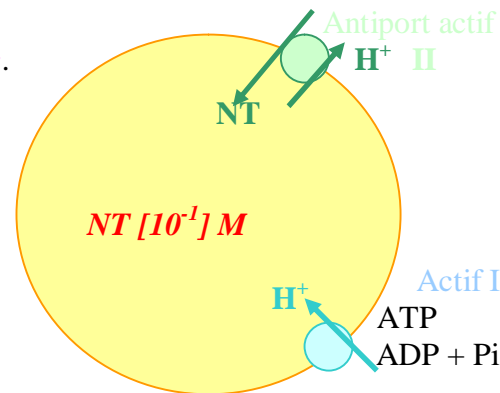
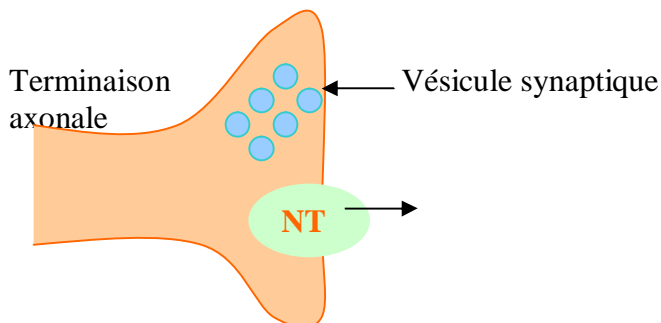
Au potentiel de repos :  $I_{na} + I_k + I_{ca} + I_{cl} = 0$

$$V = \beta g_{na} * E_{na} + g_k * E_k / \beta g_{na} + g_k = -67 \text{ mV} \rightarrow \text{ouabaine : } V' = (g_{na} * E_{na} + g_k * E_k) / (g_{na} + g_k)$$



### Pompe à proton

On la trouve au niveau des *vésicules synaptique* et dans *l'estomac*.



### Pompe calcique

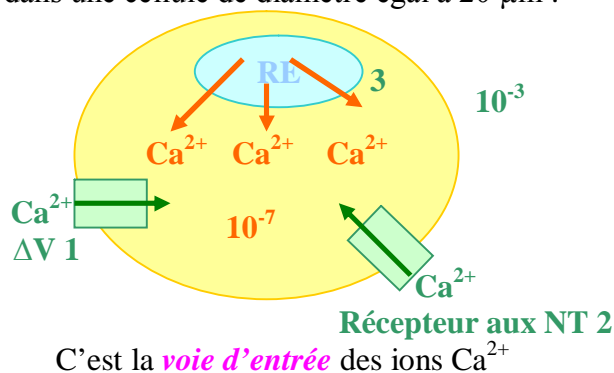
Elles transportent les ions Ca<sup>2+</sup>. Nombre d'ions Ca<sup>2+</sup> libre dans une cellule de diamètre égal à 20 μm : [Ca]<sub>i</sub> = 5.10<sup>-8</sup> M

$$V = (4/3) \pi r^3 = 4 * (10^{-3})^3 = 4.10^{-9} \text{ cm}^3 = 4.10^{-12} \text{ L}$$

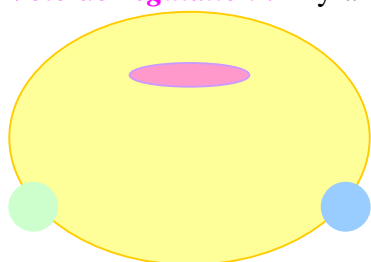
$$5.10^{-8} * 4.10^{-12} * 6.10^{23} = 120\ 000 \text{ ions Ca}^{2+}$$

$$I_{ca} = 10 \text{ pA pendant } 10 \text{ ms} \rightarrow 10^{-13} \text{ C}$$

$$I \text{ (C/sec)} = 10^{-13} / (1.6 * 2 * 10^{-19}) = 300\ 000 \text{ ions}$$

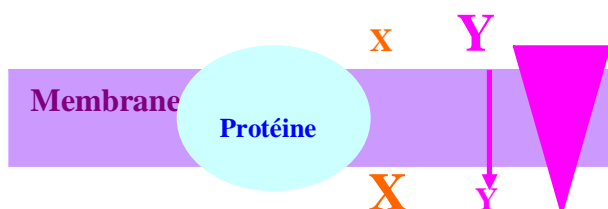


**Voie de régulation :** il y a 2 pompes calciques : une dans la *membrane plasmique* et une au niveau du *réticulum* (stockage intracellulaire). Les mitochondries participent à la régulation en ion Ca. Il existe un transport antiport de Na et Ca qui est un transport actif secondaire. Les protéines utilisées sont des calbindin, calmoduline, calcébrine.



### D. Transport actif secondaire

Ce type de transport utilise *l'énergie d'un transport* d'une molécule selon son gradient.



Y a un gradient de concentration donc lors de son passage il entraînera X avec lui.

Le transport secondaire est généralement généré grâce au gradient émis par un transport primaire. C'est le cas pour le  $\text{Na}^+$ . Le gradient de  $\text{Na}^+$  est stable grâce à la pompe ATPase Na/K. Le transport secondaire utilise ce **gradient** comme **un moteur**. Il existe **des transports symport et antiport**. Dans la membrane, la protéine a un site où vient se lier l'élément moteur, la liaison rend un environnement favorable pour le transport de la molécule X. quand les deux molécules sont liées, il y a un changement de conformation, Na se détache, l'environnement n'est alors plus favorable à la molécule X qui se détache à son tour. La molécule reprend sa conformation. Pour un transport antiport, Na se lie à la protéine qui change de conformation, quand Na se détache, la molécule X vient se fixer, la protéine change de nouveau de conformation.

**Le gradient de proton** est également très utilisé surtout au niveau des synapses (cf. un peu plus haut). Il y a des vésicules contenant des neurotransmetteurs et il faut essayer d'en mettre le plus. Pour faire entrer les neurotransmetteurs contre leurs gradients on utilise un transport secondaire. Toutes les vésicules sont équipées d'une pompe H ATPase il y a donc beaucoup de proton dans les vésicules. Le transport des neurotransmetteurs utilise le gradient de proton.

Le gradient Na est utile pour passer la membrane extracellulaire.

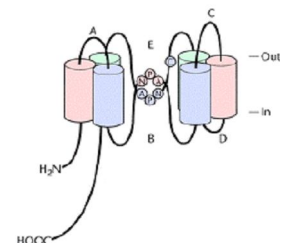
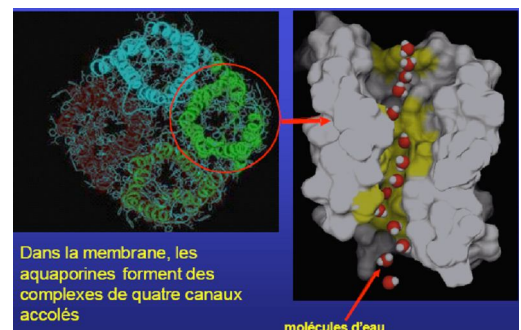
### Régulation du glucose

Il faut que la concentration plasmatique soit maintenue à une valeur constante. Elle est donc régulée par l'insuline et le glucagon qui sont des hormones du pancréas. L'insuline stocke le glucose et le glucagon le libère. Le transport du glucose de l'intestin vers le sang utilise un transport secondaire puis passif. Le glucose nécessite deux ions Na. Le transport secondaire est à l'origine d'un courant de Na.

## E. Transport de l'eau

Il s'agit d'un **transport passif**. On utilise le gradient de l'eau. Pour un canal à X, X diffuse selon son gradient de concentration. Maintenant on utilise un canal à ion qui est **une aquaporine**.

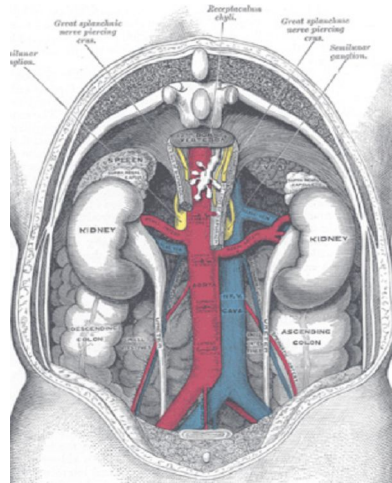
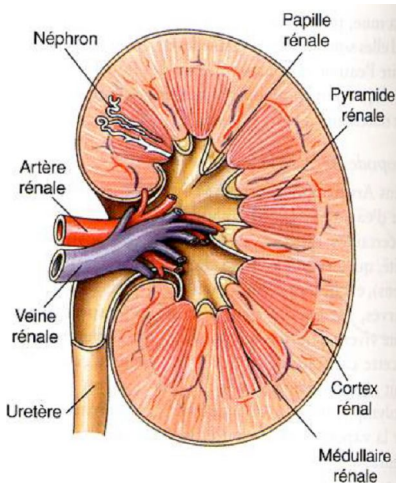
L'eau suit son **gradient de concentration**, elle ira du milieu le plus concentré vers celui qui l'est moins. Dans le compartiment B il y a moins de molécules donc il y a une concentration en eau plus importante donc l'eau diffusera de B vers A. On peut mesurer **l'osmolarité** : elle tient compte de tout ce qu'il y a dans le compartiment. Quand on a 140 mM de NaCl, il y a 280 osmoles. Quand on a 140 mM de glucose, il y a 140 osmoles. On plonge une cellule de 300 osmoles dans un milieu de 100 osmoles, l'eau entre dans la cellule et elle explose. Il faut donc qu'il y ait une iso-osmolarité entre les différents compartiments cellulaires. L'eau peut traverser la membrane, mais ce phénomène est extrêmement lent. Les aquaporines forment un complexe de 4 canaux.



Na	K	Cl	Ca	
140	5	147	1	Extérieur
14	140	14	0	Intérieur

Dans le milieu extérieur on a donc 293 osmoles et dans le milieu intérieur on a 168 osmoles. La différence est donc portée par les protéines, ici  $P = 125$  osmoles.

## F. Les transports épithéiaux



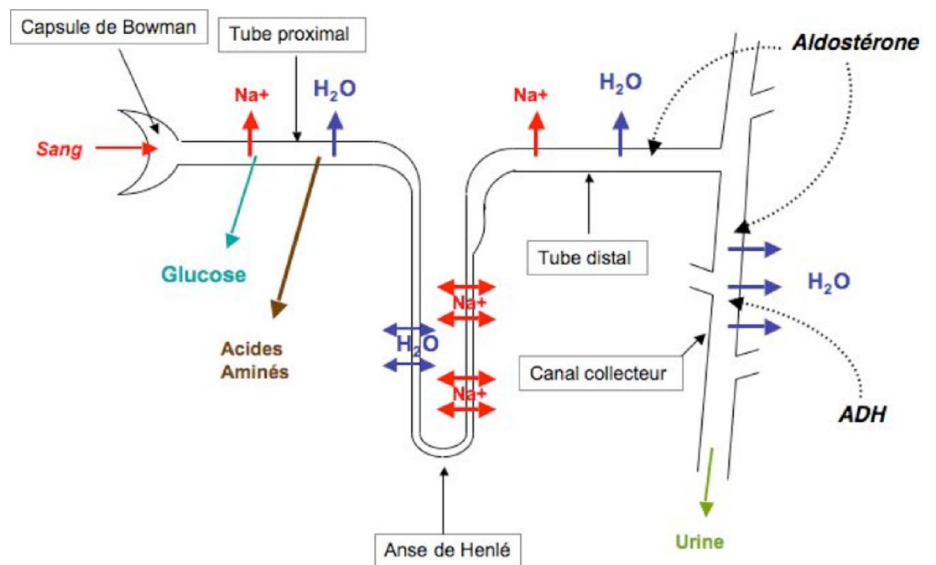
Le **rein** a une fonction d'**excrétion**, de **filtration** et de **régulation de l'eau** dans l'organisme. L'eau représente 60% du poids du corps. Un individu de 70kg a 42 L d'eau ainsi répartis : le milieu intracellulaire comporte 28 L soit les 2/3 et le milieu interstitiel est formé de 14 L. Le milieu extracellulaire représente  $\frac{3}{4}$  et les plastes  $\frac{1}{4}$ .

L'eau est capable de bouger d'un milieu vers un autre grâce aux **aquaporines** : il y a des changements de volume. On a

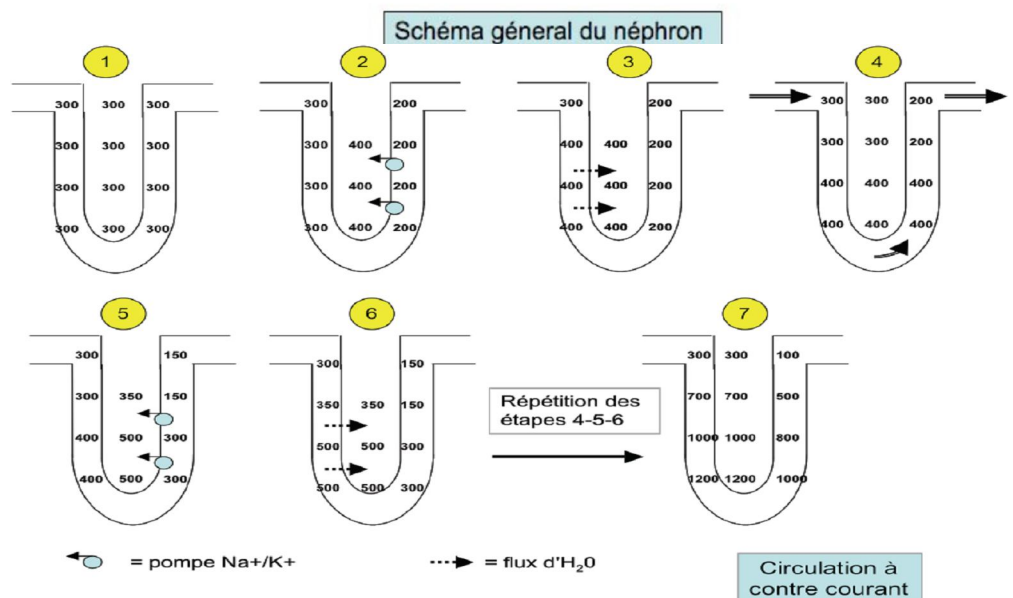
tendance à perdre entre 1 et 2 L d'eau par jour car on transpire, par l'urine, par fécisse. Elle est apportée par l'eau métabolique (nourriture) et l'eau qu'on boit.

