Tables des matières

Homéostasie cellulaire **7**

Introduction **7**
Homéostasie **7**
Théorie: le travail des scientifiques conduisent à des changements bénéfiques pour les sociétés humaines 8
Homéostasie des électrolytes au sein d'un organisme **8**

1. Distribution de l'eau et des ions dans l'organisme et les cellules **8**
Compartiments liquidiens chez l'homme 9
Répartition des ions aux ions principaux : calcium, potatium , chlore, sodium 10
Question **11**
Concentrations des électrolytes dans les organelles de la cellule 11
Homéostasie ionique 11
1. Production d'énergie 12
2. Battement du coeur 12
3. Digestion 12

3. Types de transport d'ions et autres substances au travers des membranes cellulaires **12**
3.a. Diffusion simple : la digue qui fuit 13
3.b. Diffusion simple au travers d'une structure semi-perméable 13
3.c. Mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires 15
3.d. Transports passif vs transport actif 15
3.d.1.Transport passif 15
3.d.2.Transport actif 15
4. Le potentiel transmembranaire **16**
4.b. Équation de Nernst 17
4.c. Courant entrant et courant sortant **18**

5. La cellule est un circuit électrique **19**
5.a. Hyperpolarisation et dépolarisation **19**
5.b. Équilibre de Goldman **19**
5.c. Contraction des cardiomyocytes **21**
6. les protéines impliquées dans le mouvement d'ions (et autres molécules) de part et d'autre de la membrane plasmique **22**
6.a. Les pompes **22**
6.a.1. La pompe sodium/potassium (Na/K-ATPase) 22
6.b. Pompes et digestion 23
6.b.1 La pompe proton-potassium (H/K- ATPase) 24
6.b.2. Vacuolar - type H^+-ATPase (V-ATPase) 24
6.a.3 Pompes au calcium 25
6.b. La pompe qui fonctionne à l'envers **26**

7. Canaux et uniporteurs **26**
7.a.Canaux **27**
7.a.1 Les canaux ioniques 27
7.b.Uniporteurs **30**

8. Transporteurs actifs: symporteurs et échangeurs **31**
8.a. Symporteurs **32**
8.b. Échangeurs (antiporteurs) **33**
8.b.1. Échangeur sodium-calcium (NCX) 34
8.b.2. Échangeur chlorure-bicarbonate (échangeur d'anions AE2) 34

9. Contrôle du pH intracellulaire **35**
9.a. Les symporteurs sodium/bicarbonate **36**
9.b. Régulation des transporteurs affectant le pH intracellulaire **36**

10. Osmose et contrôle du volume cellulaire **36**
10.a. Osmose **36**
10.a.1. Osmolarité/osmolalité 36
10.a.2. Mouvement d'eau 37
10.a.3. Osmose 37

11. Mouvement d'eau dans les tissus **39**
11.a. Aquaporines **39**
11.b. Aquaporine 2 et vasopressine 39

12. Mouvements d'eau dans les tissus **39**
12.a. Pression oncotique vs pression artérielle **39**
12.a.1. Ultrafiltration vs Réabsorbtion 39
12.b. Que se passe-t-il durant la digestion? **40**

Excitabilité électrique : PHYSIOLOGIE GENERALE **41**

1. Récapitulatif : Mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires **41**
1.a. Potentiel à l'équilibre **41**

1.b. La capacité d'une cellule **41**

Potentiels d'action : PHYSIOLOGIE GENERALE **43**

Introduction **43**

1. L'excitabilité électrique **44**
1.a. L'excitabilité électrique – comment se la visualiser? **44**
1.a.1.Une cellule avec des perméabilités membranaires variables 45
1.a.2. Une cellule avec des perméabilités membranaires variables dans le temps 45
1.b Le potentiel d'action **46**
1.b.1. change effectivement quand la perméabilité pour Na^+ change? 47
1.b.2. Des canaux ioniques peuvent s'ouvrir et se fermer 47
1.b.3. Le potentiel d'action: les changements de perméabilités 48
1.b.4. L'enregistrement de potentiels d'action 48
1.b.5. Quand est-ce qu'un potentiel d'action est déclenché? 48
1.b.6.Evoquer des potentiels d'action dans un neurone 49
1.b.7. Le seuil pour le potential d'action est atteint à ~- 45 mV 49
1.b.8. Les facteurs déclenchants sont des potentiels gradués 50
1.b.9. Les potentiels d'action servent pour la transformation neuromusculaire 50
1.b.10. Les potentiels d'action peuvent générer des codes aberrants 50
1.b.11. Les potentiels d'action dans de différentes cellules excitables 51
1.b.12. Propagation du potentiel d'action 51
1.b.13. Périodes réfractaires absolue et relative 52
1.b.14. Est-ce que la vitesse de propagation est suffisante? 52
1.c. La myéline **53**
1.c.1. Constitution de la myéline 53
1.c.2. La propagation saltatoire 53
1.c.3. Les types de fibres sensorielles 54
1.c.4. Quand et où les PdA sont-ils initiés? 55
1.d.Pathologie : La sclérose en plaques **56**

Canaux ioniques : PHYSIOLOGIE GENERALE **56**

1. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendent **56**
1.a. Défi de construire un canal ionique **57**
1.c. Acides aminés et protéines **57**
1.c.1. Les 20 chaînes latérales des AA dans les protéines 58
1.c.2. Sous-unité: 6 domaines transmembranaires 59
1.c.3. Les canaux sont des tetramères de sous-unités 60
1.d. Fonctionnement d'un canal ionique **60**
1.d.1. Le senseur du voltage 60
1.d.2. La sélectivité 61
1.d.3. L'ouverture du pore 62

2. Le modèle du canal sodique voltage – dépendent et inactivant **64**
2.a. Le cycle d'activation, inactivation et de récupération **65**
2.b. Les canaux sodiques pendant le potentiel d'action **66**
2.b.1. Périodes réfractaires absolue et relative 66
2.b.2.La propagation du potentiel d'action est uni- directionnelle à cause de la réfractarité 66
2.b.3.De la conductance élémentaire au courant cellulaire 66

3. Les relations moléculaires des membres de la famille **67**

4. Les canaux sodiques Na_V Constitution moléculaire **68**
4.a. L'expression des canaux sodiques: expression spécifique selon tissus **68**
4.b. La localisation des canaux Na_V aux noeuds de Ranvier **69**
4.c. Organisation moléculaire de la localisation des canaux **69**

5. Les canaux calciques de la famille Ca_V Constitution moléculaire **69**
5.a. Pourquoi ce rôle particulier pour les canaux Ca_V? **70**
5.b. Les canaux calciques Couplage de l'excitation à la signalisation **70**
5.c. La calmoduline comme intermédiaire pour Ca^{2+} **71**
5.d. Les canaux calciques Sous-types **71**

6. L'activation de la transcription de gènes **72**
6.a. Le couplage entre excitation et contraction **72**

7. Les canaux potassiques de la sous-famille K Constitution moléculaire **72**
7.a. Pourquoi une telle diversité de cynétiques? **73**
7.b. Les types de décharges selon tissue **74**
8. Les potentiels d'action cardiaques 74

9. Les types de décharges peuvent varier selon jour et nuit **74**
9.a. Des cellules changent le type de décharge selon l'état d'éveil 74

10. Les canaux cationiques activés par les nucléotides cycliques: canaux HCN **75**
10.a.La famille des canaux TRP/TRV **75**
10.b. Les canaux TRP/TRV sont perméables pour Na^+, Ca^{2+} et K^+ **76**

10.c.Le réflexe de miction **76**

11.Canaux sensibles à l'ATP **76**
11.a. Rôle des canaux sensibles à l'ATP dans la sécrétion d'insuline 77

Pharmacologie des canaux ioniques Canalopathies : PHYSIOLOGIE GENERALE **77**

1. Les protéines sont la cible de nombreux médicaments **77**

2. Les types de canaux ioniques **78**

3. Quelques principes pharmacologiques **78**

4. La pharmacologie des canaux sodiques **78**
4.a. Anesthésiques locaux: bloqueurs des canaux Na_V **79**
4.b. Le blocage par la lidocaine ne marche que pour les canaux Na_V ouverts **79**
4.c. Les antiépileptiques: bloqueurs des canaux Na_V et Ca_V **79**
4.c.1. Mécanisme d'action des antiépileptiques 80

5. Les bloqueurs des canaux calciques Ca_V **80**
5.a. Effets des bloqueurs de canaux Ca_V 1 dans le système cardiovasculaire **80**

6. Canalopathies **81**
6.a.Mécanismes de base **82**
6.b. Résumé des canalopathies principales **82**
6.c.Arythmies cardiaques **82**
6.c.1. Les canaux sodiques Na_V 1.7 sont impliqués dans la sensation de la douleur 83
6.d. Les canaux calciques dans la migraine **83**
6.e. La mucoviscidose **84**

Livres de référence **85**

Développement
Physiologie cellulaire

Objectif généraux

- Connaître la composition ionique des espaces intra- et extracellulaires
- Décrire les principes physiques, chimiques et physiologiques qui caractérisent l'osmose
- Connaître les différentes formes de transport membranaire
- Pourvoir expliquer l'homéostastasie du calcium intracellulaire
- Connaître les bases moléculaires du potentiel de membrane et du potentiel d'action et les techniques pour les mesurer

Objectifs généraux du cours

Décrire les mécanismes de mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires et les relier à l'homéostasie ioniques, volumique, ainsi que celle du pH cellulaire

1. Expliciter mathématiquement le transport de substances au travers de structures perméables
2. Connaître la loi de Nernst et ses dérivés et savoir les utiliser pour calculer les potentiels transmembranaires et déterminer le sens des mouvements d'ions au travers de canaux
3. Connaître les protéines impliquées dans le mouvement d'ions
4. Décrire la manière dont les cellules contrôlent leur volume et le pH de leur cytosol
5. Restituer les mouvements d'eau au travers de capillaires

Objectif spécifique : Physiologie cellulaire

- Définir les compartiments liquidiens dans l'organisme humain / comment l'eau est distribuée et compartimentalisée chez Homosapiens
- Connaître la composition des milieux intracellulaire et extracellulaire / Énumérer les concentrations intra- et extracellulaires des ions Na+, K+, Cl- et Ca2+
- Expliquer la répartition asymétrique des ions de part et d'autre de la membrane.
- Acquérir la notion de perméabilité sélective membranaire
- Expliquer les concepts de transports /Décrire les transports passifs et actifs à travers la membrane Décrire le fonctionnement des pompes ioniques ATPases
- Décrire mathématiquement la diffusion simple et appliquer cette formule à diverses situations
- Décrire mathématiquement le potentiel membranaire à l'équilibre (équation de Nernst)
- Reconnaître les forces électrique et chimique dans l'équation de Nernst et expliquer ce qui se passe lorsque ces deux forces ne sont plus égales
- Appliquer l'équation de Nernst pour calculer les potentiels à l'équilibre d'électrolytes
- Expliciter les courants entrant et sortant
- Restituer les équations de Goldman en intégrant le fait qu'elles introduisent la notion de perméabilité dans l'équation de Nernst
- Connaître les uniports, symports et antiports membranaires et leur rôle respectif
- Expliquer le phénomène d'osmose / Présenter le concept de l'osmose et comment les cellules contrôlent leur volume cellulaire
- Comprendre les mécanismes du transport épithélial (trans- et paracellulaire)
- Connaître les mécanismes impliqués dans l'homéostasie du calcium intracellulaire
- Comprendre les mécanismes de régulation du volume cellulaire
- Expliquer comment s'établit un potentiel d'équilibre
- Décrire les mouvements d'eau dans les tissus
- Comprendre le principe de mesure d'un potentiel de membrane au repos
- Décrire le fonctionnement des pompes
- Nommer les différents types de transporteurs membranaires et expliciter leur fonctionnement
- Calculer l'étendue des gradients des molécules véhiculées au travers de divers transporteurs
- Décrire la manière dont les concentrations de calcium dans les cardiomyocytes sont modulées lors des cycles de contraction-relaxation
- Décrire les processus conduisant à l'acidification du suc gastrique

- Expliciter comment le pH cellulaire est régulé
- Connaître la conductance relative de la membrane aux ions principaux
- Définir une hyperpolarisation ou une dépolarisation membranaire
- Connaître la classification des principaux canaux ioniques /Connaître la conductance relative de la membrane aux ions principaux
- Définir une hyperpolarisation ou une dépolarisation membranaire
- Définir ce qu'est un gradient électrochimique
- Connaître la classification des principaux canaux ioniques
- Connaître le principe de la technique du « patch-clamp »
- Définir la conductance ionique élémentaire d'un canal
- Définir les courants ioniques et leur dépendance aux potentiels membranaires
- Connaître les régulations possibles des canaux ioniques (agonistes/antagonistes) et les mécanismes principaux de leurs actions
- Connaître les types de dysfonctionnement des canaux ioniques dans les channélopathies
- Connaître les bases ioniques et moléculaires du potentiel d'action
- Connaître les bases ioniques et moléculaires de la conduction du potentiel d'action
- Définir la période réfractaire du potentiel d'action et expliquer son importance
- acquérir la notion d'excitabilité membranaire
- définir un potentiel gradué (électrotonique) le long d'une membrane excitable