Le rein est constitué de milliers de **néphrons** qui commencent au niveau de la **capsule de Bowman**. Il y a filtration du sang vers le néphron. Toutes les molécules inférieures à 18 Å sont filtrées, celles entre 18 et 36 sont filtrées selon leur charge globale enfin au dessus de 36 Å, il n'y a plus de filtration.

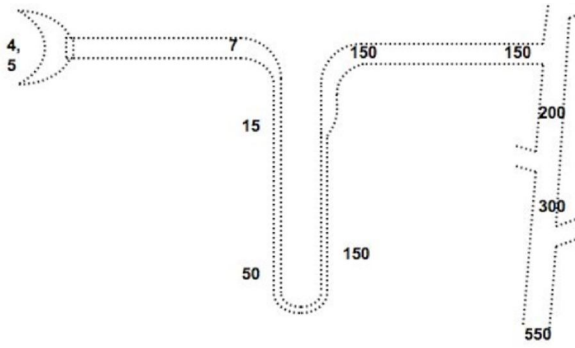
Le système est régulé par différentes hormones au niveau du canal collecteur : les **aldostérone** et les **ADH** (Anti Diurétique Hormone, elle est vasopressine).



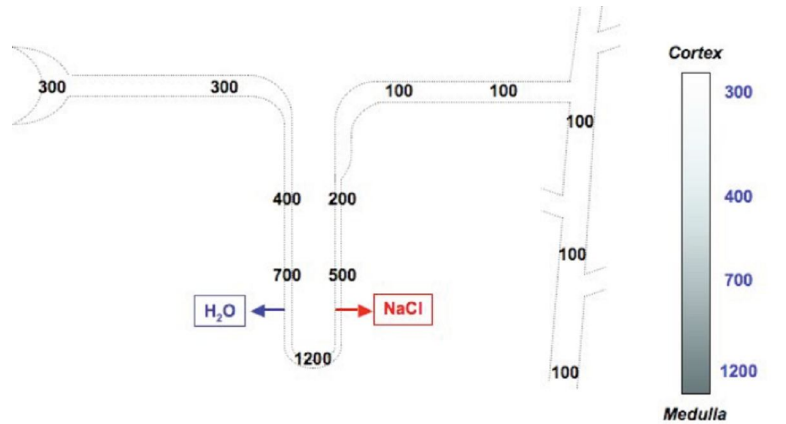
**L'anse de Henlé** a une particularité : il y a des mouvements de **sortie d'eau** car il y a de **nombreuses aquaporines** dans **l'anse descend** qui est imperméable aux ions Na et des **mouvements de Na** dans **l'anse ascend**. L'anse ascend contient des protéines qui prélève le Na dans l'urine, c'est un milieu hypo osmotique. Le milieu extracellulaire s'enrichit en Na. Il y a un système à contre courant : il se crée un **gradient « corticaux - papillaire »**.



L'urine va se concentrer au niveau du **canal collecteur** de façon plus importante que dans le sang. L'urine est hyper osmotique par rapport au 300 mosmol dans le sang et dans le MEC.

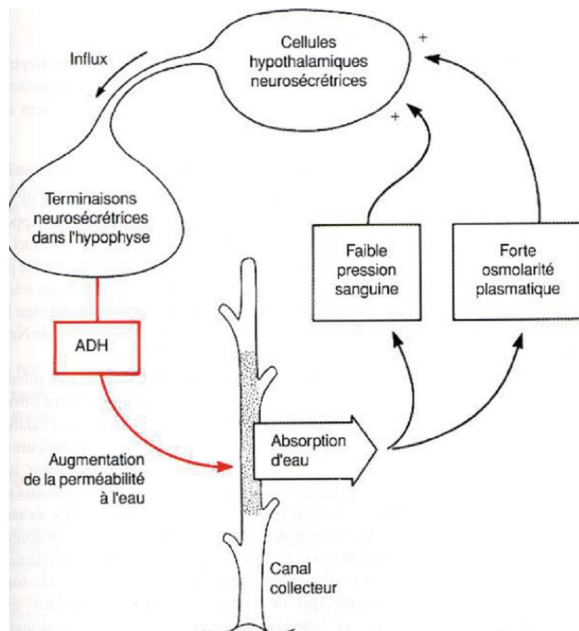


Evolution de la concentration d'urée dans le néphron



Evolution de l'osmolarité dans le néphron

Osmolarité des liquides Interstitiels



Ingestion d'un excès d'eau

Diminution de l'osmolarité des liquides corporels (augmentation de la concentration en eau)

Diminution de la décharge des osmorégleurs hypothalamiques

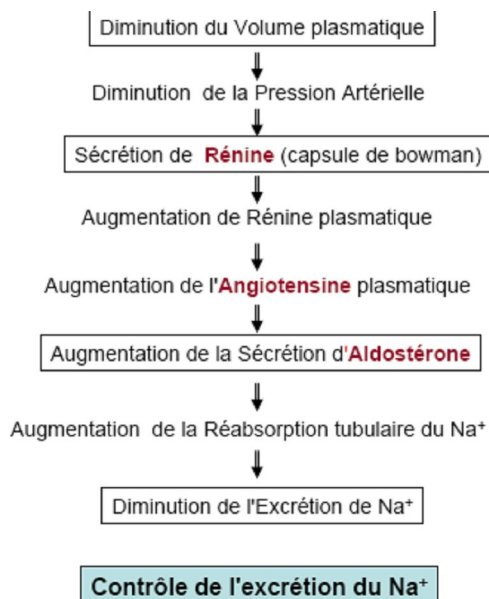
Diminution de la sécrétion d'ADH par le lobe postérieur de l'hypophyse

Augmentation de l'ADH plasmatique

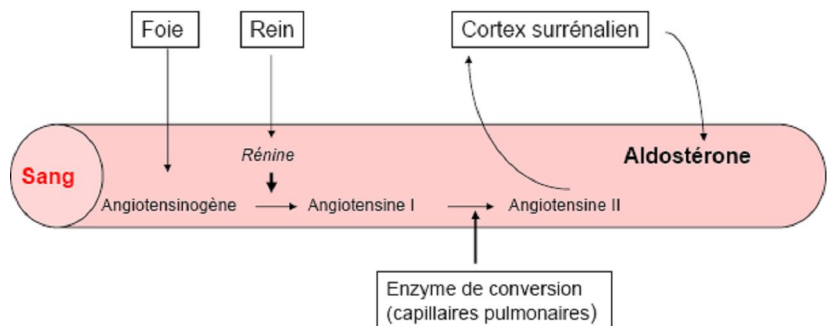
Diminution de la perméabilité à l'eau au niveau des tubulaires du néphron

Augmentation de l'excrétion de l'eau.

La pathologie du diabète insipide résulte d'un dysfonctionnement hormonal. L'aldostérone a différents rôles et elle participe à la régulation de la concentration dans le MEC.



Résumé du système rénine-angiotensine-aldostérone





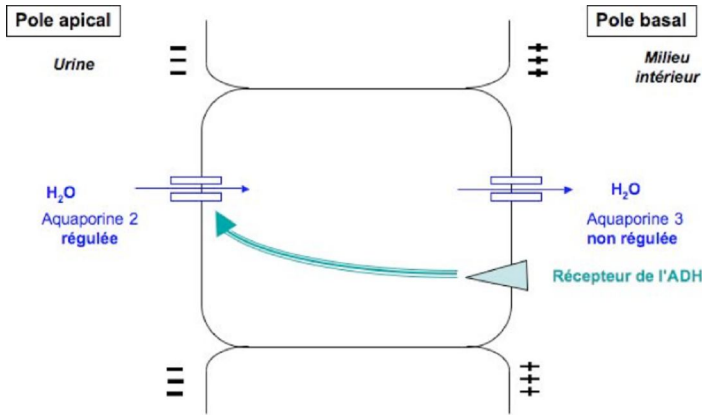


Schéma d'une cellule épithéliale du tube collecteur  
**ADH ou Vasopressine**:(effet = augmentation du nombre d'Aquaporine apicale)

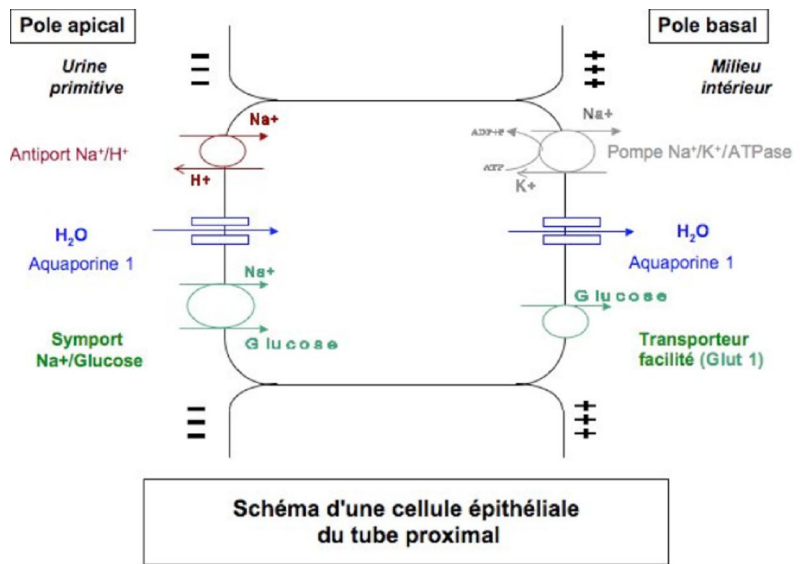


Schéma d'une cellule épithéliale du tube proximal

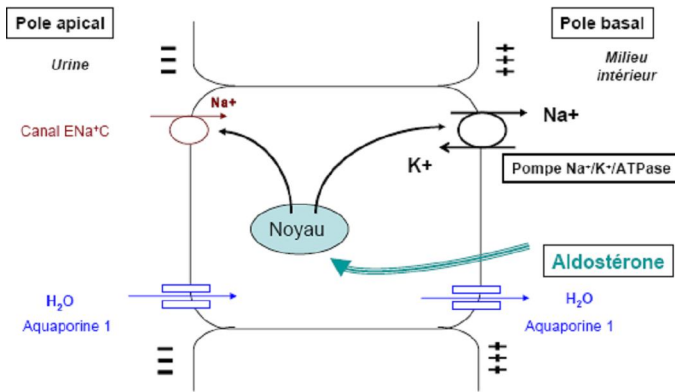
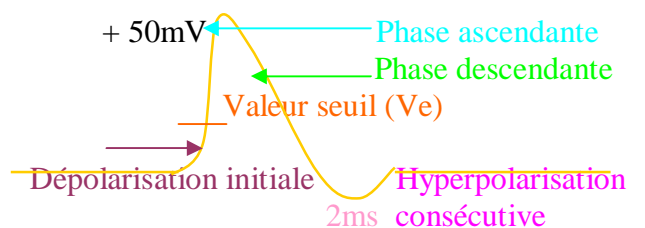


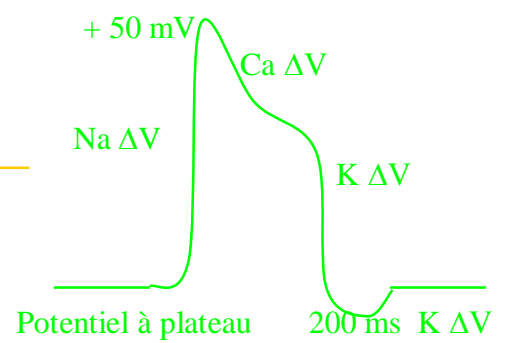
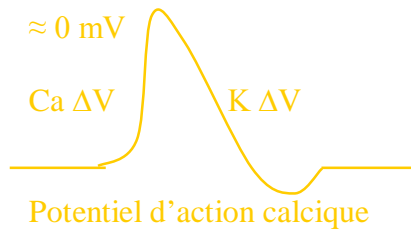
Schéma d'une cellule épithéliale du tube distal (et collecteur)  
**Mécanisme d'action de l'Aldostérone** (augmentation probable du nombre de canaux ENa+C et de pompes Na+/K+/ATPase)

## G. Le potentiel d'action

Le **potentiel d'action sodique** se trouve au niveau des **axones et de certains corps cellulaires**. On va étudier particulièrement la phase ascendante qui met en jeu les canaux Na, la phase descendante qui met en jeu les canaux Na et K et enfin l'hyperpolarisation consécutive qui met en jeu les canaux K.

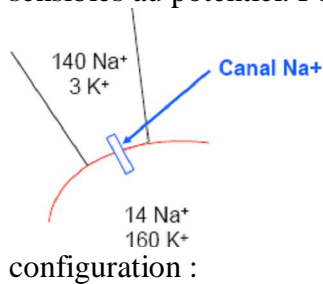


Le **potentiel d'action à plateau calcique** se trouve au niveau des **cellules cardiaques** et au niveau de très nombreuses **cellules nerveuses**. Le potentiel d'action calcique se trouve au niveau **des muscles lisses**. Il met en jeu exclusivement des canaux Ca sensible au voltage.