Objectifs généraux

1) Comprendre le potentiel d'action comme base de l'excitabilité
2) Connaître la propagation saltatoire du potentiel d'action
3) Pouvoir décrire la base moléculaire des canaux ioniques voltage-dépendents
4) Connaître la base pharmacologique des canaux ioniques
5) Acquérir la notion des canalopathies

Objectifs d'apprentissage

- Acquérir la notion d'excitabilité membranaire
- Connaître les bases ioniques et moléculaires du potential d'action
- Connaître les bases ioniques et moléculaires de la conduction du potential d'action
- Définir un potential gradué (électrotonique) le long d'une membrane excitable
- Définir la période réfractaire du potential d'action

Objectifs généraux

1) Comprendre le potentiel d'action comme base de l'excitabilité
2) Connaître la propagation saltatoire du potentiel d'action
3) Pouvoir décrire la base moléculaire des canaux ioniques voltage-dépendents
4) Connaître la base pharmacologique des canaux ioniques
5) Acquérir la notion des canalopathies

Objectifs d'apprentissage

- Connaître la classification des principaux canaux ioniques
- Connaître le principe de la technique du «patch-clamp»
- Définir la conductance ionique élémentaire d'un canal
- Définir les courants ioniques et leur dépendance aux potentiels membranaires
- Connaître les régulations possibles des canaux ioniques (agonsites/antagonistes) et les mécanismes principaux de leurs actions
- Connaître les types de dysfonctionnement des canaux ioniques dans les channélopathies

Les chapitres

1. Homéostasie
2. Distribution de l'eau et des ions dans l'organisme et les cellules
3. Types de transport d'ions et autres substances au travers des membranes cellulaires
4. Diffusion de substances au travers d'un tissu: la diffusion simple
5. Le potentiel transmembranaire
6. Les pompes
7. Canaux et uniporteurs
8. Transporteurs actifs: symporteurs et échangeurs
9. Contrôle du pH intracellulaire
10. Osmose et contrôle du volume cellulaire
11. Mouvements d'eau dans les tissus

Homéostasie cellulaire

Objectifs d'enseignements

- Homéostasie
- Compartimentation des fluides dans un organisme
- Compositions ioniques des milieux intracellulaire et extracellulaire ; gradients électrochimiques des ions Na+, K+, Cl- et Ca2+
- La membrane plasmique
- Transport passif et transport actif
- Diffusion simple
- Le potentiel membranaire
- Équation de Nernst
- Courant entrant et courant sortant
- L'équilibre de (Gibbs-)Donnan
- Équation de Goldman
- « Pump and leak model »
- Pompes (Na+,K+-ATPase et autres)
- Canaux ioniques
- Transporteurs
- Contrôle du pH cellulaire
- Osmose
- Contrôle du volume cellulaire
- Mouvement d'eau dans les tissus

Objectifs d'apprentissage spécifiques (2022)

- Décrire comment l'eau est distribuée et compartimentalisée chez Homo sapiens
- Énumérer les concentrations intra- et extracellulaires des ions Na+, K+, Cl- et Ca2+
- Nommer les différences entre transports actif et passif
- Décrire mathématiquement la diffusion simple et appliquer cette formule à diverses situations
- Décrire mathématiquement le potentiel membranaire à l'équilibre (équation de Nernst)
- Reconnaître les forces électrique et chimique dans l'équation de Nernst et expliquer ce qui se passe lorsque ces deux forces ne sont plus égales

- Appliquer l'équation de Nernst pour calculer les potentiels à l'équilibre d'électrolytes
- Expliciter les courants entrant et sortant
- Restituer les équations de Goldman en intégrant le fait qu'elles introduisent la notion de perméabilité dans l'équation de Nernst
- Nommer les différents types de transporteurs membranaires et expliciter leur fonctionnement
- Calculer l'étendue des gradients des molécules véhiculées au travers de divers transporteurs
- Décrire la manière dont les concentrations de calcium dans les cardiomyocytes sont modulées lors des cycles de contractionrelaxation
- Décrire les processus conduisant à l'acidification du suc gastrique
- Expliciter comment le pH cellulaire est régulé
- Présenter le concept de l'osmose et comment les cellules contrôlent leur volume cellulaire
- Décrire les mouvements d'eau dans les tissus

Homéostasie cellulaire

1. Distribution de l'eau et des ions dans l'organisme et les cellules
2. Diffusion de substances au travers d'un tissu
3. Mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires
   Quelle protéine permet aux ions principaux : calcium, potatium , chlore, sodium
   Comment il travers a travers une membrane qui lui sont totalement imperméable
   Mouvement ions avec leur fils rouges
4. Contrôle du pH intracellulaire, moduler
5. Osmose et contrôle du volume cellulaire
6. Mouvements d'eau dans les tissus dans l'intermédiaire des capillaires

Introduction

Homéostasie

- Maintien d'un équilibre dynamique des fonctions d'un système
- Capacité d'un système à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit de contraintes extérieures (Claude Bernard)

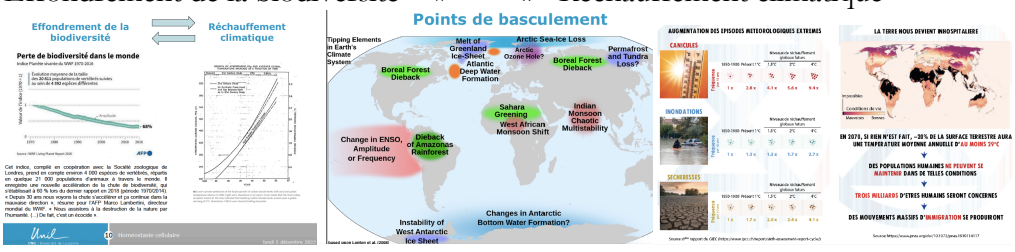
Exemples de paramètres sujets à une régulation homéostatique

- Température
- Volume sanguin
- Concentration des électrolytes dans différents compartiments tissulaires ou cellulaires
- Potentiel membranaire
- pH intracellulaire
- Volume intracellulaire
- Gestion des ressources énergétiques
- Résistance au stress
- Climat et biodiversité

Homéostasie planétaire

- Paramètres planétaires fortement perturbés par les activités humaines
- Homéostasie planétaire compromise

Effondrement de la biodiversité « ---- » Réchauffement climatique



Augmentation des épisodes météorologique extremes
La terre devient inhospitalière

Théorie: le travail des scientifiques conduisent à des changements bénéfiques pour les sociétés humaines

Les scientifiques produisent de l'information

- Les dirigeants utilisent cette information pour prendre de sages décisions

Les scientifiques avertissent la population des conséquences de nos inactions

- La population fait pression sur les dirigeants pour qu'ils prennent les actions appropriées

Les scientifiques génèrent des solutions

- Les dirigeants subventionnent et soutiennent les projets visant à implémenter ces solutions

NE MARCHE PAS

-Les gouvernements n'écoutent pas les scientifiques
-Les projets gouvernementaux sont soumis à des impératifs de croissance
-Ils sont influencés par des lobbys économiques (voir « pollution paradox ») et par l'opinion publique
-La population est désinformée (marchands de doutes, voir le temps présent du 29 septembre 2022)
-Le public est peu informé sur l'urgence des mesures à prendre (rôle des médias) malgré les avertissements lancés par les scientifiques ou les nations unies (voir le message d'António Guterres à la COP 2022)
-La population ne demande donc pas que des actions rapides et concrètes soient prises par nos dirigeants
-Les scientifiques ONT les solutions mais les gouvernements ne les implémentent pas de manière prioritaire
-Par exemple dans le domaine de la conservation, les scientifiques ont les solutions pour:

- faire pousser de la nourriture sans tuer les insectes
- gérer les stocks de poissons de manière durable
- bloquer la déforestation

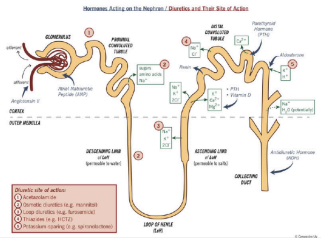
Investissements insuffisants

Un des éléments pour favoriser la conservation est l'établissement de réserve.
Cela concerne 15% de la surface terrestre par exemple, mais les budgets ne sont pas suffisants pour une gestion efficace de ces réserves

Homéostasie des électrolytes au sein d'un organisme

Contrôle hormonal principalement

Contrôle hormonal principalement

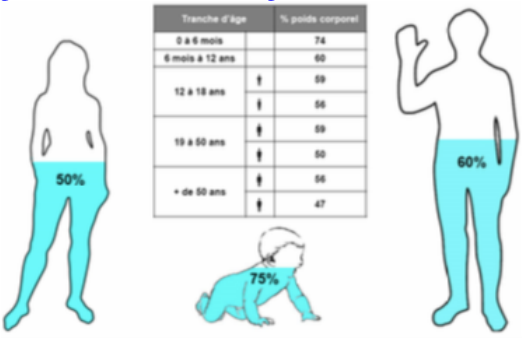


1. Distribution de l'eau et des ions dans l'organisme et les cellules

2. Distribution de l'eau et des ions dans l'organisme et les cellules

Distribution de l'eau chez l'homme

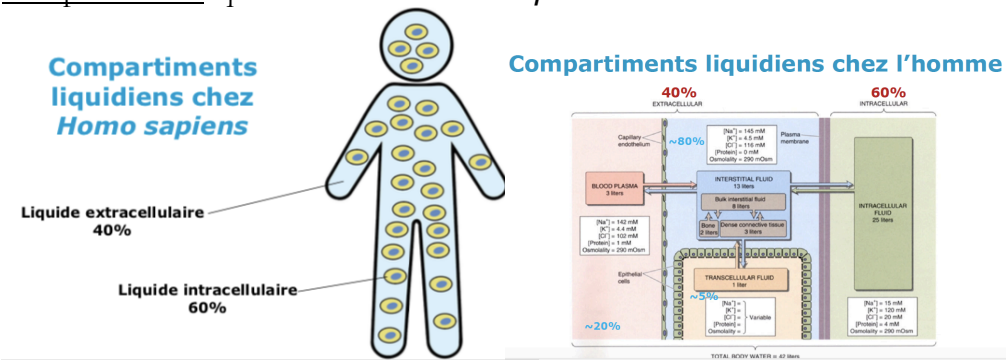
Nous sommes des organismes profondément acqueux, parce que au moins 50 % de notre pods est constitué d'eau
Variation selon l'âge : pour les enfant 3/4 des leur poids est de l'eau, avec le vieillissement la proportions d'eau dans l'organisme diminue pour atteindre chez adulte (50 a 60%) et la personne âge devient plus sèche
Variation selon de le sexe (genre) : femme moins d'eau proportionnellement parce que plus de tissus adipeux (particularité : moins susceptible d'absorber de l'eau) que l'homme



Tranche d'âge		% poids corporel
0 à 6 mois		74
6 mois à 12 ans		60
12 à 18 ans	♂	59
	♀	56
19 à 50 ans	♂	59
	♀	50
+ de 50 ans	♂	56
	♀	47

Compartiments liquidiens chez l'homme

Compartiments liquidiens chez *Homo sapiens*



Liquide intracellulaire (soit 60 % des liquide du corps)

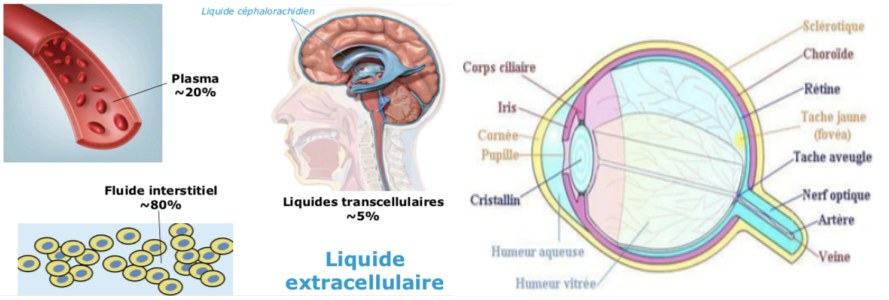
Soit 60% de l'eau est à l'intérieur de nos cellules, englober par la membrane plasmique de la cellule

Liquide extracellulaire (soit 40 % des liquide du corps)

Soit 60% de l'eau est à l'extérieur de nos cellules, la distribution étant :

- Fluide interstitiel ~80%
  - La majorité se trouver entre les cellules, soit le fluides interstielles soit 80 %
- Plasma ~20%
  - La répartition acqueuse de notre sang
  - Le reste est fait élément figuré : cellule qui seront retrouver dans les sang
- Liquides transcellulaires ~5%
  - Les liquides qui sont contenue dans un cloisonnement une structure border de cellules, tissu epitélium, petit volume

  Exemples de liquides transcellulaires :
  - humeur aqueuse et humeur vitrée de l'œil,
  - endolymphe et périlymphe de l'oreille interne (rôles dans l'audition et de l'équilibration),
  - le liquide céphalo-rachidien (LCR)
  - suc digestif (par exemple contenu de la vésicule biliaire),
  - liquide pleural (liquide entre les deux couches de la membrane entourant les poumons),
  - liquide péricardique (liquide qui entour le cœur)



Exemples de liquides transcellulaires :

- humeur aqueuse et humeur vitrée de l'œil,
- endolymphe et périlymphe de l'oreille interne (rôles dans l'audition et de l'équilibration),
- le liquide céphalo-rachidien,
- suc digestif (par exemple contenu de la vésicule biliaire),
- liquide pleural (liquide entre les deux couches de la membrane entourant les poumons),
- liquide péricardique

Hématocrite

Hématocrite :

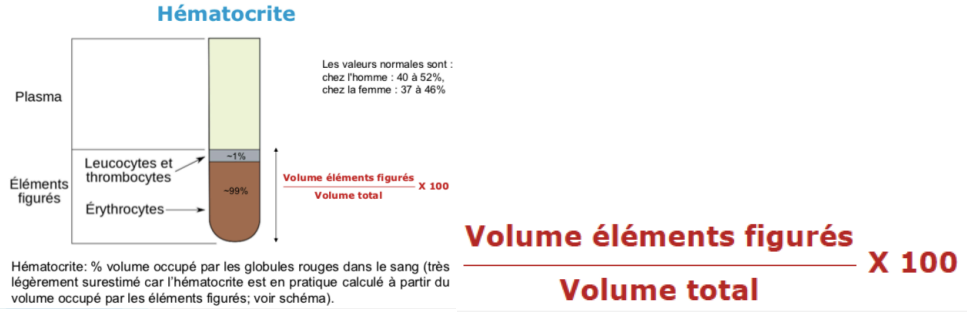
C'est la proportion érythrocyte qui se trouver dans le sang

% volume occupé par les globules rouges dans le sang (très légèrement surestimé car l'hématocrite est en pratique calculé à partir du volume occupé par les éléments figurés; voir schéma).

- Plasma ~20%
  - La répartition acqueuse de notre sang
  - Le reste est fait élément figuré : cellule qui seront retrouver dans les sang, érythrocyte (globule rouge et leucocytes (petit fragment de globule blanc)- thrombocytes

Les valeurs normales sont :

- chez l'homme : 40 à 52%,
- chez la femme : 37 à 46%



Répartition des ions aux ions principaux : calcium, potatium , chlore, sodium

Concentrations intracellulaires et extracellulaires d'électrolytes - à connaître par cœur

Compositions ioniques des milieux intracellulaire (Cytosole) et extracellulaire (Na+, K+, Cl- et Ca2+)

- Variation dans certaine organelle intracellulaire

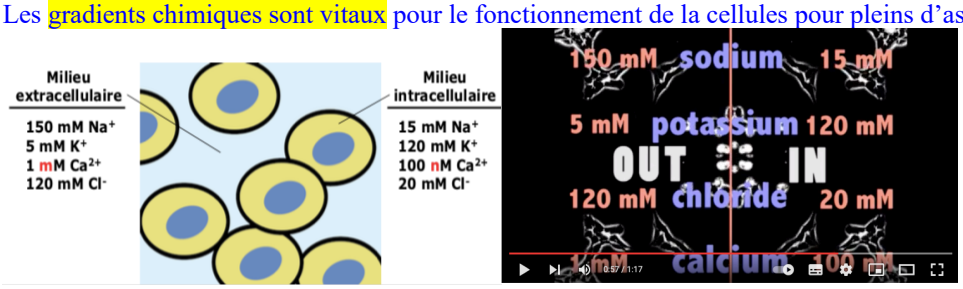
gradients électrochimiques des ions

- Ca2+/ Calcium (10 mille fois plus de Calcium a l' intérieur de la cellule que l' extérieur)
  - 100/1
- K+/ potassium (plus de potassium a l'extérieur de la cellule que l'intérieur)
  - 120/5
- Cl- / chlore (plus de potassium a l'extérieur de la cellule que l'intérieur)
  - 20/120
- Na+ /sodium (10 fois plus intérieur que extérieur)
  - 15/150

Le concentration est différente entre l'intérieur de la cellule et l'extérieur

intérieur de la cellule (intracellulaire) Cytosole	gradients électrochimiques des ions	Extérieur de la cellule (extracellulaire)
15 mM Na+	Na+ /sodium (charge positif donc entrant)	150 mM Na+
120 mM K+	K+ / potassium (charge positif donc entrant)	5 mM K+
100 nM Ca2+	Ca2+ / Calcium (charge positif donc entrant)	1 mM Ca2+
20 mM Cl-	Cl- / chlore (charge positif donc entrant)	120 mM Cl-

Les gradients chimiques sont vitaux pour le fonctionnement de la cellules pour pleins d'aspect



vidéo : https://www.youtube.com/watch?v=ATtjtz9Lu5I

Question

Si un canal au chlore s'ouvre dans la membrane plasmique, est-ce que le chlore va ?

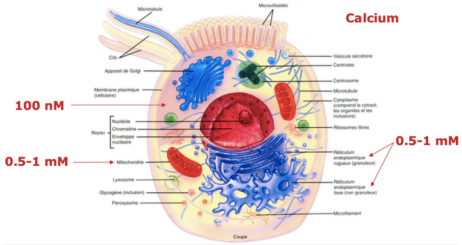
- entre de la cellule
- sort de la cellule

Réponse : si l'on regard que les concentration nous attendons que le chlore entre dans la cellule.
Mais en réalité chlore va sortir des cellules, paramètre a considérer
Parce que les concentrations ions intracellulaires est retrouver dans le cytosole et aussi ailleurs dans la cellules ex : la calcium dans le cytosole 100 nM

- Ca2+/ Calcium (10 mille fois plus de Calcium a l' intérieur de la cellule que l' extérieur)
  - 100/1

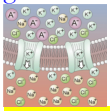
Par contre dans l'organelle : réticulum endoplasmique ou motochondrie les concentration de calcium est proche de ce qui est trouver a l'extérieur soit 1 mM

Concentrations des électrolytes dans les organelles de la cellule



Homéostasie ionique

La différence de gradient de concentration de part et d'autre de la membrane cellulaire
Ces gradients sont maintenu par Homéstasie ionique, investissement d'énergie par la cellule pour maintenir ces gradients



L'**intérêt d'un déséquilibre** : mise sous tension de la cellule
intérêt de maintenir du déséquilibre ionique pour mettre la cellule sous tension, met de l'énergie dans la cellules qui pourra être utilisé pour faire fonctionné : c'est organelle, établir des fonctions

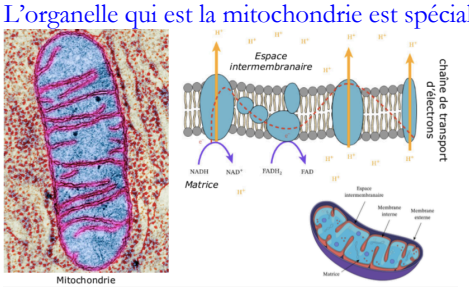
A quoi ça sert?

- Production d'énergie (besoin déséquilibre énergie pour produire de l'énergie)
- Battement du coeur (mouvement du cœur besoin déséquilibre énergie)
- Digestion (déséquilibre énergie ionique pour acidifié le contenu de l'estomac)

1. Production d'énergie

Déséquilibre de protons pour produire des molécules énergétiques

L'organelle qui est la mitochondrie est spécialisé pour produire de l'énergie sous forme ATP



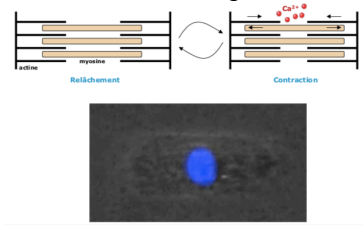
- La mitochondrie a deux membranes : externe et interne
- Entre les deux membranes : Espace membranaire
- A l'intérieur : la matrice

Rêle de la mitochondrie

- Utilisation de la chaine de transport électron (phosphorylation oxydative) oxydation électron lors de glycolyse ou cycle de Krebs pour faire sortir de la matrice de proton et les mettre dans l'espace intermembranaire
  - Création de gradient de proton : l'espace intermembranaire que dans la mitochondrie au sein de la matrice
- gradient de proton utiliser par la mitochondrie pour fabriquer des molécules ATP

2. Battement du coeur

Mouvements ioniques lors de la contraction des cardiomyocytes



En présence de calcium, la myosine, une protéine moteur, «marche» le long des filaments d'actine. Ceci provoque la contraction musculaire

La cellules se contrat(cardiomyocytes) chaque fois qu'il y a du calcium dans le cytosol qui va augmenter

- quand **calcium entre cytosol phénomène de contraction** par les molécules de myosine ont besoin de calcium pour avancer le long des filaments d'actine- mouvement induit une contraction des cardiomyocytes
- si le calcium est pomper a l'extérieur du cytosol, les molécules de myosine par activé et donc relâchement des cardiomyocytes

La modulation de concentration de calcium pour arriver les faire augmenter dans le cytosole (phase de contraction) et faire sortir du cytosole (phase de relachement)

- mise en place de mouvement ions : sodium, potassium

3. Digestion

Production d'acide chloridrique dans l'estomac

Mise en place dans l'estomac de proton H+, chlore de manière élever qui le pH acide va favoriser la digestion

3. Types de transport d'ions et autres substances au travers des membranes cellulaires

Diffusion (passive) de substance au travers d'un tissu

La diffusion passive de substance au travers d'un tissu

3.a. Diffusion simple : la digue qui fuit

La diffusion passive : simple

FLUX = constante X pression du liquide sur la surface

considération de plusieurs paramètres :

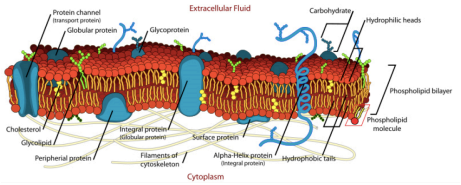
- Pression qui s'exercice : pression de passage
- Paramètre physico chimique : poreuse, épaisse, taille de surface
  - Constante par plusieurs paramètre
    - Taille Surface : influence la quantité de liquide qui passe
    - Porosité de la membrane/surface : nombre trou /orifice qui se retrouver sur la surface, qui permet le passage des liquides
    - Épaisseur : plus grande est épaisseur plus le liquide aura la difficulté de passage a travers (inversion proportionnel pour facilite le passage du liquide)
    - Interaction du liquide sur la surface : interaction avec les structures /les constituant de la surface



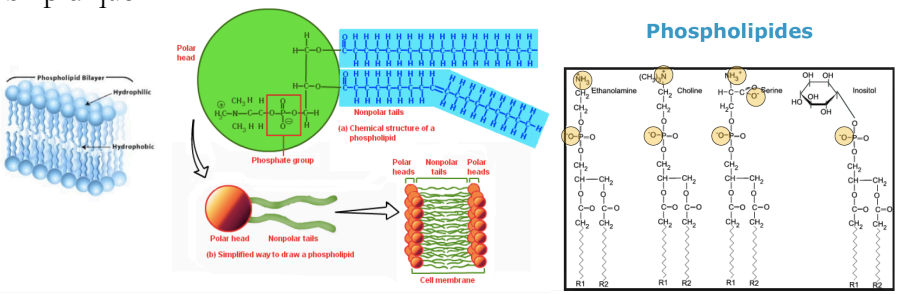
exemple de la membrane cellulaire :video www.sciencemusicdideos.com

3.b. Diffusion simple au travers d'une structure semi-perméable

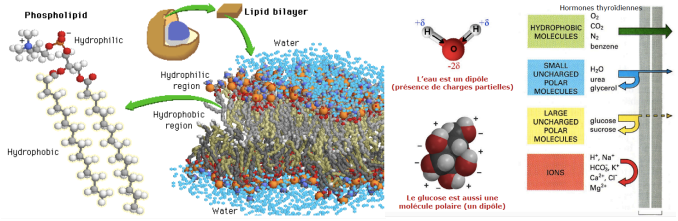
Barrières aux électrolytes : la membrane plasmique