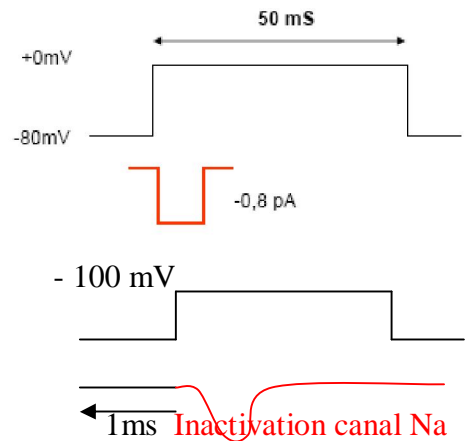
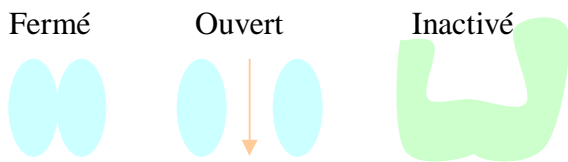
### Potentiel d'action des axones

C'est les mieux connu. Il y a deux protéines particulières pour des canaux ioniques de deux types : le **canal sodium** et le **canal potassium**. En réalisant des sauts de potentiel, on peut étudier des canaux sensibles au potentiel. Pour cela on utilise la conformation **inside-out** du patch clamp.

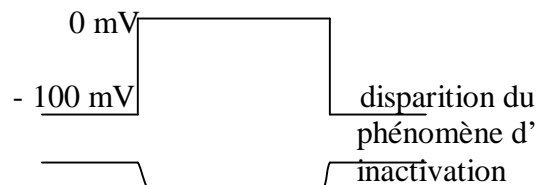
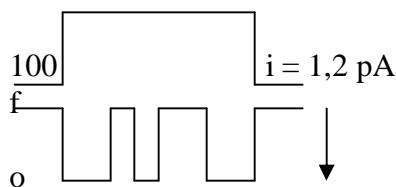


Saut de potentiel  $V_h = V_h \text{ olding}$

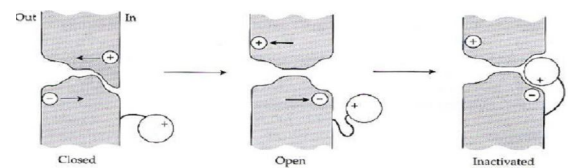
Il n'y a pas de transition ouverture/fermeture. C'est une caractéristique du canal sodium. Il peut exister dans une 3<sup>e</sup> configuration :



Ce phénomène d'**inactivation** est du à l'utilisation d'une drogue, la pronase. Sous **pronase**, on fait **disparaître le phénomène d'inactivation**.



Ce canal ionique possède à sa partie N-Terminale une charge +. Quand il y a un saut de potentiel, il y a un changement de conformation. La pronase coupe les 20 acides aminés de la partie N-Terminale.



### Principales propriétés des canaux Na

Il y a une **sélectivité ionique**.

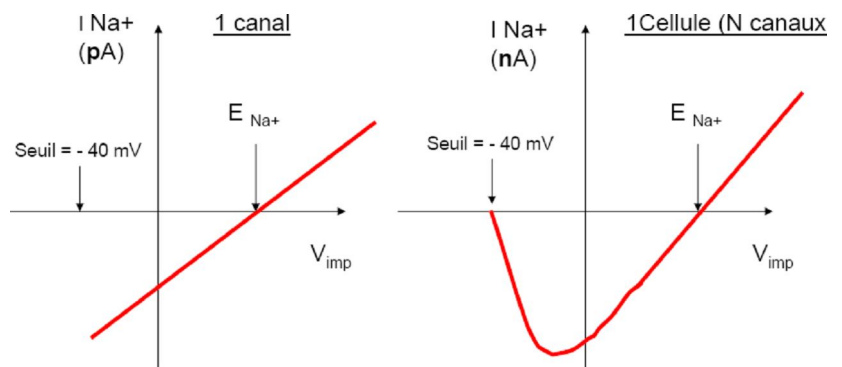
Mesure de  $E_{inv} = +58 \text{ mV}$ .

$E_{ion} = E_{na} = +58 \text{ mV}$ .

Conductance élémentaire du canal

$$i(v) = \gamma * (V - E_{na}) \rightarrow \gamma = 20 \text{ pS.}$$

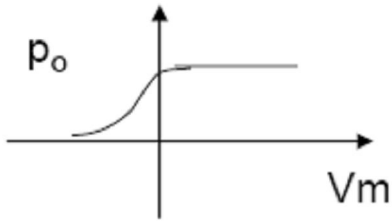
$$g_{na} = \gamma * N * P_0$$



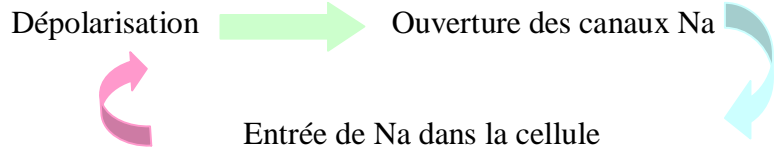
$$i_{Na+} = \gamma_{Na+} (V_{imp} - E_{Na+})$$

$$I_{Na+} = g_{Na+} (V_{imp} - E_{Na+})$$

$$I_{Na+} = \gamma_{Na+} \cdot N \cdot p_0 (V_{imp} - E_{Na+})$$

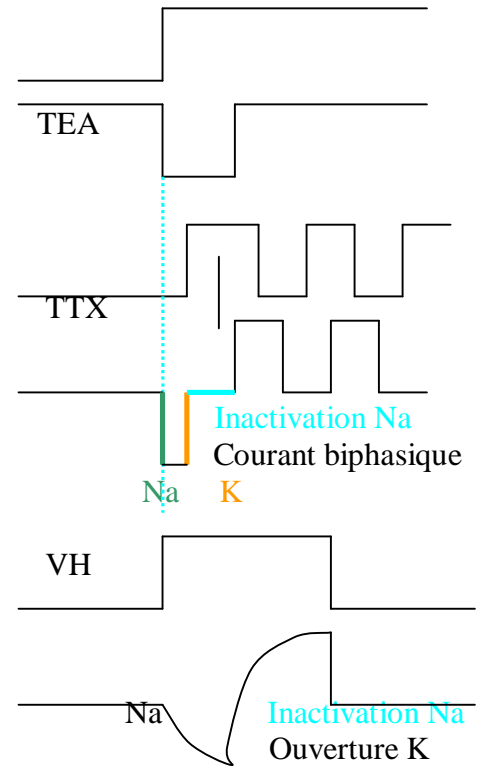
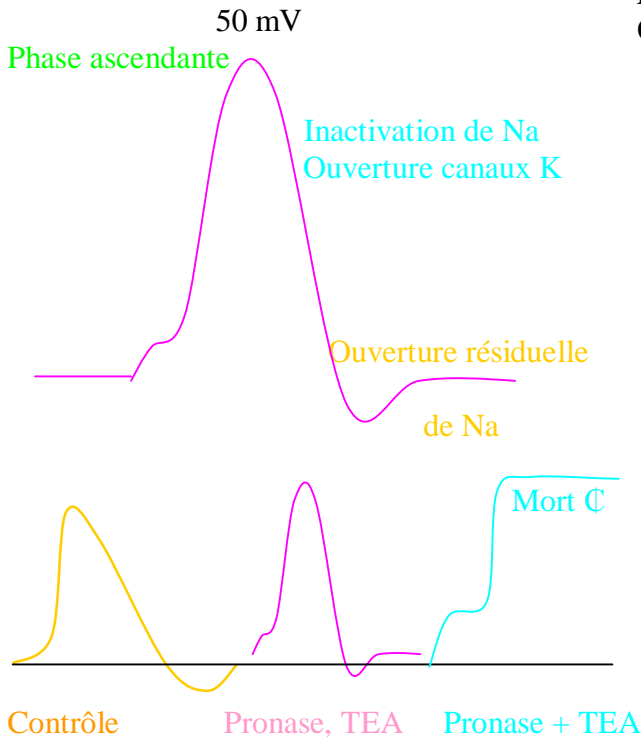


A - 60 mV, on a i en fonction V quand c'est un processus régénératif.

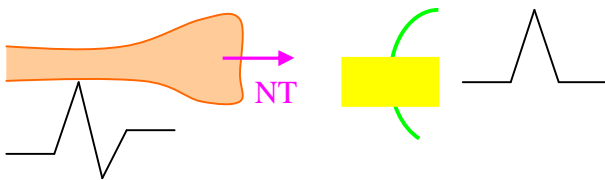


Loi du tout ou rien : le PA est émis ou il ne l'est pas

La **TTX se lie aux canaux Na pour les bloquer**.  
Qu'est-ce qui est responsable de la valeur seuil ?



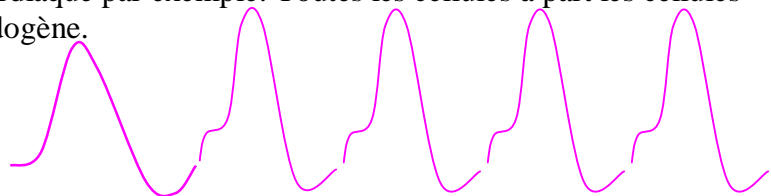
Le potentiel synaptique



Potentiel de récepteur sensoriel : il y a une petite dépolarisation.

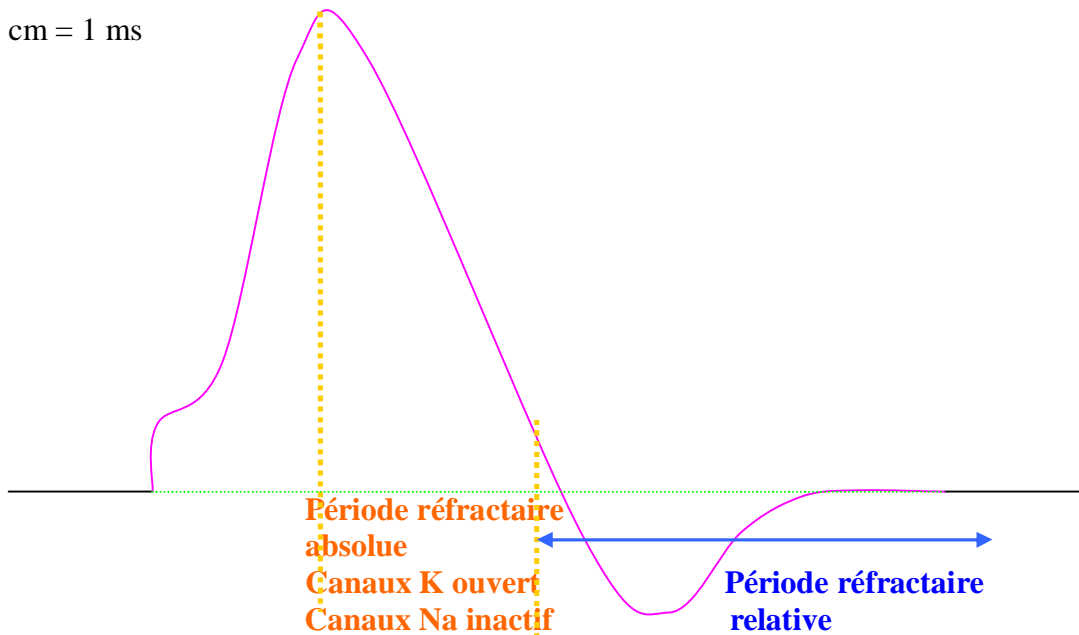
Potentiel pace maker dans la cellule cardiaque par exemple. Toutes les cellules à part les cellules musculaires striées ont une activité endogène.

Cas de la fibre musculaire cardiaque :  
On a une panoplie de canaux.  
Si on met de la TTX, on a :

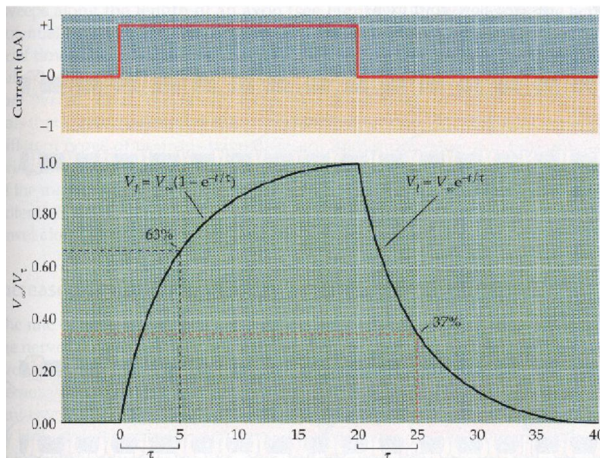


La valeur seuil permet de déterminer la loi du tout ou rien. Dépôt initial. Période réfractaire absolue et relative. Caractérisation des PA.

1 cm = 1 ms

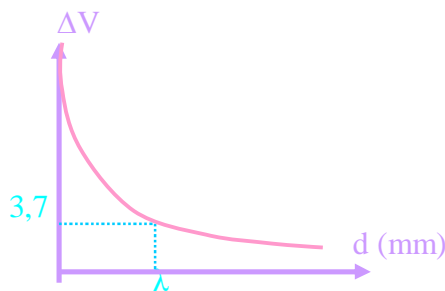


**Propagation du potentiel d'action**



Le PA se propage sur des longues distances pour être **totalelement restitué**. Les axones ne sont pas des câbles avec des propriétés parfaites, en effet il existe des **voies de fuites par des canaux**. Les charges positives se propagent mais peuvent fuir ce qui provoque une atténuation du signal. On réalise des expériences sur l'axone de calmar en y injectant du courant. Il va alors provoquer une dépolarisation de la membrane. On induit une variation de potentiel, c'est **un potentiel électrotonique**. Ce potentiel met un certain temps à se mettre en place car les charges positives injectées vont aller se répartir dans toute la membrane pour la charger,

la capacité de membrane deviendra ensuite stationnaire. On réalise des mesures à différentes distances sur l'axone et on constate que **le potentiel diminue quand la distance augmente**. Ceci traduit bien le **phénomène d'atténuation du signal**. Si on a  $\Delta V = f(d)$  en mm, on a alors un point où 63 % du signal a été atténué.