Couche bilipidique



Couche bilipidique- Perméabilité de la bicouche lipidique



Point important de la membrane est la présence de **phospholipide**

- Tête : hydrophile, du coté acqueux , extérieur de la membrane
- Queue : hydrophobe, intérieur de la membrane

Association en deux hémi-couches :membrane est tres

- Hyperméable hydrophile et chargé électriquement

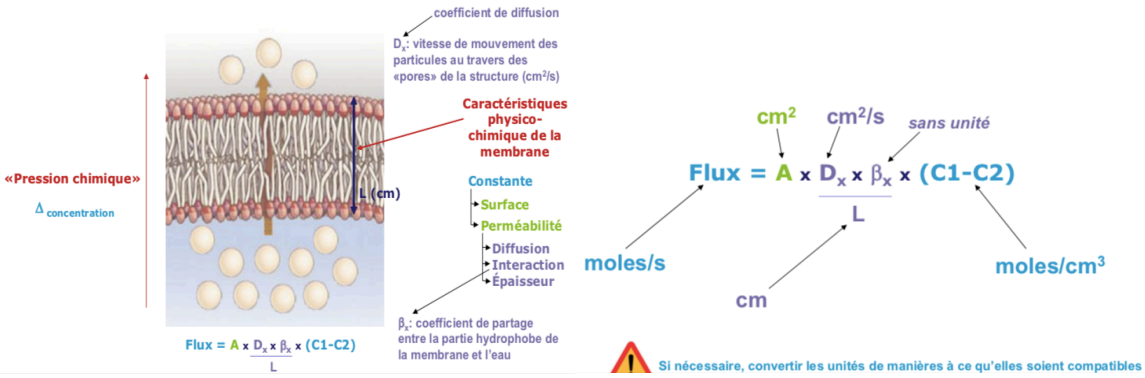
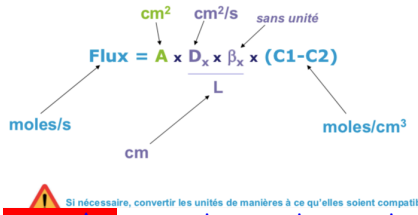


image de la digue qui fuit avec la membrane physiologique

- Pression chimique : du a une **différence de gradient** de concentration des ions entre chaque coté de la membrane
  - = différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur du milieu qui est séparer par la membrane

    «Pression chimique»

    Δ concentration
  - Le Flux = constante x différence de concentration
- Les caractéristiques physico-chimique de la membrane = constante pour les membranes cellulaires
  - Constante :
    - **Surface** (A) : plus la surface est grande et plus le flux sera important
    - **Perméabilité** (P_x) : plus la perméabilité est grande et plus le flux sera important
    - Le Flux = A x P_x x (C1-C2)
      - Épaisseur : plus épaisseur est importante et plus le flux sera ralentit
      - Diffusion : nombre de structure ou de pores qui permet a la molécules de traverser la membrane : coéfficient de diffusion (D_x) cm carre par seconde
        - Capacité des particules de traversé cette membranes au travers des structures plus ou moins hyperméable au travers la membrane
      - Interaction : plus les molécules ont d'affinité pour les phospholidiques (pour le gras de la memebrane) et plus le passage sera favorisé
        - = coéfficient de partage β_x
        - entre la partie hydrophone et hydrophile



à connaitre conversion et unit : attention

Flux : moles/s

- molle par secondes- quantité de molle par secondes

A : surface en cm carrée

D_x : cm carrée/seconde

L= longeur en cm

C1-C2 : Concentration : quantité de molécules par volume : moles par cm cube

Exercice (à la maison)

Les scientifiques ont développé une membrane poreuse nommée Sapeutédé qui est perméable au stupidon. Le stupidon est une molécule toute nouvellement décrite, qui se trouve enrichie dans le sang des personnes réfutant la possibilité de l'impact de l'espèce humaine sur son environnement. On anticipe que passer le sang de ces personnes sur le Sapeutédé dans un procédé analogue à une dialyse permettrait de diminuer leurs taux sanguins de stupidon. La surface du Sapeutédé en contact avec le sang dans l'appareil de filtration est de 100 cm^2, l'épaisseur du Sapeutédé est de 2 cm, le taux de diffusion du stupidon dans le Sapeutédé est de 5 x 10^{-3} cm^2/s et le coefficient de partage du stupidon entre la partie hydrophobe du Sapeutédé et l'eau est de 1.2. Quel serait le flux initial de stupidon au travers de la membrane Sapeutédé lorsqu'on passe dans l'appareil de filtration le sang d'une personne contenant une concentration de stupidon de 3 mM? La concentration de stupidon de l'autre côté de la membrane de Sapeutédé (le côté non-exposé au sang) reste à zéro car ce côté de la membrane est constamment lavé.
En supposant que ce flux reste constant au cours du temps (ce qui n'est pas le cas en réalité car la concentration du stupidon dans le sang diminue progressivement pendant la filtration), combien de temps de filtration dans l'appareil contenant le Sapeutédé serait nécessaire à faire baisser la

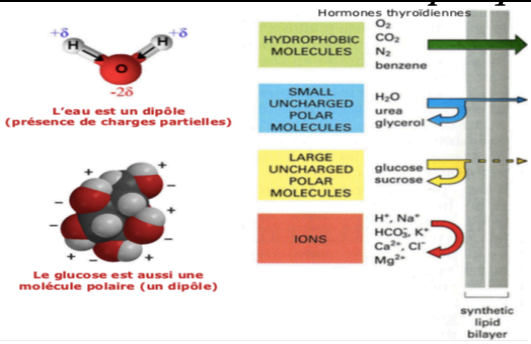
concentration de stupidon de 1 mM (donc de 3 mM à 2 mM) dans le sang de la personne «dialysée»? Le volume sanguin de la personne subissant la filtration est de 5 litres.
Faites attention à la conservation des unités. Par exemple, n'utilisez pas des litres dans la formule mais des cm^3 (1 litre = 1000 cm^3). Rappelez-vous que 1 mM = 1 mmole/litre.

3.c. Mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires

La perméabilité de la molécule (les ions) considérer a travers la membrane plasmique: bicouche lipidiques
Cela dépend de l'hydrophobicité de la molécule (les ions) considérer
Le molécule hydrophobe comme le CO_2 : travers facilement les membranes plasmique, parce que grande affinité pour la membranes plasmique intracellulaire
Les petites molécules polaires (chargées) :

- H_2O (la charge qui se distribue de manière inhomogène- plus de charge négative sur atome oxygène que hydrogène- création de bi pole)- ne travers pas spontanément les membranes plasmique. Mais H_2O fait des mouvements spontanément qui ne sont pas négligable (mvt important)
- Glucose : grosse molécule chargé : difficulté a traversé les membranes bi-lipidiques – restent a l'extérieur-
- Ions : molécules chargés : (Na+, K+, Cl- et Ca2+)- ne travers pas les membranes bi-lipidiques : besoin de faire appelé a des protéines spécialisé : canaux ou transporteurs

Perméabilité de la bicouche lipidique



Cell membrane rap

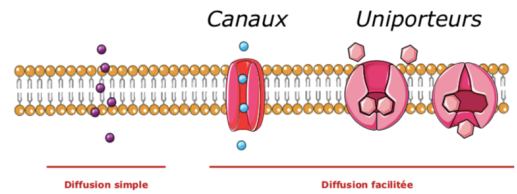
3.d. Transports passif vs transport actif

Pour faire passer les molécules au travers les membranes il faut faire appel a des protéines spécialisé : canaux ou transporteurs
Considération du type de transport : passif ou active

3.d.1.Transport passif

Transport passif est une protéine, typiquement un canal
Canal : qui s'ouvre au niveau de la membrane plasmique et qui va permettre le passage de la molécule le long de son gradient éléctrochmique au niveau- la cellule ne mais pas en jeu de l'énergie pour ce type de transport.

- La **diffusion simple** : traverse la membrane bi-lipidique parce qu'elle a une affinité suffisamment importante avec les partie acide gras et phospholipide- molécule a caractère hydrophobe
- La **diffusion facilité** : fait affaire a des protéines transmembranaire parce que molécule pas suffisamment hydrophobe pour assurer leur passage
    - **CANAUX** : porte qui s'ouvre et qui laisse passer les molécule le long de leur gradient électrochimique
    - **UNIPORTEUR** : qui laisse passer les molécules le long de leur gradient électrochimique

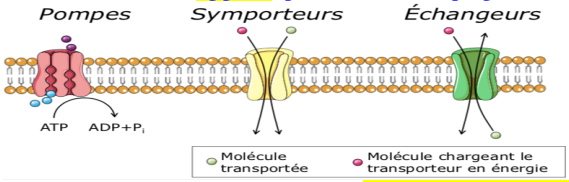


Mouvement des molécules le long de leur gradient électrochimique

3.d.2.Transport actif

lors du passage d'une molécule à l'encontre son gradient électrochimique, la cellule doit injecter de l'énergie dans ce transport : catégorie

- **POMPES** : utilisation de l'ATP, molécule produit par la mitochondrie- utilisation de l'énergie pour faire passer un ions contre son gradient électrochimique
- **TRANSPORTEUR** : en fonction de la directionalité du mouvement qui utilisation de l'énergie d'une molécule qui passe le long de son gradient électrochimique dans le transporteur pour faire passer une autre molécule contre son gradient électrochimique : lorsque que la molécule le long de son gradient électrochimique passe (charge en énergie pour faire passe une autre molécule)
  - SYMPORTEURS : lorsque que la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le même sens que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique
  - ÉCHANGEUR : lorsque que la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le sens opposé que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique

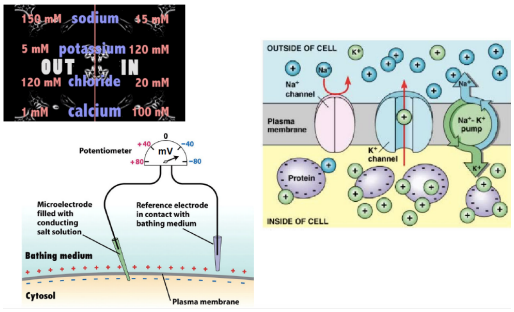


Mouvement des molécules à l'encontre de leur gradient électrochimique

4. Le potentiel transmembranaire

La perméabilité du potassium est plus grande que celle du sodium ;
donc mouvement net de charges positives d'un côté de la membrane;
donc établissement d'un potentiel transmembranaire

Le potentiel transmembranaire

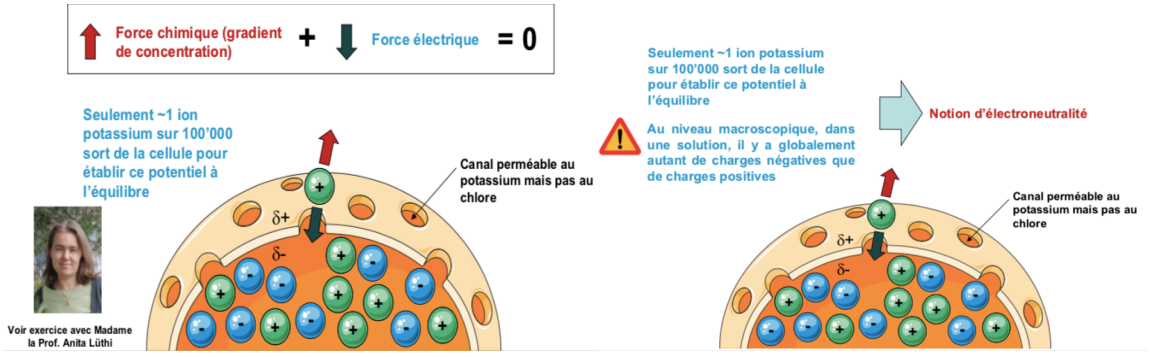


4.a. Potentiel à l'équilibre

Le transfert sélectif d'ions à travers une membrane biologiques

Canal perméable au potassium mais pas au chlore

- Si lors ouverture de canal potassium, **force chimique** qui s'exercice sur ces ions potassium= sortit de potassium
  - Des que sortit d'une molécule création d'un delta de charge : création de **différence de charge** entre interne et externe= création d'une force électrique==» action sur ions potassium
  - Création de charge négative a l'intérieur de la cellule va re-introduire/ re-atirer ions potassium a l'intérieur de la cellule
- Équilibre lors que la **force chimique= force électrique**
  - Établir un **potentiel a l'équilibre**