$\lambda$  est la constante d'espace. Plus elle est grande moins le signal est atténué avec la distance.

Potentiel électrotonique :

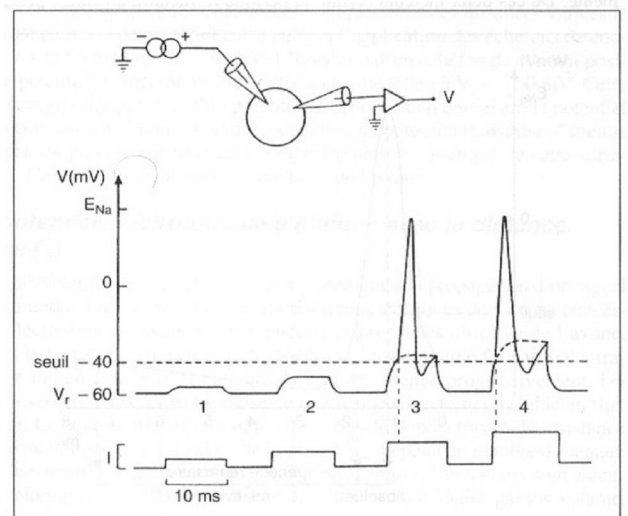
$$\lambda = \sqrt{r_m / (r_e + r_i)}$$

$$\lambda = \sqrt{(R_m * d) / R_i}$$

$$\lambda = \sqrt{(g_i * d) / (4 * g_m)}$$

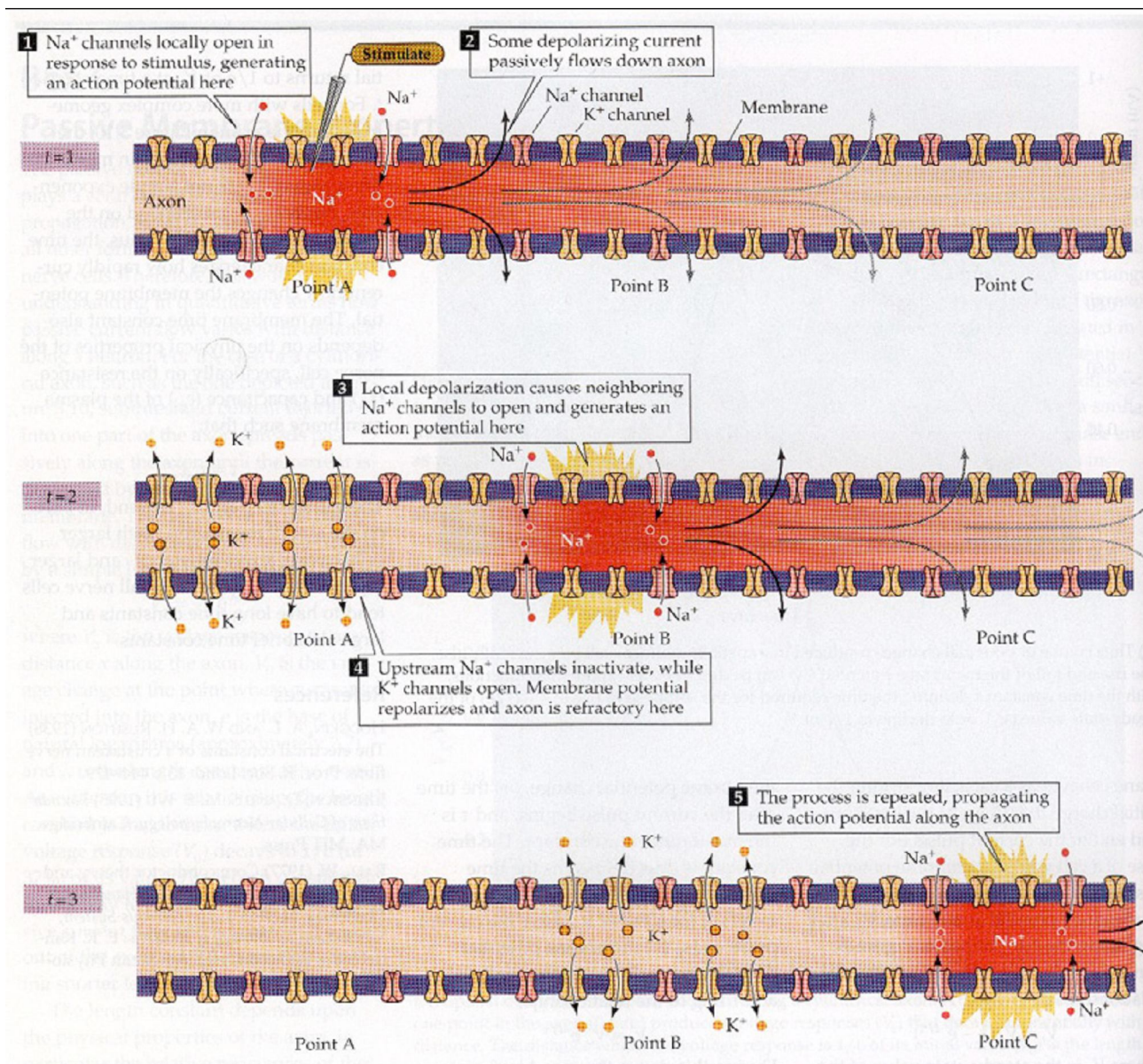
$$r_m = R_m / (\pi d)$$

$$r_i = 4 R_i / (\pi d^2)$$

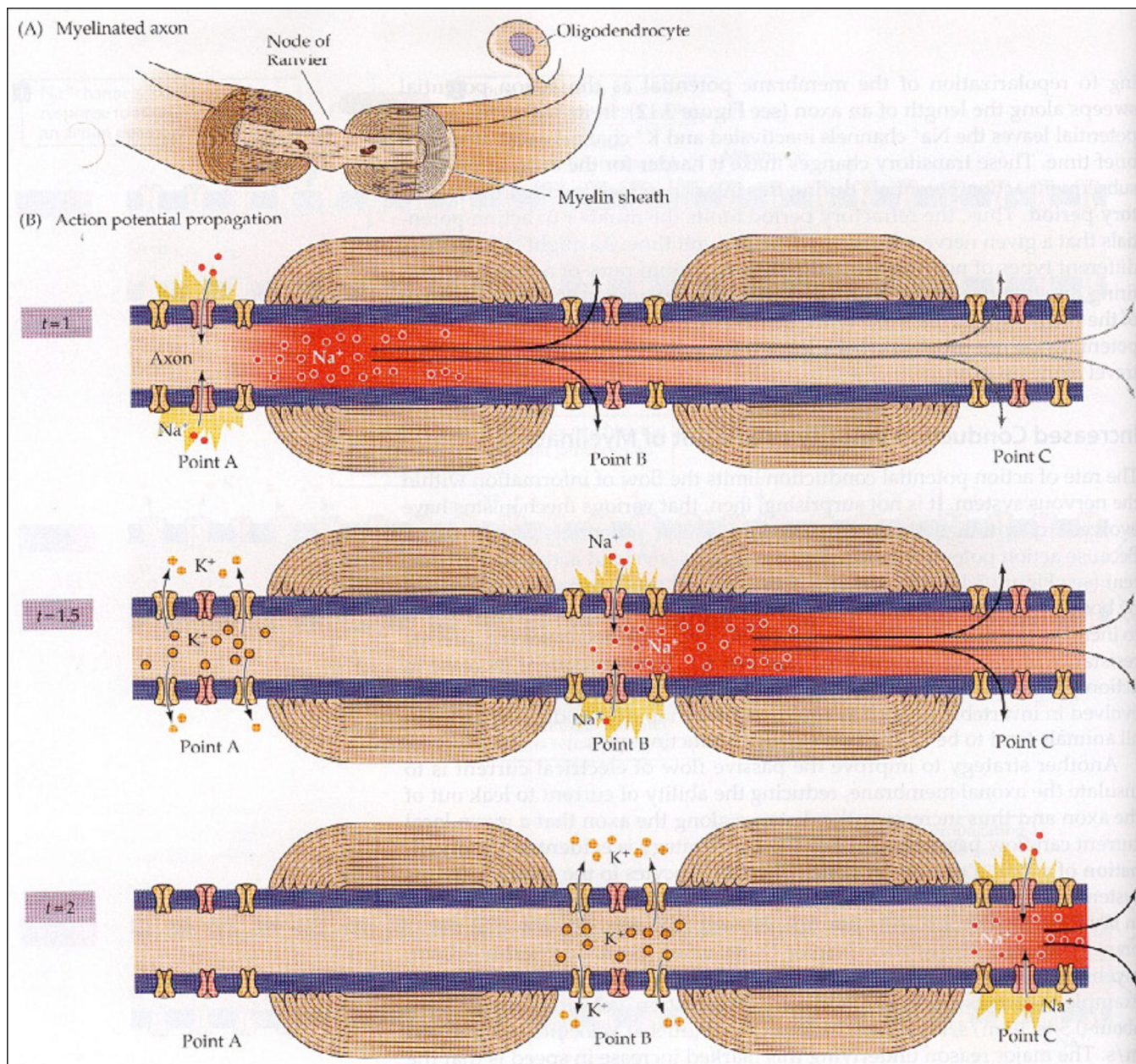


$r_m$  est la résistance de la membrane  
 $r_e$  est la résistance du milieu extracellulaire  
 $R_m$  est la résistance spécifique pour  $1\text{cm}^2$  de membrane  
 $R_i$  est la résistance spécifique pour  $1\text{cm}^3$  de cytoplasme

Plus le diamètre est important moins le signal sera atténué. Pourquoi le potentiel électrotonique s'atténue alors que le PA non ? Si on augmente l'intensité du courant, le PET va augmenter en amplitude, il est donc graduable. Quand il atteint **la valeur seuil**, il y a **émission du PA** qui se propage sans atténuation alors que le PET va diminuer en amplitude. On dit que **la propagation du PA est non décrementielle**. En effet **dans la membrane** il y a des **canaux Na** et des **canaux K**. Les charges + injectées vont se propager dans l'axone, charger la capacité de membrane et la **dépolariser**. Si elle dépolarise là où il y a de nombreux canaux Na, la valeur seuil sera atteinte et il y aura une **entrée de nombreuses charges +** par les canaux Na. Elles vont se propager et si elles trouvent une voie de fuite, **elles sortiront par les canaux K**. S'il y a une forte entrée de Na, la charge va se propager et dépolariser plus, on atteindra de nouveau la valeur seuil, des ions vont entrer car les canaux Na seront ouverts et le PA se propagera tout le long de l'axone. La propagation se fait dans un certain sens car les charges positives vont de la droite vers la gauche mais à gauche il y a des canaux K ouverts et les canaux Na sont inactifs donc en arrière du PA, il n'y aura pas de dépolarisation de la membrane. La forte densité de canaux est responsable quand le potentiel de membrane atteint sa valeur seuil de la mise en place d'un **processus régénératif**. Il y a propagation.

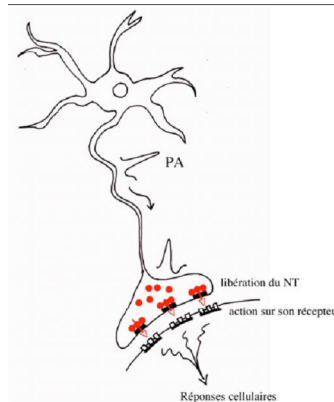


La vitesse du PA est favorisée par la dépolarisation initiale. Plus elle arrive vite au seuil, plus le PA arrive vite. **Le diamètre et la conductance sont responsables** de cette vitesse. Plus le diamètre est important, plus le PA ira vite. Chez les vertébrés, l'axone est recouvert d'une **gaine de myéline** qui est très conductrice car riche en phospholipide. Elle s'interrompt tous les millimètres au niveau du **nœud de Ranvier**. Ce sont les **cellules de Schwann** qui la synthétise au niveau des **nerfs périphériques** et les **oligodendrocytes** au niveau du **SNC**. **Au niveau des nœuds**, se trouvent les **canaux Na** et de part et d'autres des canaux Na, les canaux K. Si une **dépolarisation** arrive, il y aura une **forte entrée de Na** au niveau des nœuds et la membrane sera très vite dépolarisée car au niveau de la myéline les canaux sont nettement moins nombreux. Le PA saute de nœud en nœud on dit qu'il a une **conduction saltatoire**.

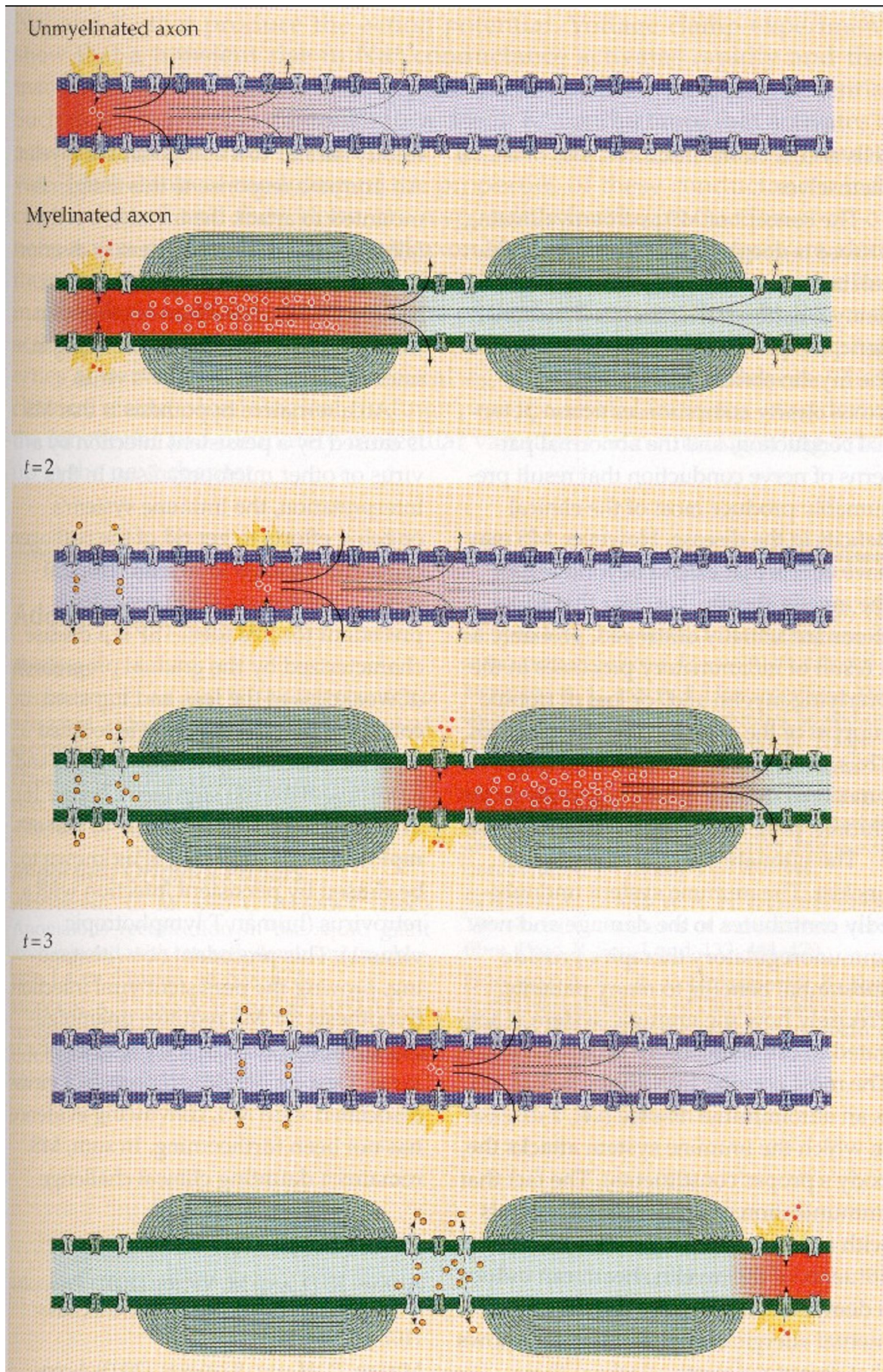


### Classification des fibres

Les dendrites comportent des terminaisons nerveuses des autres axones. Le potentiel synaptique se propage jusqu'au corps cellulaire et **plusieurs PS peuvent se sommer**. Au niveau du **soma**, le **potentiel synaptique excitateur** atteint le segment initial où il y a une **forte concentration en canaux Na**. C'est ici qu'il y a la dépolarisation de la membrane et la naissance du PA qui va se propager de nœud en nœud dans l'axone. Il y a des pathologies associées à cette propagation : la sclérose en plaque. La myéline est trop ou pas assez abondante. Le PA émis va se propager mais si la myéline est

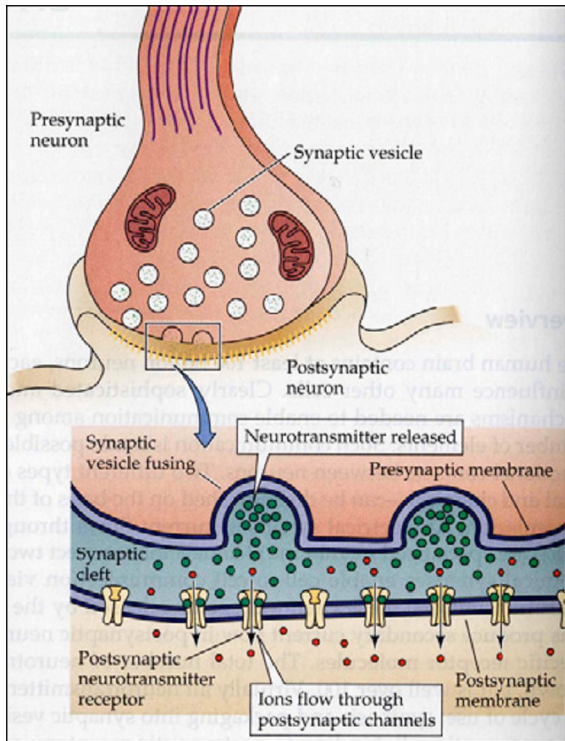


absente il y a aura des fuites très importante par les canaux et donc il va s'atténuer jusqu'à ne plus être émis. Le PA a pour fonction de *transmettre des informations aux cellules*. Au niveau des cellules nerveuses, il y a *libération de NT*, il y a donc une *transformation de l'information électrique en information chimique* délivrée par la concentration en NT. Ils agissent sur leur *récepteur spécifique* se trouvant sur les cellules post synaptiques. Les NT sont libérés dans *l'espace synaptique* et vont aller se fixer sur les cellules réceptrices qui peuvent être de tous types.



# Interaction cellulaire

## A. Mécanisme d'action des neuromédiateurs



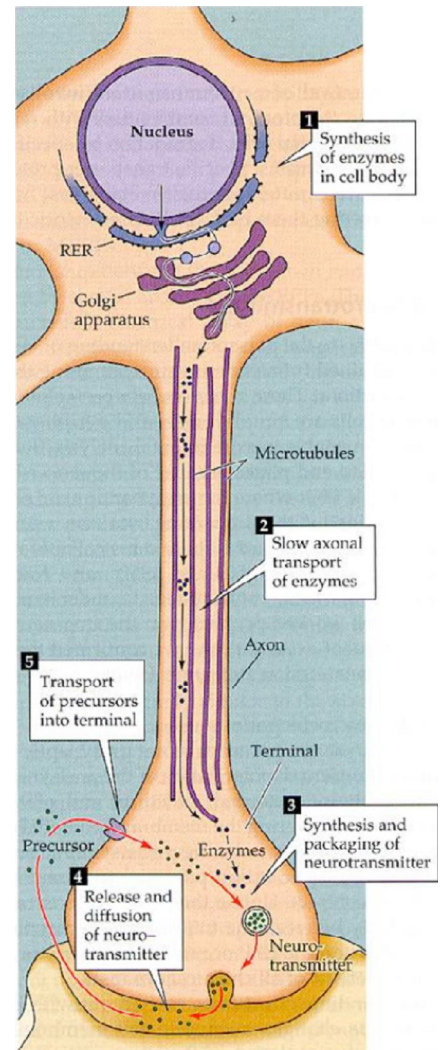
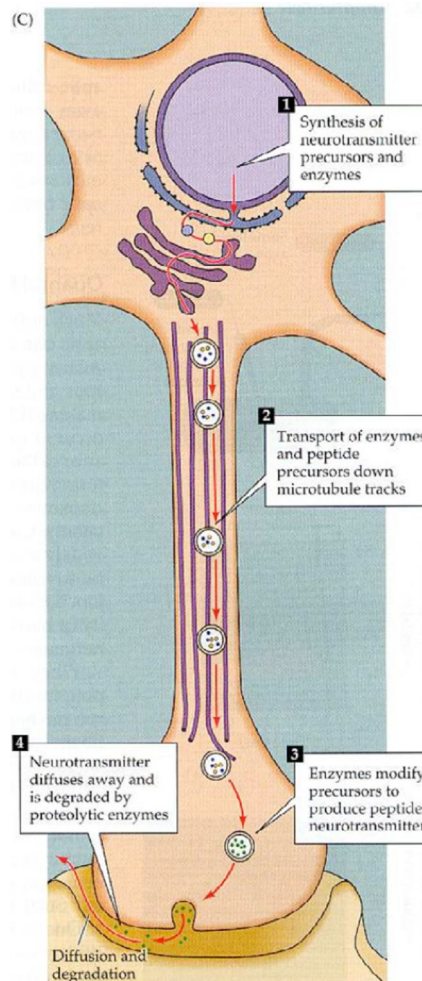
Il existe différents *critères d'identification* des NT. Les NT sont *synthétisés et stockés au niveau de la terminaison synaptique*. Le stockage se fait dans des vésicules et pour la synthèse des enzymes sont présentes. Des techniques sophistiquées permettent de mettre en évidence la libération des NT par les vésicules dans l'espace, cependant *la libération se fait en faible concentration*. Leur *dégradation* est réalisée par des enzymes de dégradation, et il existe également un mécanisme de recapture et grâce à un transport secondaire, les NT sont transportés dans la terminaison.

Les NT peuvent être des *acides aminés* comme le glutamate qui est responsable de l'excitation dans le SNC, la glycine et *le GABA* qui sont tous deux des inhibiteurs du SNC. Il y a *des amines* comme *l'acétyl choline* responsable de l'excitation dans le SNP et *les catécholamines* (dopamine, adrénaline, noradrénaline) qui sont synthétisées à partir de la tyrosine et responsable de la modification des dépolarisations ou polarisations induites. La sérotonine est responsable de l'éveil et la vigilance dans le SNC. Il y a *des*

*peptides* qui sont alors très nombreux.

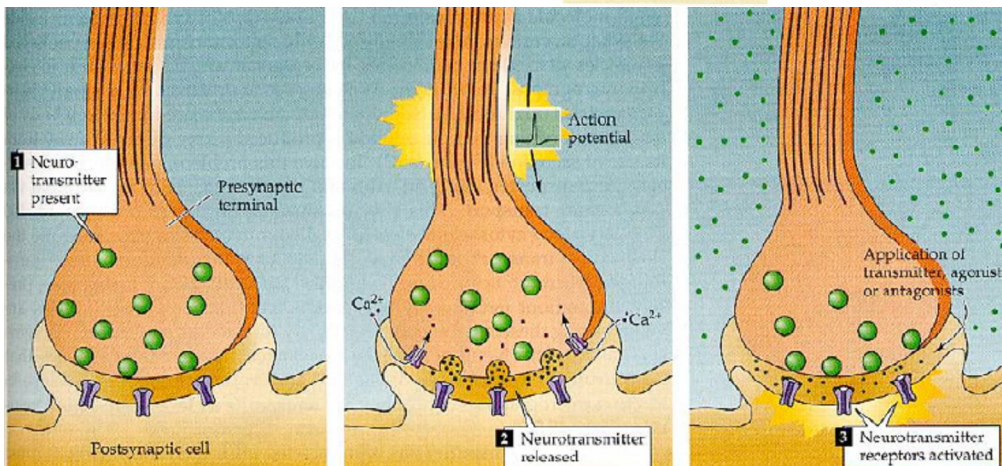
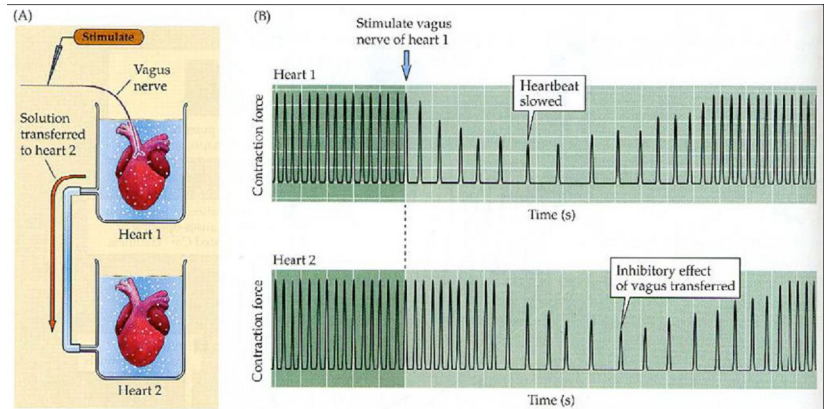
Les enzymes nécessaires à la synthèse des petites molécules (acides aminés et amines), sont transportées vers la terminaison par un *transport antérograde le long des microtubules*. Pour les peptides, les propeptides et les enzymes sont synthétisés dans le corps cellulaire puis véhiculés dans la terminaison où le *propeptide* subira de légères modifications pour donner le peptide.

Il existe *deux types de vésicules de stockage* selon les molécules. Pour les *petites molécules*, il y a les *vésicules à cœur clair* et celle à *cœur dense* pour les *plus grosses* (catécholamine et peptide). Les plus grosses vésicules ont été découvertes dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale grâce à une méthode utilisant du chrome.





Expérience de Loewy montre la libération des NT : on stimule le nerf vague du cœur d'une grenouille, celui-ci s'arrête → il y a eu une libération de substance. On perfuse un 2<sup>e</sup> cœur sans stimulation celui-ci s'arrête également → la substance s'est déplacé du premier cœur vers le 2<sup>e</sup>. Il y a donc eu une libération de NT.