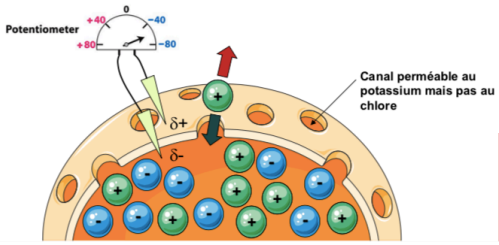


Seulement ~1 ion potassium sur 100'000 sort de la cellule pour établir ce potentiel à l'équilibre,
presque pas de changement de concentration globalement
Au niveau macroscopique, dans une solution, il y a globalement autant de charges négatives que de charges positives

--» Notion **d'électroneutralité**

Dans un compartiment donne, il y aura autant de charge négative que positive, diificle de dissocier c'est charge





$$E_{éq} = -\frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{X_2}{X_1}$$

4.b. Équation de Nernst

- Equilibre lors que la **force chimique = force électrique**
  - Établir un **potentiel a l'équilibre**

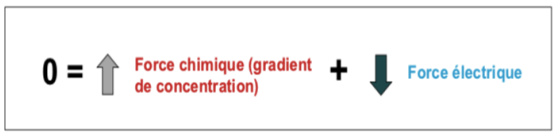
R : constante des gaz parfaits
T : température en Kelvin
Z : valence de l'ion considéré
F : constante de Faraday X_1 et X_2: concentrations de l'ion considéré de part et d'autre de la membrane
X1, la valeur au dénominateur, est la concentration du compartiment de référence, dans notre cas le milieu extracellulaire

Équation de Nernst

$$E_{éq} = -\frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{X_2}{X_1}$$

$E_{équilibre}$ = aug. force chimique + dimi. force électrique

force inverse chimique et électrique



Rappel

$$\log_A B = \frac{\ln B}{\ln A} \qquad \ln B = \log_A B \cdot \ln A \qquad \ln B = \log_{10} B \cdot \ln 10$$

Mettre en évidence ces deux forces dans l'équation de Nernst

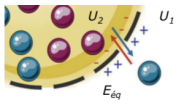
$$0 = R \cdot T \cdot \ln \frac{X_2}{X_1} + z \cdot F \cdot E_{éq}$$

Force chimique — Force électrique

Formule de travail

$$\ln \frac{X_2}{X_1} = \log_{10} \frac{X_2}{X_1} \cdot \ln 10$$

$$E_{éq} = -2.3 \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \log \frac{X_2}{X_1}$$



Équation de Nernst

$$E_{éq} = -2.3 \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \log \frac{X_2}{X_1}$$

$R = 8.314 \cdot J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$
$T = 310 \cdot K$
$F = 96480 \cdot C \cdot mol^{-1}$

$$E_{éq}(J/C) = -\frac{0.0615}{z} \cdot \log \frac{X_2}{X_1} \quad (= V)$$

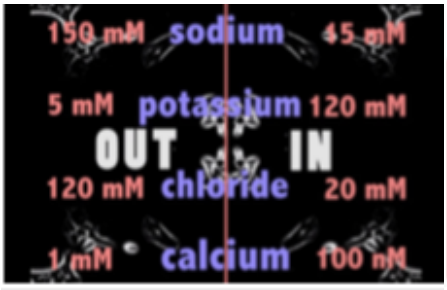
Formule de travail

$$E_{éq}(mV) = -\frac{60}{z} \cdot \log \frac{X_2}{X_1}$$

Formule de travail de l'équation de Nernst

Calcul du potentiel à l'équilibre de divers ions

Potassium :	120 mM (in),	5 mM (out);	z=1	$E_{éq}$ = -83 mV
Sodium :	15 mM (in),	150 mM (out);	z=1	$E_{éq}$ = +60 mV
Chlorure :	20 mM (in),	120 mM (out),	z=-1	$E_{éq}$ = - 47 mV
Calcium :	100 nM (in),	1 mM (out),	z=2	$E_{éq}$ = 120 mV



$$E_{éq}(mV) = -\frac{60}{z} \cdot \log \frac{X_2}{X_1}$$

$E_{éq}$ et Vm

$$E_{éq}(mV) = -\frac{60}{z} \cdot log \frac{X2}{X1} \qquad 0 = \frac{z \cdot E_{éq}(mV)}{60} + log \frac{X2}{X1}$$

Force électrique — Force chimique

Force électrique = - Force chimique

$$E_{éq} = V_m$$

Potentiel à l'équilibre de l'ion considéré — Potentiel membranaire de la cellule

Dans une cellule, le V_m est influencé par plusieurs ions

$$E_{éq} \neq V_m$$

$$0 = \frac{z \cdot E_{éq}}{60} + log \frac{X2}{X1} \qquad 0 \neq \frac{z \cdot V_m}{60} + log \frac{X2}{X1}$$

Force électrique = - Force chimique — Force électrique ≠ - Force chimique

$$\Delta\bar{\mu}_x = \frac{z \cdot V_m}{60} + log \frac{X2}{X1}$$

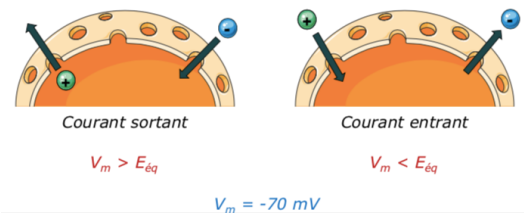
Force s'exerçant sur l'ion

4.c. Courant entrant et courant sortant

Courant entrant et courant sortant : parle de mouvement de charge positive= proton

Dans le présent contexte, la charge élémentaire étant celle d'un **proton**,
le courant est associé à un déplacement de **charges positives**

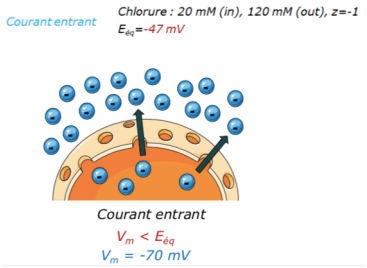
- Courant **sortant** : charge **positive** qui **sort** ou charge négative qui entre
  - Si potentiel transmembranaire (V_m) plus grande que le potentielle a l'équilibre ($E_{éq}$)d'un ions donné
- Courant **entant :** charge **positive** qui **entre** ou charge négative qui sort
  - Si potentiel transmembranaire (V_m) plus petit que le potentielle a l'équilibre ($E_{éq}$)d'un ions donné



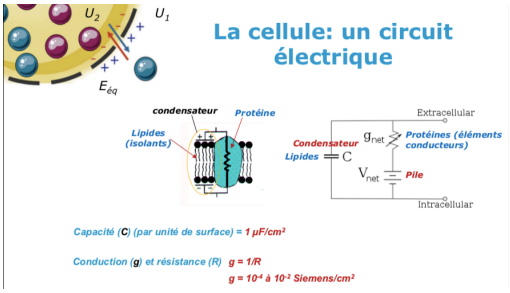
$V_m > E_{éq}$ Courant sortant — V_m = -70 mV — $V_m < E_{éq}$ Courant entrant

Question : Pour lesquels de ces quatres ions le courant est –il sortant ? Courant **sortant** : charge **positive** qui **sort** ou charge négative qui entre

- Potassium : 120 mM (in), 5 mM (out); z=1 $E_{éq}$ =
- Sodium : 15 mM (in), 150 mM (out); z=1 $E_{éq}$ =
- Chlorure : 20 mM (in), 120 mM (out), z=-1 $E_{éq}$ =
- Calcium : 100 nM (in), 1 mM (out), z=2 $E_{éq}$ =

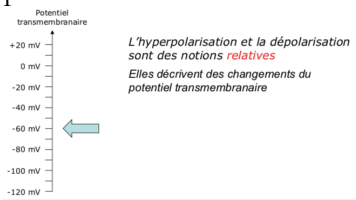


5. La cellule est un circuit électrique



5.a. Hyperpolarisation et dépolarisation

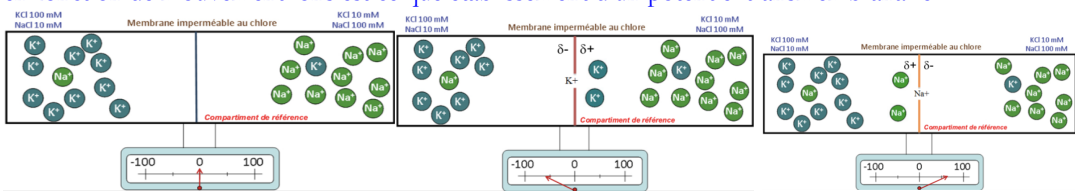
En fonction du point de départ de la situation :
- hyperpolarisation et la dépolarisation sont des notions relatives : décrivent des changement du potentiel transmembranaires-

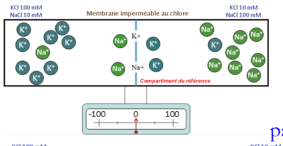


Hyperpolarisation = départ de -60 vers -120
Dépolarisation = départ de -60 vers -20 (perte de l'activité électrique)

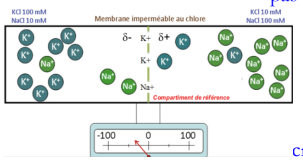
5.b. Équilibre de Goldman

situation ou plusieurs ions passe au travers d'une membrane, aller vers équilibre de Goldman
gch-extérieur cellule – réference
en fonction de mouvement ions est ce que établissement d'un potentiel transmembranaire





pas de changement de charge juste équilibre des concentrations et pas de potentiel transmembranaire



création différentiel de charge, plus de charge (positive) passe a dt, création potentiel transmembranaire

Équilibre de Goldman

Dans l'équation de Goldman, c'est l'equation de Nerst avec la prise en compte de la perméabilité

La perméabilité (mètre/s) est souvent exprimée de manière relative, par rapport à celle du potassium

$$V_m = -\frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{p_K [K_{in}] + p_{Na} \cdot [Na_{in}]}{p_K [K_{out}] + p_{Na} \cdot [Na_{out}]} \qquad \alpha = \frac{p_{Na}}{p_K} \qquad V_m = -\frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$$

Unité de p_K et p_{Na}: mètre/s

$$\alpha = \frac{p_{Na}}{p_K} \qquad V_m = -\frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$$

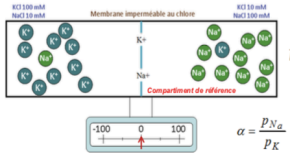
$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$$

Formule de travail

P : perméabilité , ~ nombre des canaux ouverts

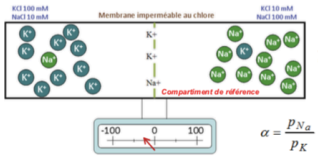
Défini une vitesse de passage au travers de la membrane cellulaire Unité de P_K et P_{Na} : mètre/s

Application de l'équation de Goldman : *Gradients et perméabilités identiques; concentrations différentes*



$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$

$\alpha = \frac{p_{Na}}{p_K}$ $p_{Na} = \alpha \times p_K$ $\alpha = 1$



$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$

$\alpha = \frac{p_{Na}}{p_K}$ $p_{Na} = \alpha \times p_K$ $\alpha = 0.5$

$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{100 + 1 \cdot 10}{10 + 1 \cdot 100} = -60mV \cdot \log_{10} \frac{110}{110} = 0mV$$

$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{100 + 0.5 \cdot 10}{10 + 0.5 \cdot 100} = -60mV \cdot \log_{10} \frac{105}{60} = -14.6mV$$

Équilibre de Goldman

$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$$

L'équation de Goldman nous indique que, lorsque la membrane plasmique est perméable à plus d'un ion,

le potentiel transmembranaire dépend :

1. de la valeur des gradients
2. de la concentration absolue des ions
3. de leur perméabilité

Équilibre de Goldman avec valeur physiologique

$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]}$$

$\alpha = 0.04$

$K_{in} = 120$ mM

$K_{out} = 5$ mM

$Na_{in} = 15$ mM

$Na_{out} = 150$ mM

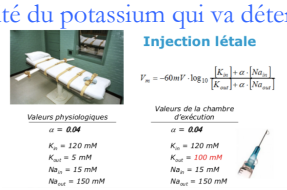
$$V_m = -60mV \cdot \log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha \cdot [Na_{in}]}{[K_{out}] + \alpha \cdot [Na_{out}]} = -60mV \cdot \log_{10} \frac{120 + 0.04 \cdot 15}{5 + 0.04 \cdot 150} = -62mV$$

A l'état de repos, le potassium est le facteur dominant dans l'équation de Goldman. Le sodium a un facteur de perméabilité très bas et ne contribue donc que peu au potentiel transmembranaire

A l'état de repos, le potassium est le facteur dominant dans l'équation de Goldman.