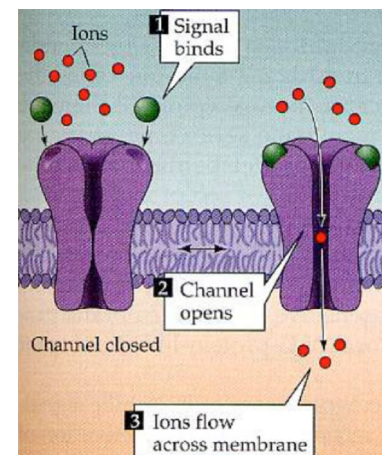


La libération des NT est réalisée grâce au PA et se produit par exocytose des vésicules.

Il existe deux *types de récepteurs membranaires* : les *récepteurs ionotropiques* (ou encore les récepteurs canaux) et les *récepteurs métabotropiques*.

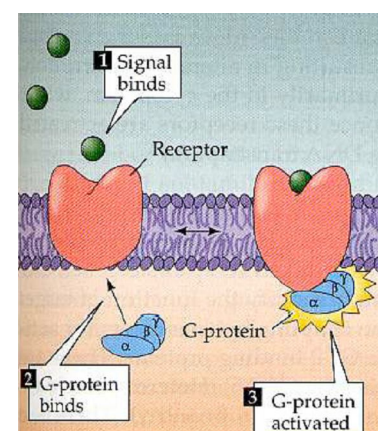
## B. Les récepteurs ionotropiques

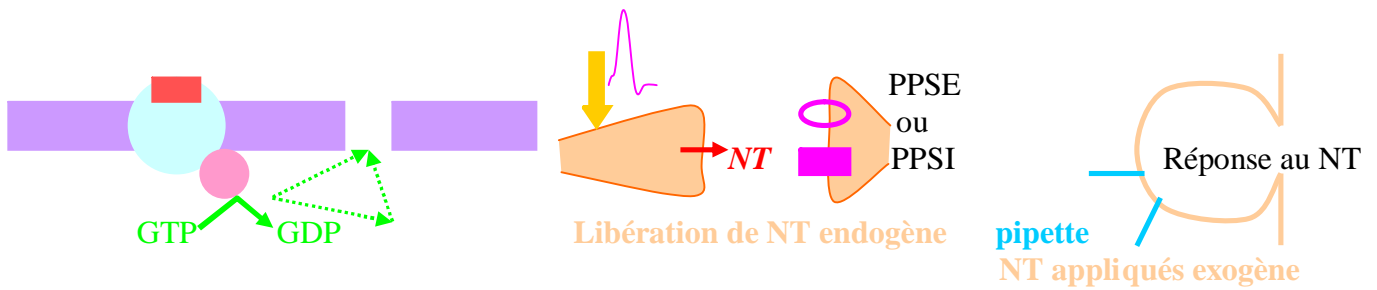
Ils sont formés par *une protéine membranaire* qui porte *un site récepteur à un NT*. Quand celui-ci se fixe sur son récepteur, il induit un *changement de conformation* de la protéine et alors un *port aqueux s'ouvre* pour laisser passer les ions. Plus la concentration en NT augmente, plus le temps passer à l'état ouvert sera important. Ce sont les *récepteurs cholinergiques* (dit nicotiques), *glutamatergique*, *gabaergique* (GABA A). *Les récepteurs à Ach et au glutamate* permettent d'augmenter la conductance en K, Ca et Na. Ce sont *des canaux cationiques*. Ils sont responsables d'une *dépolarisation post potentiel synaptique excitateur (PPSE)*. En revanche, *les récepteurs du GABA* augmentent la conductance des *ions Cl*. Il est alors responsable d'une *hyperpolarisation* qui éloigne le potentiel de membrane de la valeur seuil, c'est un *PPSI (Post potentiel synaptique inhibiteur)*. Ces protéines sont responsables de la *transmission synaptique rapide* (msec). PPSI environ 5 msec et PPSE environ 10 msec.



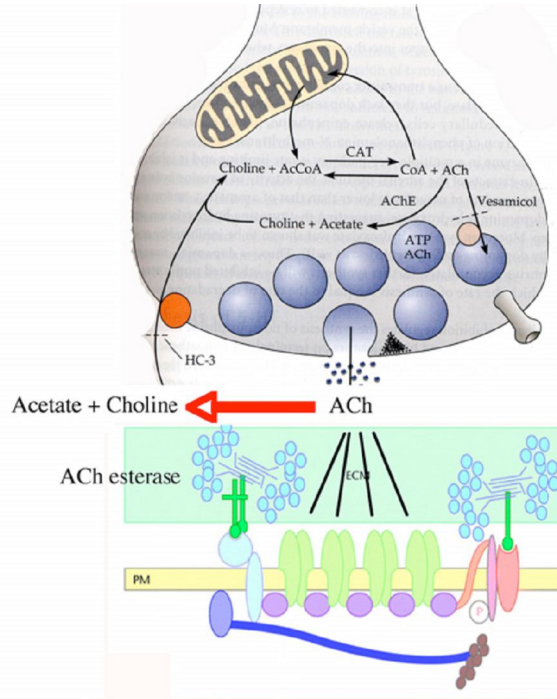
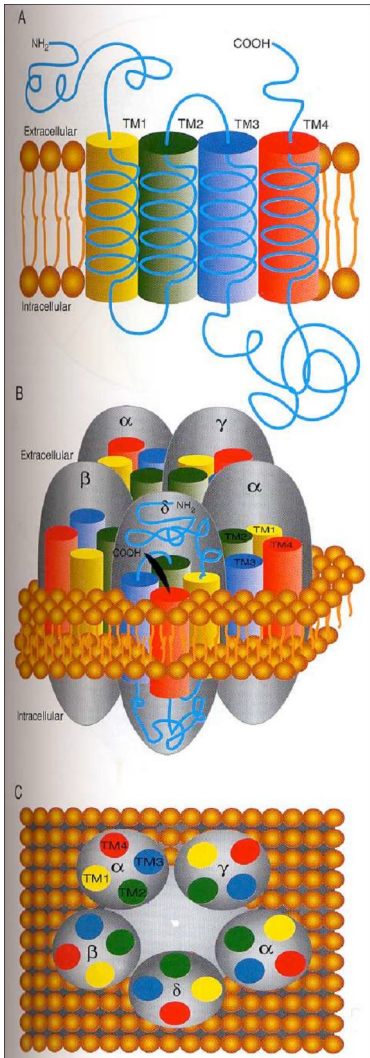
## C. Les récepteurs métabotropiques

Ils sont beaucoup plus nombreux et *liés aux protéines G*. Ils favorisent ou défavorisent les canaux ioniques dans leur ouverture et fermeture. Il y a les *récepteurs cholinergiques* (muscarinique), *glutamatergique*, *gabaergique* (GABA B). Ils sont favorables ou non aux canaux Na, K et Ca. Ils sont responsables de la *transmission synaptique lente* (sec). Il y a un phénomène de *modulation sur la durée du PA*.





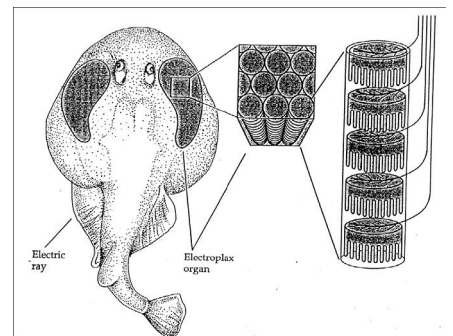
## Le récepteur nicotinique



L'enzyme de dégradation pour ACh est *Ach estérase* qui hydrolyse en formant de la choline et de l'acétate. La choline est recapturée puis réincorporée dans la *terminaison grâce à un transport symport secondaire avec le Na* et elle est de nouveau utilisée pour former de ACh. Les catécholamines sont dégradées par les monoamines oxydases. Dans le SN, les neurones sont regroupés en *noyau*. Par exemple pour la dopamine il existe deux noyaux dopaminergiques.

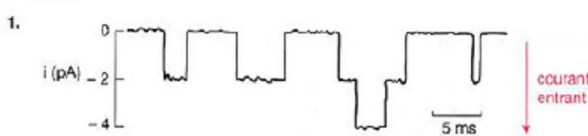
Le récepteur nicotinique est un récepteur canal formé de *4 segments transmembranaires* (M1 à M4) et il y a *5 sous-unités* regroupées pour former le canal. Le segment 2 qui se trouve dans la protéine forme la paroi du canal. Si on modifie 3 acides aminés de sa séquence, on change la sélectivité du canal : de cationique il passe à Cl.

On a mené des études sur les poissons électriques (torpille...) car ils sont formés d'un empilement de fibres musculaires qui ont perdues la capacité à se contracter mais elles peuvent tout de même émettre des PA. Quand un PA arrive simultanément, il y a 100 mV \* le nombre de fibre pendant 2 à 5 msec. On a un échelon de courant avec  $i = -2 \text{ pA}$ .

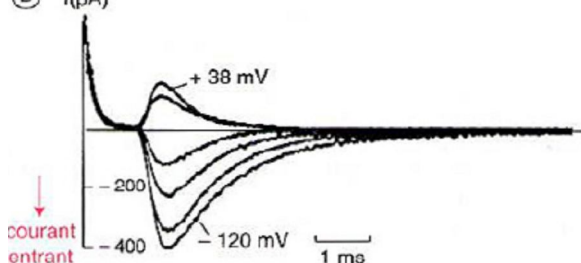


$$E_{inv} = 60 * \log\left(\frac{[cation]_o}{[cation]_i}\right) = 0$$

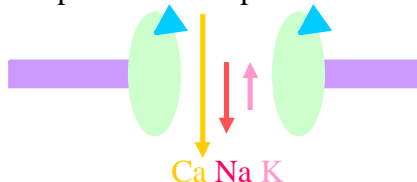
(B)  $V_m = -50 \text{ mV}$



(B)  $I(\text{pA})$



Au potentiel de repos : -60 mV



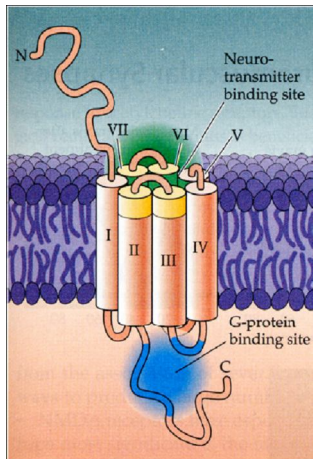
Bilan

Entrée de cation → PPSE qui donnera PA si la valeur seuil

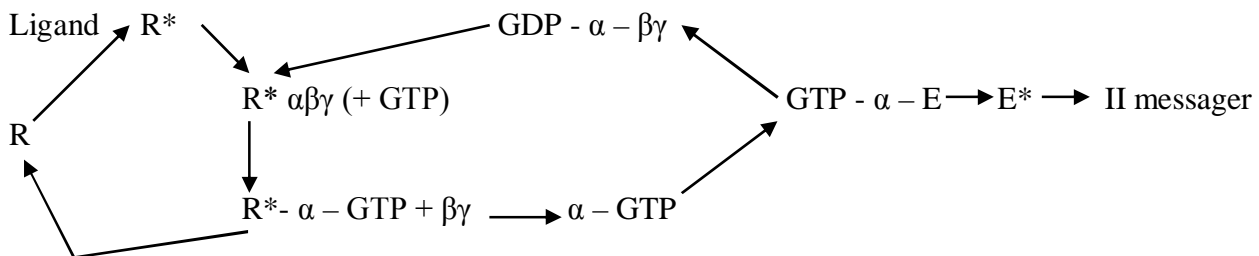
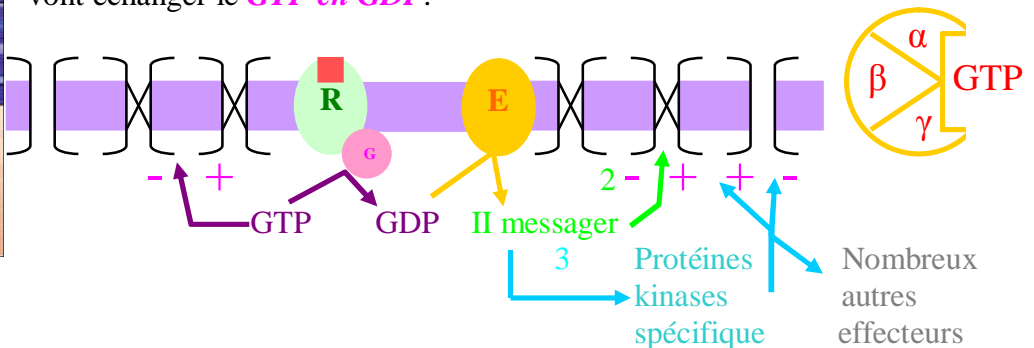
La mesure des ions calcium est réalisée à partir de **EGTA qui complexe les ions Ca**. On utilise une sonde FURA 2M pour mesurer la concentration en Ca. Dans les tubes on réalise une gamme étalon, on excite les tubes et on mesure la fluorescence. Dans une cellule, le FURA 2M est estérifiée en 2 moles de FURA et il ne peut alors plus sortir.

**La nicotine est un agoniste** de l'Ach, c'est-à-dire qu'elle mime l'action de Ach : en se fixant, elle active le pore aqueux et donc le passage des ions. En revanche il existe des **antagonistes compétitifs** comme dTC qui en se fixant sur le canal ne l'active pas. Les anesthésiques locaux sont des antagonistes non compétitifs. L'Ach peut toujours se lier sur le canal qu'elle active et puis l'anesthésique vient se fixer dans le pore aqueux pour le boucher, ainsi les molécules ne peuvent pas passer.