Le sodium a un facteur de perméabilité très bas et ne contribue donc que peu au potentiel transmembranaire

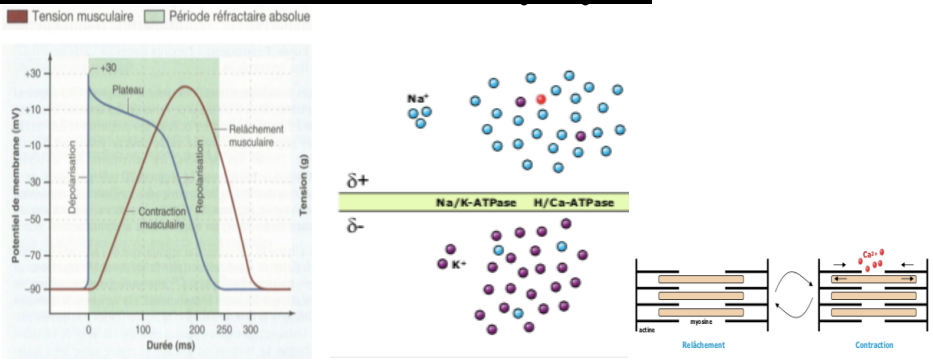
C'est la perméabilité du potassium qui va déterminer le potentiel transmembranaire d'une cellule



Injection létale

Injection de potassium pour tuer quelqu'un, lors injection élever fait monter le potentiel extracellulaire et la conséquence dépolarisation de la cellule. PBM important pour le cardiomyocyte.

5.c. Contraction des cardiomyocytes



Le cycle de contraction du cardiomyocytes requiert

- Le gradient de potassium
- La polarisation et la dépolarisation de la membrane plasmique

le cœur se contracte par l'action des cardiomyocyte
quand cellule de cardiomyocyte

- repolarisation = relâchement
- dépolarisation= contraction

- lors **repolarisation** de la membrane lent et progressive : induction de relâchement du cardiomyocyte : état potentiel transmembranaire est bas (-90 mV)
- lors demande de **dépolarisation** rapide de la membrane/subitement (valeur positive) : induction de contraction du cardiomyocyte : état potentiel transmembranaire est haut proche de zéro
  - Par augmentation du calcium dans le cytosol cause par dépolarisation et potentiel transmembranaire proche de zéro
    - Permet a la protéine moteur myosine de marche sur les filaments d'actine= contraction
  - Pour relâcher, pompe le calcium vers extérieur de la cellule ou vers des organelles(comme réticulum endoplasmique)

Équation de Goldman généralisée à trois ions

$$V_m = -\frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{p_K \cdot [K_{in}] + p_{Na} \cdot [Na_{in}] + p_{Cl} \cdot [Cl_{out}]}{p_K \cdot [K_{out}] + p_{Na} \cdot [Na_{out}] + p_{Cl} \cdot [Cl_{in}]}$$

$$Vm = -60\ (mV) \cdot log_{10} \frac{[K_{in}] + \alpha[Na_{in}] + \beta[Cl_{out}]}{[K_{out}] + \alpha[Na_{out}] + \beta[Cl_{in}]}$$

Formule de travail

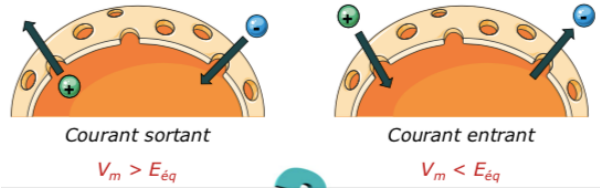
$$\alpha = \frac{p_{Na}}{p_K} \qquad \beta = \frac{p_{Cl}}{p_K}$$

pour le chlore valeur inverser- induit un changement dans le rapport des conventrations

« Pump and leak model »

- force non nul s'exerce sur les ions

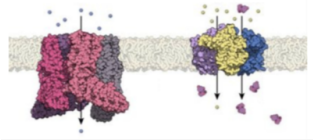
$$E_{éq} \neq V_m$$



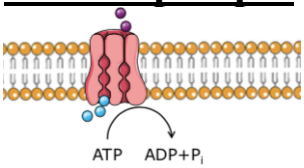
la cellule va faire quelque chose pour maintenir les gradient de concentration

6. les protéines impliquées dans le mouvement d'ions (et autres molécules) de part et d'autre de la membrane plasmique

Le grand sous-chapitre sur les protéines impliquées dans le mouvement d'ions (et autres molécules) de part et d'autre de la membrane plasmique

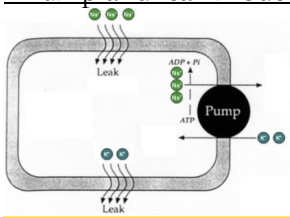


6.a. Les pompes



POMPES : utilisation de l'ATP, molécule produit par la mitochondrie
- utilisation de l'énergie pour faire passer un ions contre son gradient électrochimique

« Pump and leak model » - toujours une fuite ions, sodium a toujours tendance a rentré

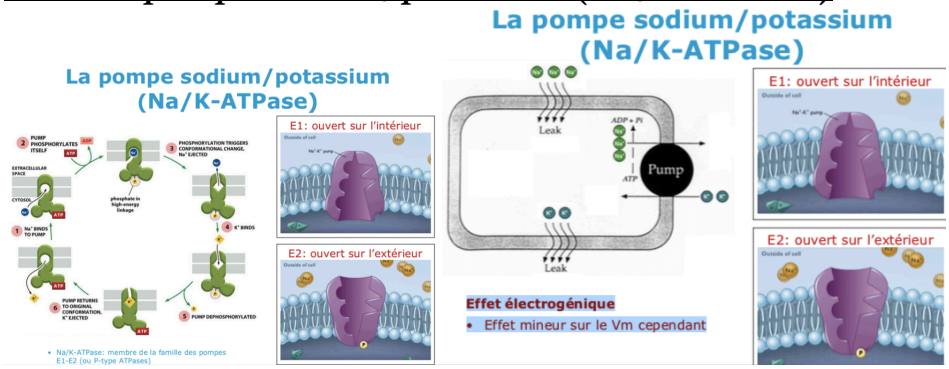


pompe sodium/potassium (Na/K-ATPase) action : faire sortir 3 ions sodium/entre deux ions potassium contre 1 ATP utiliser

Le plus importante de l'organisme : état de repos

- ½ de l'énergie utilisation par le cerveau est utiliser par cette pompe pour maintenir le gradient des sodium et potassium- vital pour le fonctionnement des neurones

6.a.1. La pompe sodium/potassium (Na/K-ATPase)



C'est un cycle : delta de charge (3 sodium sort(charge positive) / 2 potassium entre)= effet électrgénique

1. phosphorylsation de la pompe : molécule ATP- s'ouvrir vers l'extérieur, lier molécule de sodium- changement de conformation (éviter de favoriser son action avec ions sodium) – fait sortir les molécules de sodium
2. Dans cette état de changement de conformation - affinité pour le potassium augmente- lier molécule de potassium- qui est ouverte vers l'extérieur
3. La pompe se dephosphoryle, nouvelle molécule ATP vient se lier a la pompe et puis induit un nouveau changement de conformation(éviter de favoriser son action avec le potassium) - potassium libérer a l'intérieur de la cellule

Effet électrogénique parce deplace un delta de charge charge positive vers l'extérieur(3 sodium sort/2 potassium entre)

- Effet mineur sur le potentiel transmembranaire (V_m) cependant

6.a.1.a Inhibiteurs de la pompe sodium/potassium

Digitaliques ou glycosides cardiotoniques : nature existence, mort arrêt cardiaque



Proscillaridine A
Strophantus gratus
Scilla maritima

Digoxin
Digitalis purpurea

Ouabaïne
Strophanthus sp.

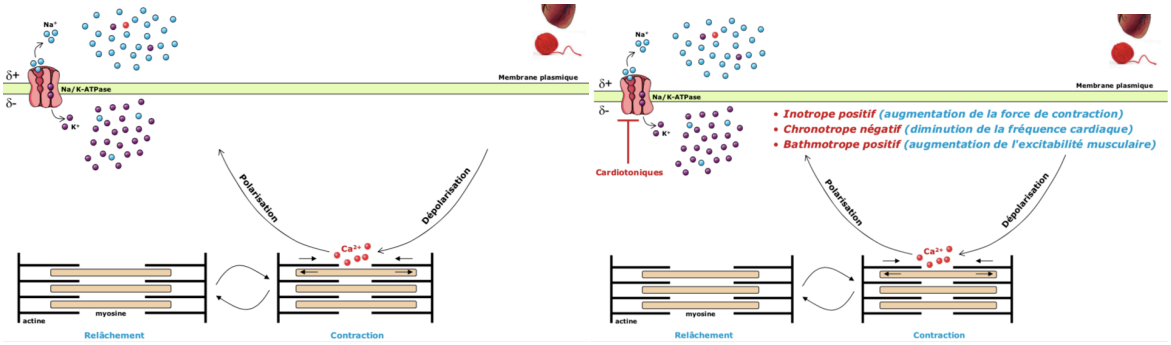
Thevetia neriifolia

Digoxin
Digitalis lanata

Convalatoxine
Convallaria majalis

6.a.1.b Contraction du cardiomyocyte

Cas insuffisance cardiaque : inhibition de la pompe (Na/K-ATPase)
Utilisation en médication a faible quantité, changement des gradients – différence plus faible
Diminution de hyperpolarisation, dépolarisation plus facilement parce que plus proche du seuil (rester dans un état dépolarisation plus longue, pourquoi cela est utile :)

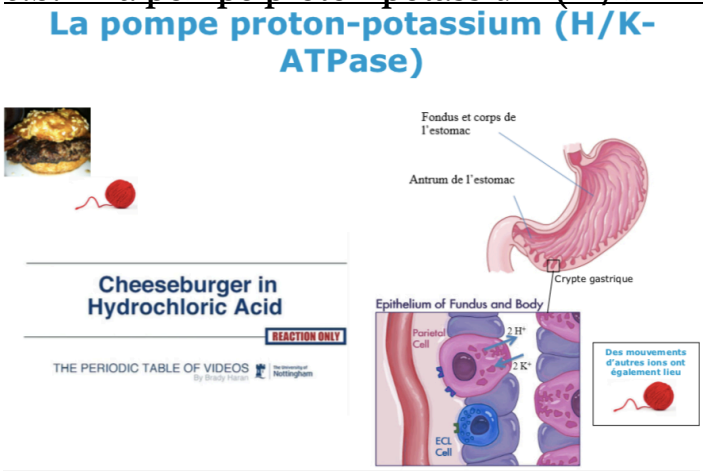


- Inotrope positif (augmentation de la force de contraction) augmentation de la force de contraction : reste plus longtemps dans un état dépolariser
- Chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) plus longtemps dans la phase dépolarisation , être plus lent
- Bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité musculaire) changement des gradients – différence plus faible- Diminution de seuil de hyperpolarisation(entre de calcium)

6.b. Pompes et digestion

la pompe importante pour la digestion est proton-potassium (H/K- ATPase)
POMPES : utilisation de l'ATP, molécule produit par la mitochondrie
- utilisation de l'énergie pour faire passer un ions contre son gradient électrochimique

6.b.1 La pompe proton-potassium (H/K- ATPase)



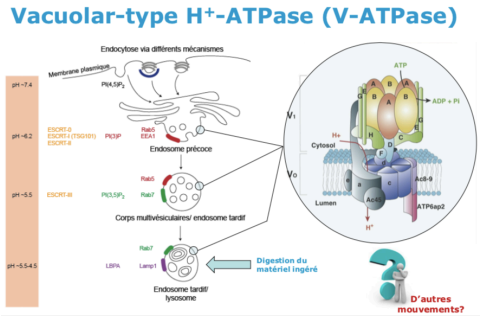
Des mouvements d'autres ions ont également lieu

Intérêt d'avoir de l'acide chloridrique dans l'estomac pour la digestion des aliments
Besoin de production l'acide chloridrique dans l'estomac
La pompe proton-potassium (H/K- ATPase) participe a ce processus :
Les cellules pariétal sont responsable de la sécrétion de proton : apport de proton
proton-potassium (H/K- ATPase) : fait sortir 2 proton/entrer 2 potassium
pour respecter le principe électroneutralité
entre chlore : HCl

6.b.2. Vacuolar - type H^+-ATPase (V-ATPase)

Au niveau de la cellule digestion nutriment avec l'action des lysosomes
capturer par endocytose : membrane fait invagination de la membrane plasmique créant une vésicule
la vesicule va s'acidifié pour devenir lysosome, dans lequel permet digestion protéine/acide aminé et nutriment, former élément pour l'utilité de la cellule,

La pompe vacuolar H^+-ATPase (V-ATPase) qui permet acidifié cette vacuole/ vésicule

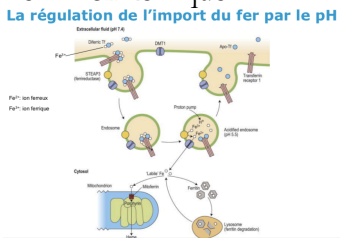


6.b.2.a. La régulation de l'import du fer par le pH

La pompe vacuolar H^+-ATPase (V-ATPase) est important pour l'apport du fer
Fer absorber par intestin via alimentation et transport dans le sang et puis se lier a la molécule (transferrine)
La transferrine lie deux molécule de fer sous forme ferrique (Fe^{3+})
Cette forme ferrique (Fe^{3+}) se lie facilement aux réceptions la surfaces des cellules – liaison va induire un invagination de la membrane plasmique et formation d'un endosome qui contient la transferrine Fe^{3+}
Alors la pompe vacuolar H^+-ATPase (V-ATPase) début sa fonction d'acidifié l'endosome. Quand l'endosome devient plus acide 5,5 ph, affinité fer et transferrine est perdu. Dissociation transferrine et fer.
Libération du fer dans l'endosome et transporter dans le cytosol grace a un transporteur pour être utiliser par la cellule pour aller s'incorporer a des protéines pour la chaine oxydative et faire ATP dans la mitochondrie
L'endosome est recycle vers la surface de la cellule et re-fusion avec la membrane plasmique, le contenu est liberer extracellulaure et le ph revient ph neutre. Dans cette condition La potransferrine n'a plus affinité a son récepteur, se détache et se retrouver dans le sang pour recommencer un nouveau cycle.

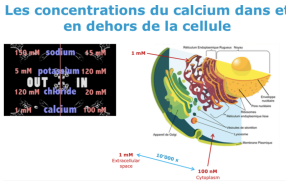
Fe^{2+}: ion ferreux

Fe^{3+}: ion ferrique



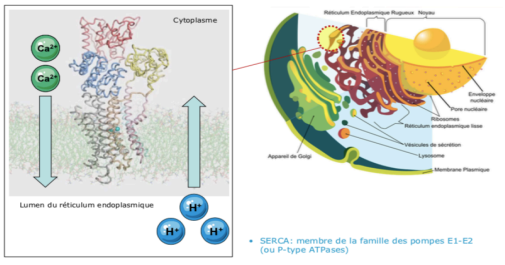
6.a.3 Pompes au calcium

Les concentrations du calcium dans et en dehors de la cellule



6.a.3.a Sarco/endoplasmic reticulum Ca $^{2+}$- ATPase (SERCA)

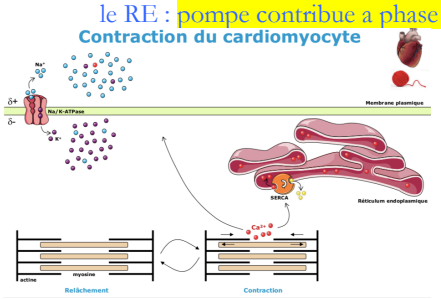
pour maintenir concentration base de calcium a l'intérieur du cytosol, la pompe qui est sur le (RE)réticulum endoplasmique : Sarco/endoplasmic reticulum Ca $^{2+}$- ATPase (SERCA)
passage par entre 2 calcium dans RE/ sortir 3 proton



6.a.3.a.1 Contraction du cardiomyocyte

La pompe serca rôle important dans le cardiomyocyte

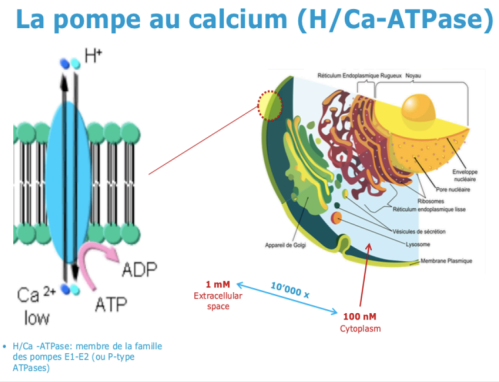
- la pompe qui est sur le (RE) permet de récuperer du calcium qui est dans le cytosole pour le remettre dans le RE : pompe contribue a phase de relaxation du cardiomyocyte



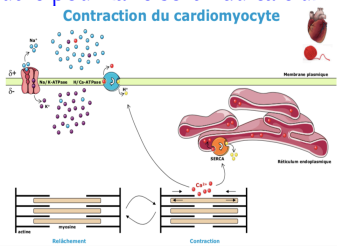
6.a.3.b. La pompe au calcium (H/Ca-ATPase)

La pompe au calcium (H/Ca-ATPase) se retrouve sur la membrane plasmique de la cellule
POMPES : utilisation de l'ATP

- utilisation de l'énergie pour faire passer un ions contre son gradient électrochimique
- sortir 1 calcium / entre 1 proton



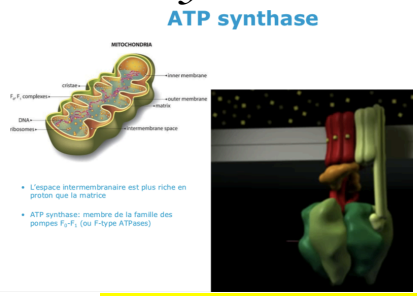
utile pour faire sortir du calcium cytosolique vers l'extérieur de la cellule, permettre au cardio myocyte de ce relacher



6.b. La pompe qui fonctionne à l'envers

au lieu de utiliser de l'ATP pour faire passer un ions(sortir une molecule contre son gradient électrochimique

6.b.1. ATP synthase



utiliser le passage d'une molécule le long de son gradient électrochimique pour former un ATP : **ATP synthase**

- changement de conformation ADP pour fabriquer ATP

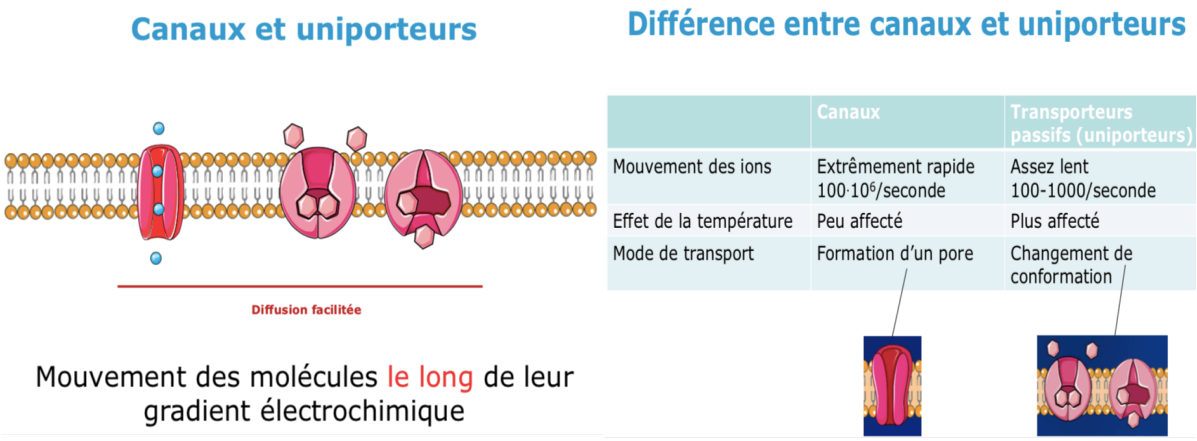
L'espace intermembranaire est plus riche en proton que la matrice
ATP synthase : membre de la famille des pompes F_0-F_1 (ou F-type ATPases)

7. Canaux et uniporteurs

Transport passif est une protéine, typiquement un canal
Canal : qui s'ouvre au niveau de la membrane plasmique et qui va permettre le passage de la molécule le long de son gradient éléctrochmique au niveau- la cellule ne mais pas en jeu de l'énergie pour ce type de transport.

- La **diffusion simple** : traverse la membrane bi-lipidique parce qu'elle a une affinité suffisamment importante avec les partie acide gras et phospholipide- molécule a caractère hydrophobe
- La **diffusion facilité** : fait affaire a des protéines transmembranaire parce que molécule pas suffisamment hydrophobe pour assurer leur passage
    - **CANAUX** : porte qui s'ouvre et qui laisse passer les molécule le long de leur gradient électrochimique
    - **UNIPORTEUR** : qui laisse passer les molécules le long de leur gradient électrochimique, fonction plus lentement qu'un canal

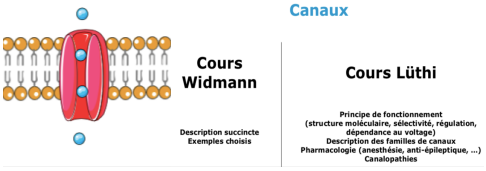
Mouvement des molécules le long de leur gradient électrochimique



Différence entre canaux et uniporteurs

- **CANAUX** :
  - porte qui s'ouvre et qui laisse passer les molécules le long de leur gradient électrochimique
- **UNIPORTEUR** :
  - Comme un sasse qui laisse passer les molécules le long de leur gradient électrochimique,
  - fonction plus lentement qu'un canal
  - plus affecté par la baisse de température, inactive et affecter plus rapidement
  - changement de confirmation

7.a.Canaux



7.a.1 Les canaux ioniques

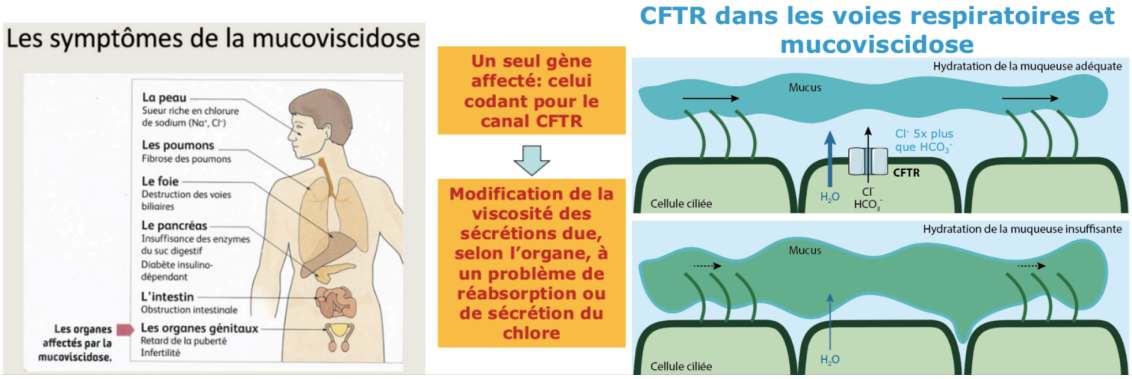
Les canaux ioniques

1. Ils conduisent des ions **de manière passive**, généralement très rapidement, de l'ordre de 10^7-10^8 ions par seconde (ce qui est comparable au taux de transformation de substrats par les enzymes les plus rapides, telle l'anhydrase carbonique).
2. Dans leur majorité, ils sont spécifiques pour un ion donné.
3. De nombreux canaux peuvent se fermer et s'ouvrir en réponse à des stimuli électriques, mécaniques, ou chimiques.