### Les récepteurs métabotropiques



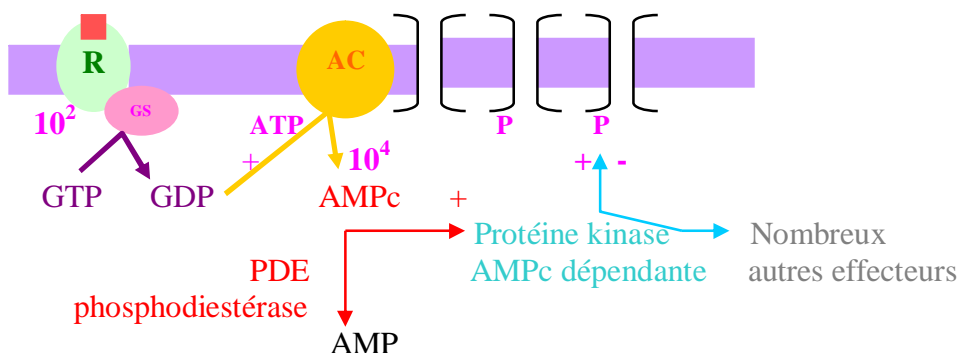
Ce sont des récepteurs **liés aux protéines G**, ils possèdent **7 segments transmembranaires**. Les récepteurs de l'Ach sont le récepteur muscarinique, celui du glutamate est le récepteur mGluR, celui du GABA est le GABA b, il y a les récepteurs aux catécholamines et aux sérotonines. L'antagoniste pour le récepteur muscarinique est l'**atropine**. Les protéines G sont des protéines qui vont échanger le **GTP en GDP**.



La rhodopsine est activée par la vision, c'est un récepteur aux protéines G.

1 photon → 1 mol Rhodopsine → environ 100 protéines G.

### D. Voie de l'adénylate cyclase (AC) « amplification »



## E. Voies des phosphoinositides (Plc)

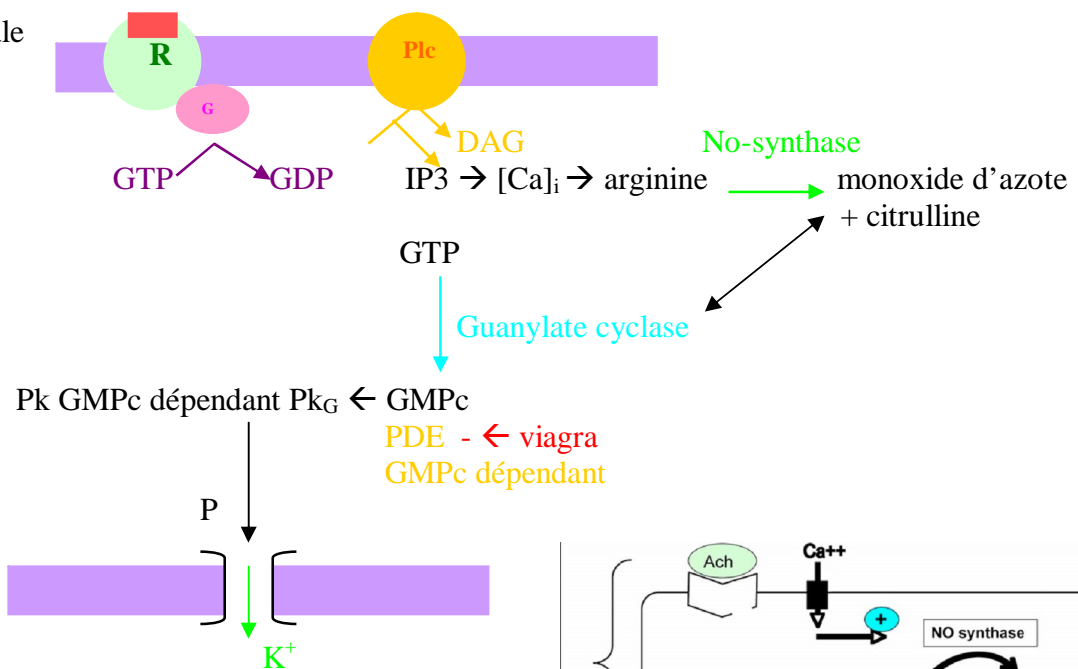
P1P2 : phosphoinositol diphosphate  
 DAG : diacylglycérol  
 IP3 : inositol triphosphate



## F. No- guanylate cyclase

Ach → endothelium → endothelium releasing factor = EDRF → relaxation des muscles lisses

Cellule endothéliale

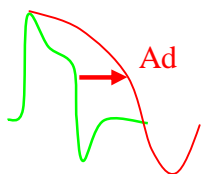


Au niveau du coeur :

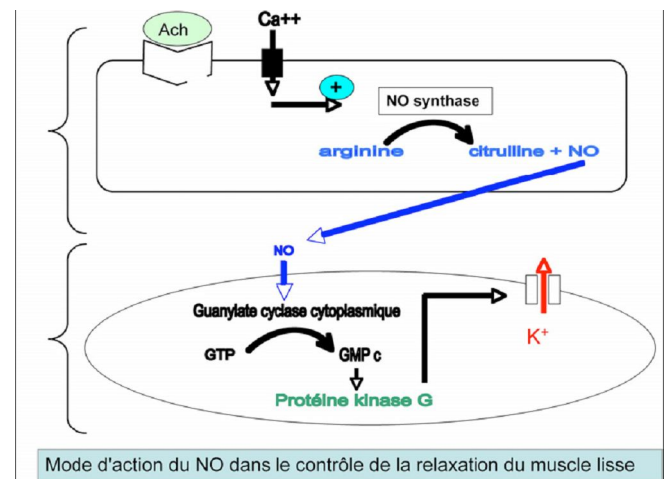
- Adrénaline
- Effet tonotrope : augmentation de la force musculaire
- Effet chronotrope : augmentation de la fréquence

- Acétyl choline
- Effet chronotrope négatif

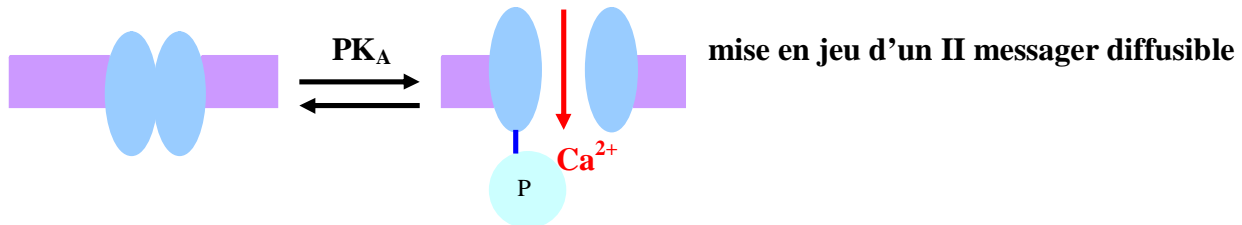
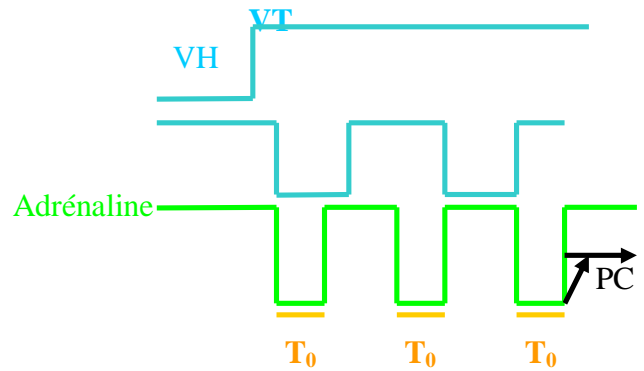
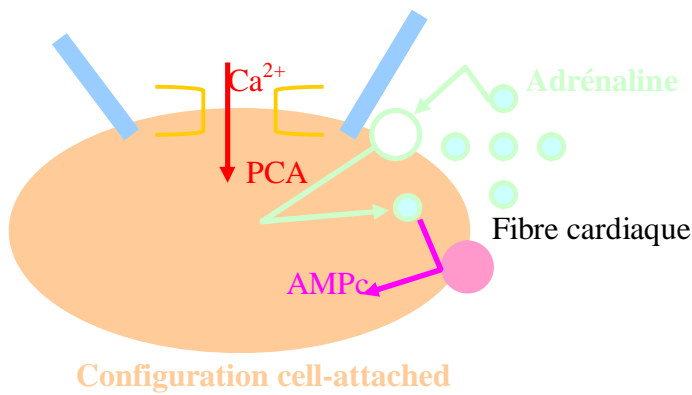
L'adrénaline entraîne une augmentation de la durée du PA.



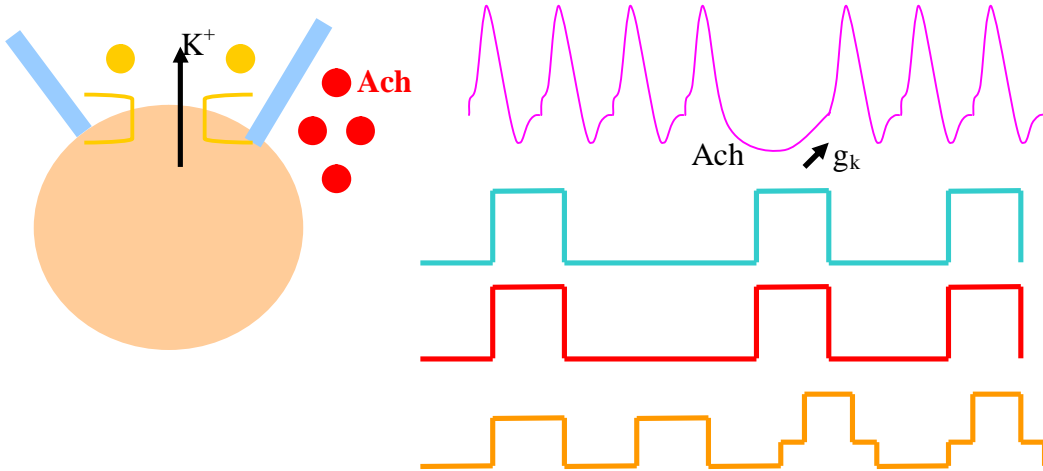
CPA cardiaque  
 Diminution de  $g_k$  ou augmentation de  $g_{ca}$   
 Augmentation de la durée du PA à plateau calcique  
 1 cm = 50 ms



Mode d'action du NO dans le contrôle de la relaxation du muscle lisse



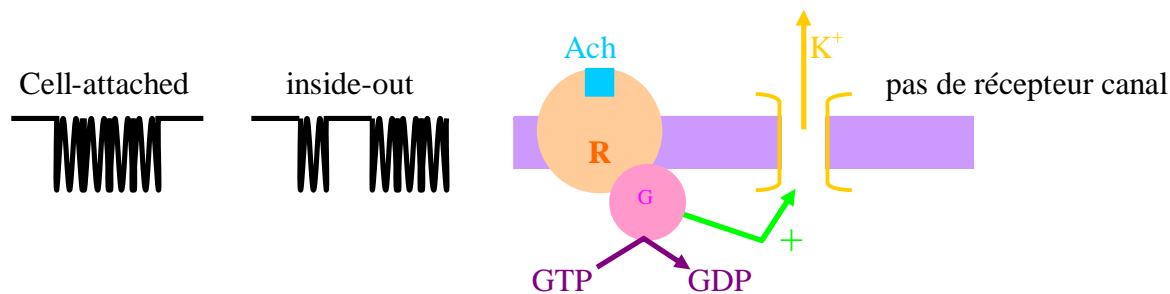
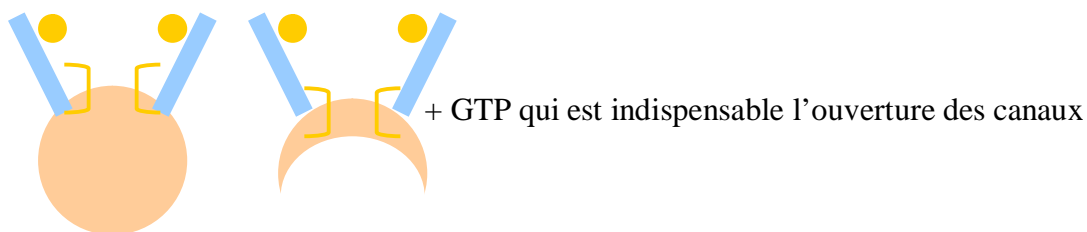
Même expérience pour Ach, configuration cell-attached



Contrôle → participe au potentiel de repos.

Ach dans le bain ne met pas en jeu de messagers II diffusibles.

Ach dans la pipette : augmentation de  $p_o$ , il n'y a pas de récepteur canal, protéine G qui va directement agir sur le  $p_o$  des canaux K



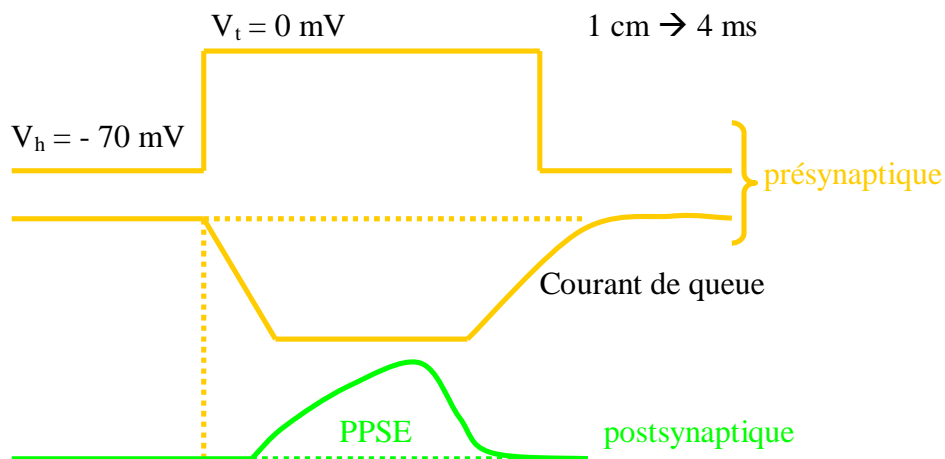
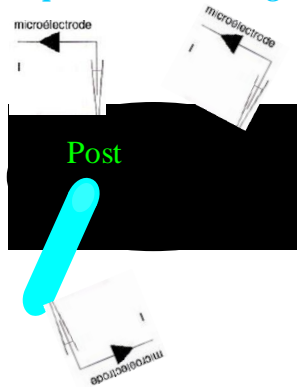
La protéine, le récepteur et le canal doivent être près (petite distance)

## B. Libération des neuromédiateurs

Etapes de mise en place de cette libération :

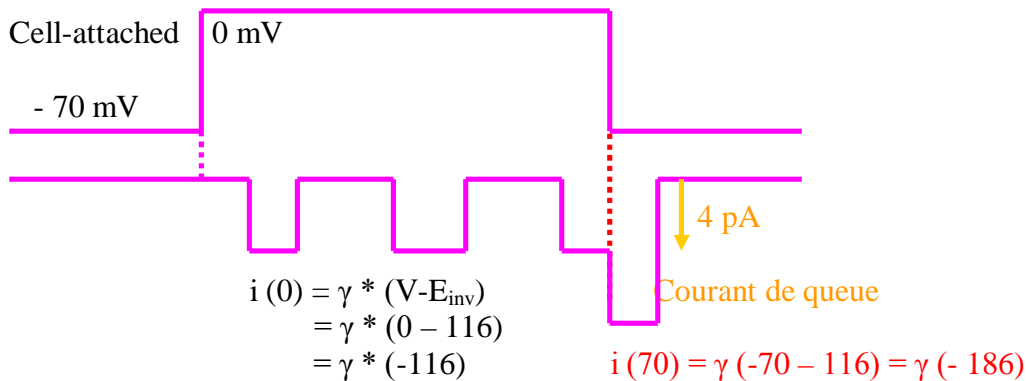
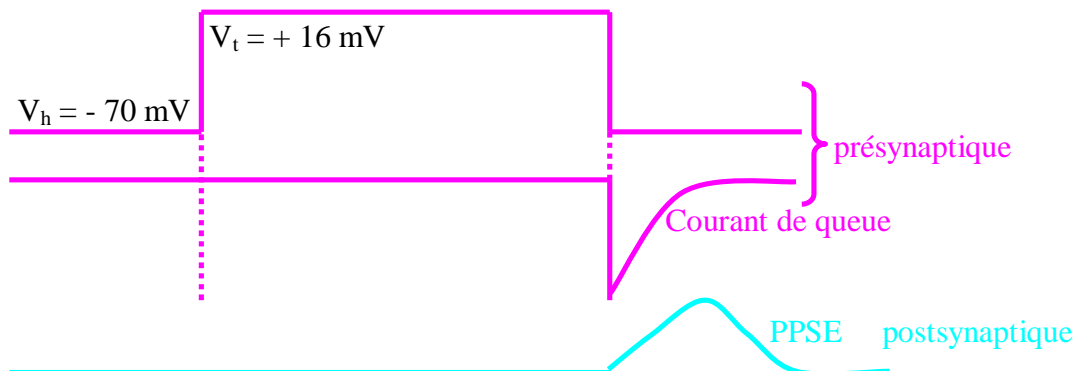
- 1- Dépolarisation de la membrane par l'arrivée du PA présynaptique où se trouve le stock de NT } 0,3 ms
- 2- Ouverture des canaux  $Ca^{2+}$  sensibles au voltage } 0,3 ms
- 3- Augmentation de la concentration en calcium intracellulaire } 0,5 ms
- 4, 5, 6 – Libération du NT par exocytose } 0,5 ms
- 7, 8 – Dégradation des NT } 0,4 ms
- 9- Action sur des récepteurs : canaux et/ou métabotropiques (variation du potentiel synaptique ou modulation) } 0,4 ms
- 10- PPSE → PA post synaptique 0,1 ms

### Expérience de voltage imposé

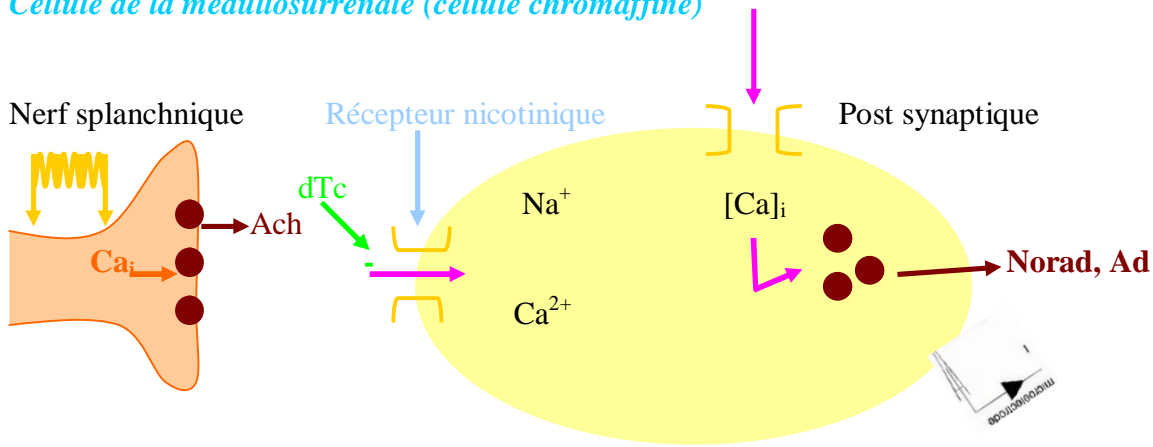


### Pré-synaptique

A +116 mV, on est au potentiel d'action d'équilibre des ions Ca. Le flux net est nul.

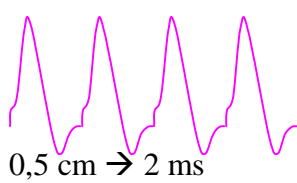


**Cellule de la médullosurrénale (cellule chromaffine)**

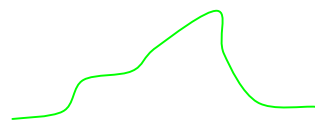


**Mesures**

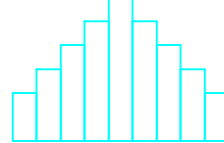
**Post-synaptique**



**$[Ca]_i$  (fura 2M)**



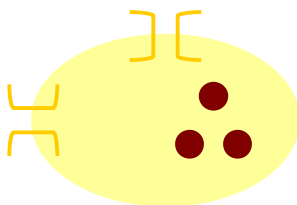
**Libération d'Ad et de Norad**



Le dTc est un antagoniste des récepteurs ACh nicotinique.



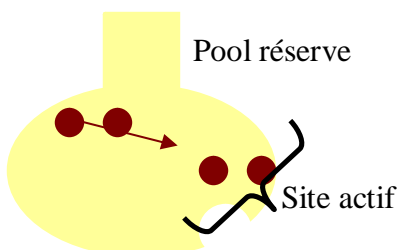
$[Ca]_e = 0$  mM



$[K]_e = 20$  mM    V dépolariation =  $(g_{Na} E_{Na} + g_k E_k) / (g_{Na} + g_k)$   
 $E_k [K]_e = 5$  à  $-84$  mV  
 $E'_k [K]_e = 20$



$[Ca]_e = 0$  mV



Vésicule de réserve arrimée au cytosquelette et en particulier au filament d'actine par la synapsine

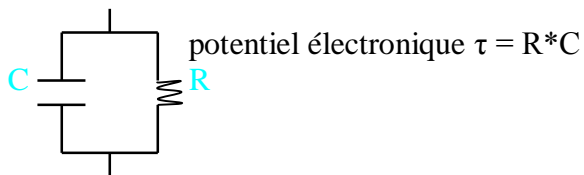
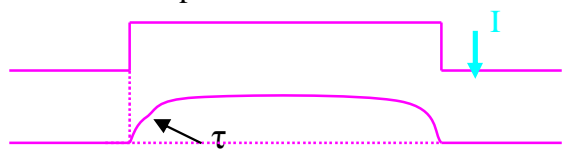
+  $Ca^{2+}$  → protéine kinase  $Ca^{2+}$  calmoduline dépendant → phosphorylation de la synapsine et détachement du filament d'actine du NT

Vésicule libérale

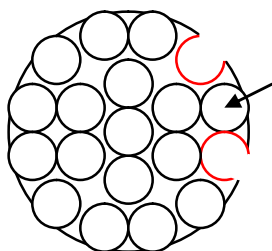
## Phénomène d'exocytose

Preuve : anatomique → vésicule en forme d'oméga avec sortie du contenu intracellulaire vers le coté extracellulaire. Observable au MET car on ne voit pas de clatrine.

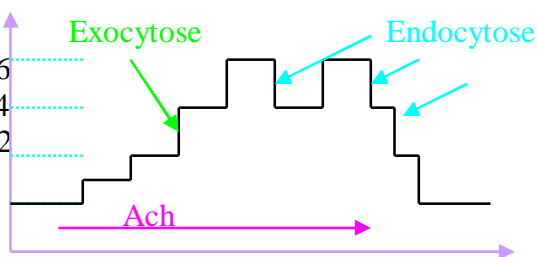
Mesure de capacité membranaire



Capacité de membrane spécifique :  $C_m = 1 \mu\text{ Farad} / \text{cm}^2$



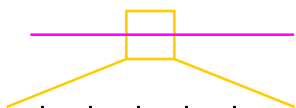
Mastocytes  
Histamines  
 $C_m$  augmente



→ Fonction musculaire

Sans stimulation du nerf : FATT et KATZ

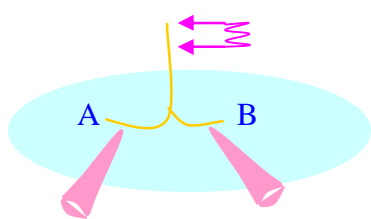
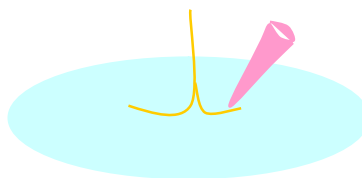
20 mV = 1 cm



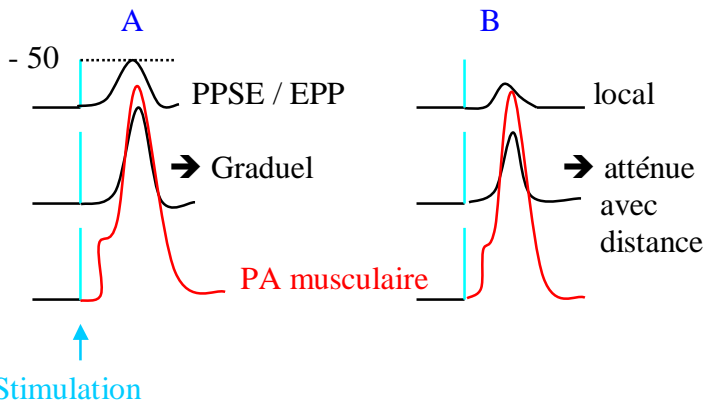
1 mV = 0,5 cm



apparition aléatoire } potentiel miniature qui correspond à l'ouverture d'une vésicule synaptique (Ach)



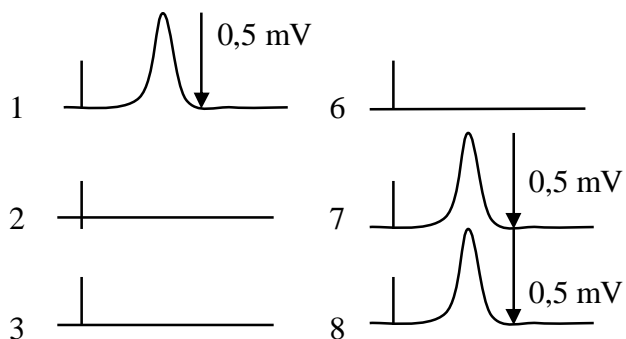
$[\text{Ca}]_e = 1 \text{ à } 2 \text{ mM}$



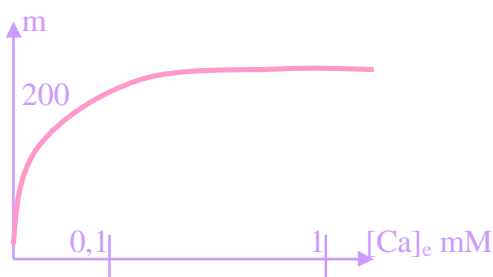
EPP : potentiel de plaque motrice (enol plate potential)

$[\text{Ca}]_e = 0,1 \text{ mM}$

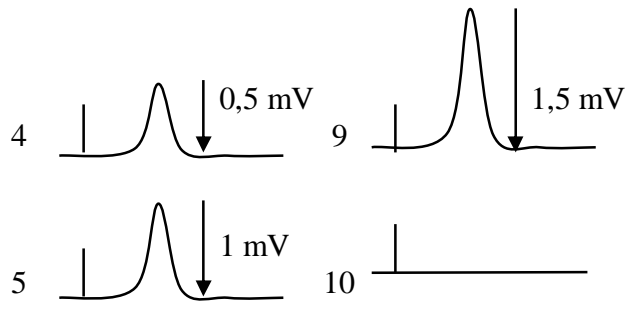
$m =$  contenu quantique



$$m = [ 3*0 + 4*1 + 2*2 + 1*3 ] / 10 = 11/10 = 1,1$$







0,5 mV correspond à 10 000 molécules de Ach. Une vésicule synaptique contient 1000 molécules d'Ach.