- **CFTR** : Un canal en lien avec une maladie grave
- **$Na_v1.5$, LTCC (DHPR)** et **RyR** : Trois canaux cruciaux pour la contraction cardiaque

7.a.1.b. Canal CFTR (canal au chlore et au bicarbonate) et la mucoviscidose

Canal CFTR (canal au chlore et au bicarbonate) et
si le canal est mutation ou blocage, induction de la mucoviscidose
selon les organes observer, cela est du a une hyper sécrétion ou hypo sécrétion de liquide ou mucus



Cas normal au niveau canal CFTR laisse passer du chlore a l'intérieur et extérieur de la cellule et avec un peu de bicarbonate,
L'osmose, déplacement de ions, molécule d'un compartiment à l'autre, accompagner d'un mouvement d'eau.
Si chlore qui sort , de l'eau va accompagner les mouvements

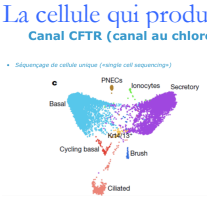
Dans les voies respiratoires production de mucus, cellules ciliés, déplacement et mvt pour déplacement déchet, donc besoin niveau hydratation

Un seul gène affecté: celui codant pour le canal CFTR
Modification de la viscosité des sécrétions due, selon l'organe, à un problème de réabsorption ou de sécrétion du chlore

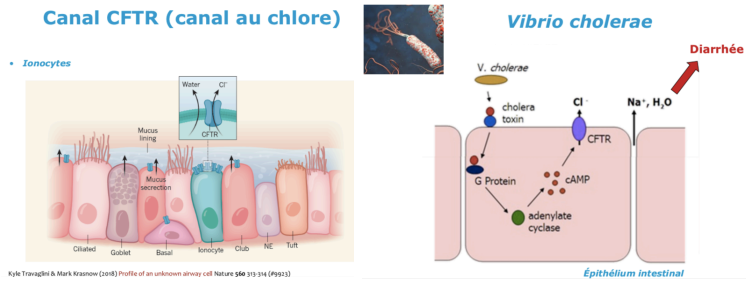
<u>CFTR dans les voies respiratoires et mucoviscidose</u>
Si patho au niveau canal CFTR,

1. lors absence de canal : moins d'eau va hydrater ce mucus et se retrouver au niveau de l'épithélium respiratoire, mucus plus sec et moins de déplacement au niveau des cellules ciliés et obstruction des certaines alvéoles
    a. si impossible de l'évacuation du mucus plus susceptible a des infections pulmonaires, bactérie peut se developper sur ce mucus
    b. sensible au infection (pulmonaire) lors cas mucovisidose

<u>Canal CFTR (canal au chlore)</u>
Séquençage de cellule unique («single cell sequencing»)
La cellule qui produit ce canal CFTR,



Les cellule dans le voies respiratoire : protéine produit par la cellule (transcroptome different)
Cellules ionocytes : cellule qui exprime le plus le canal CFTR, sécrétion de chlore et humidification du mucus



<u>7.a.1.c. Vibrio cholerae</u>

Si patho au niveau canal CFTR,

- lors sur-sécrétion de chlore au niveau des intestins
- réaction de la bactérie Vibrio cholerae responsable du choléra

- expression dune toxine, capable que la cellule sera capable d'expression plus importante de canal CFTR en surface, donc sécretion de beaucoup de chlore et donc d'eau
- produire des diarrhée massive au niveau de l'intestin : cause de mortalité des personne qui on le choléra

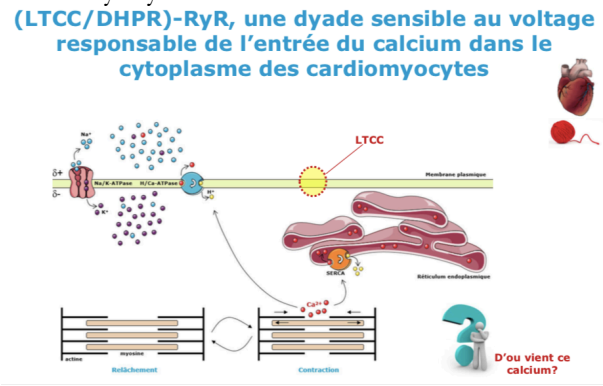
7.a.1.c. L-type calcium channel/dihydropyridine receptor (LTCC/DHPR)

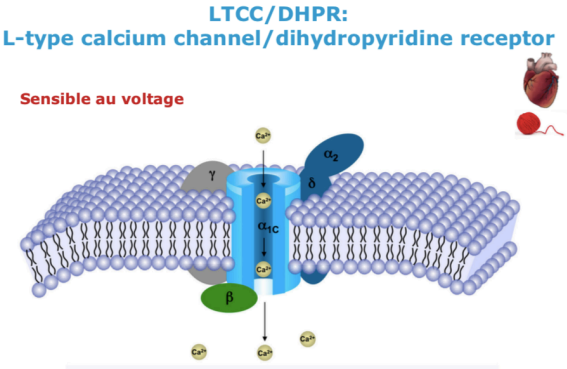
Trois canaux cruciaux pour la contraction cardiaque

- **$Na_v1.5$,**
- **LTCC (DHPR)** et
- **RyR** :

(LTCC/DHPR) L-type calcium channel/dihydropyridine receptor (LTCC/DHPR) –RyR ,

une dyade sensible au voltage responsable de l'entrée du calcium dans le cytoplasme des cardiomyocytes





LTCC/DHPR: L-type calcium channel/dihydropyridine receptor

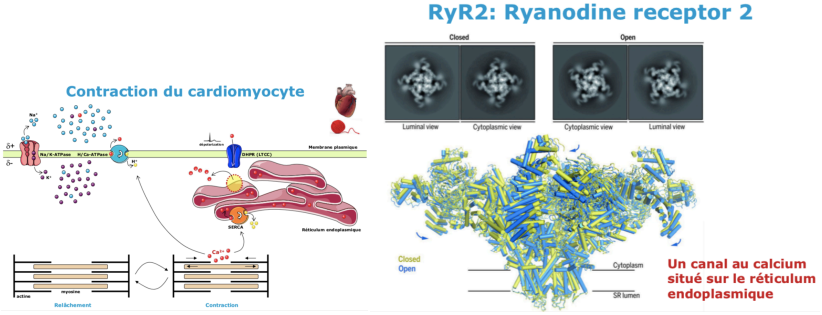
Canal au calcium Sensible/dépendant du voltage

Canal au calcium se retrouver en surface de la cellule, activé, s'ouvre à la réponse de dépolarisation de la membrane(besoin dune onde de dépolarisation qui arrive sur la membrane a proximité du canal), pour laisser entré du calcium dans la cellule

- cellule polariser- canal est fermé
- cellule dépolariser (-90 mv) - canal est s'ouvre, laisse entré du calcium

ce calcium est un premier signal, pas assez pour induire une contraction , réaction du récepteur RyR

Contraction du cardiomyocyte



7.a.1.d. RyR2: Ryanodine receptor 2

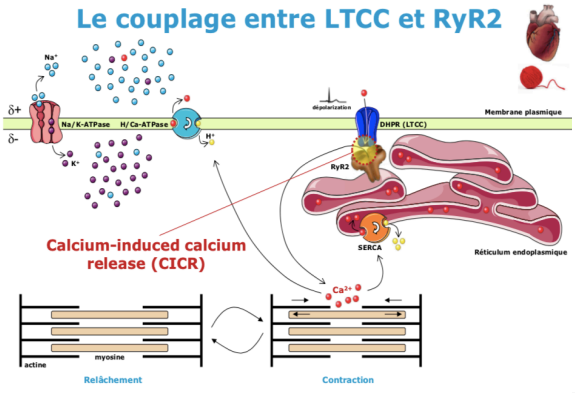
RyR2: Ryanodine receptor 2

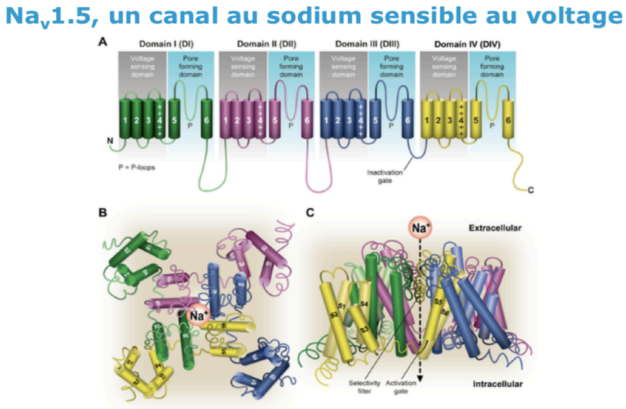
Un canal au calcium situé sur le réticulum endoplasmique , stocke intracellulaire

RyR2: Ryanodine receptor 2 : est sensible au calcium quand il vient via le canal LTCC/DHPR, si a proximité

Calcium reduce, calcium release : signal
Chargé le cytosole en calcium et faire monté la concentration pour faire agir le myosyne et les filament d'actine= induire une contraction

Le couplage entre LTCC et RyR2





la propagation de l'onde de dépolarisation
pour dépolariser une cellule faire entré des ions positive (état moins négatif)
pour la cardiomyocyte utilisation d'un canal au sodium NA_v 1,5 qui est sensible au voltage

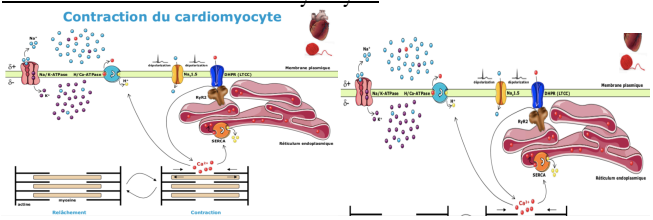
S'ouvre lors d'une onde de dépolarisation (principe de dépolarisation est de faire rentre de ions positif-charge positivement)

7.a.1.d. Na_V1.5, un canal au sodium sensible au voltage

Na_V1.5 , un canal au sodium sensible au voltage

Pour depolarisation de cardiomyocyte utilisation d'un canal au sodium qui est sensible au voltage
S'ouvre lors d'une onde de dépolarisation
Sodium renter induisant une dépolarisation de la cellule, le canal Na_V1.5 s'active parce que il y a eu dépolarisation de la cellule, en fonction de la propagation de l'onde ouverture des canaux
Lors de dépolarisation de la membrane action d'activation du canal Na_V1.5

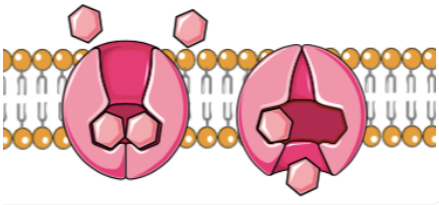
Contraction du cardiomyocyte

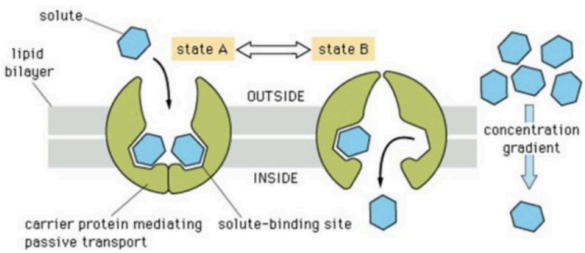


7.b.Uniporteurs

UNIPORTEUR : transporteur passif qui change de conformation a chaque fois

- Comme un sasse qui laisse passer les molécules le long de leur gradient électrochimique,
- fonction plus lentement qu'un canal
- plus affecté par la baisse de température, inactive et affecter plus rapidement changement de conformation





conformation avec la molécule qui sera transporter qui rentre et puis changement de conformation – uniporteur se ferme sur l'extérieur et s'ouvre sur l'intérieur

transport passif dépendant du gradient électrochimique de la membrane- de la molécule considérer

7.b.1.Exemples: les GLUT, des uniporteurs pour le glucose

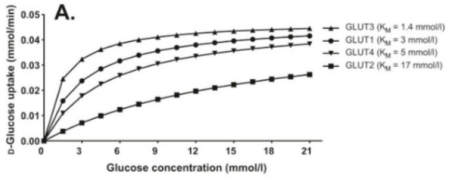
Uniporteur pour le glucose- la famille des GLUT (glucose transporter)
Expression de 4 type dans notre organisme

- GLUT-1 : présent partout
- GLUT-2 : tissu et cellule qui répond au glucose
- GLUT-3 : principalement exprime sur les neurones
- GLUT-4 : tissus sensible a l'insuline

Leur activité varie passablement

Exemples: les GLUT, des uniporteurs pour le glucose

	Km	
GLUT1	~5 mM	Ubiquitaire
GLUT2	~15 mM	Foie, intestins et îlots de Langerhans
GLUT3	~1 mM	Neurones
GLUT4	~5 mM	Les principaux tissus sensibles à l'insuline (muscle squelettique, muscle cardiaque, adipocytes); localisé sur des vésicules intracellulaires



Exemples: les GLUT, des uniporteurs pour le glucose
GLUT1 ~5 mM Ubiquitaire

GLUT2 ~15 mM Foie, intestins et îlots de Langerhans(cellule beta) : (tissu et cellule qui répond au glucose : cellule fait entre le glucose en fonction de la concentration extérieur de glucose, de manière a augmenter si la concentration de glucose augment a l'extérieur(sécrétion insuline si concentration élever)/ a basse concentration de glucose le Glut 2 très peu actif

GLUT3 ~1 mM Neurones (a des concentrations de glucose non physiologique , glut3 est toujours a sont maximum de son efficacité) cerveau organe qui dépend le plus du glucose

GLUT4 ~5 mM Les principaux tissus sensibles à l'insuline (muscle squelettique, muscle cardiaque, adipocytes); localisé sur des vésicules intracellulaires

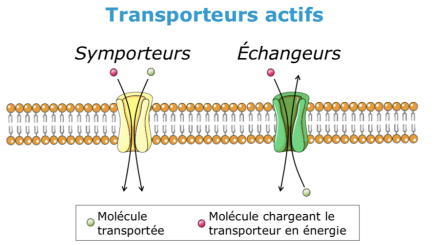
8. Transporteurs actifs: symporteurs et échangeurs

lors du passage d'une molécule à l'encontre son gradient électrochimique, la cellule doit injecter de l'énergie dans ce transport : catégorie

- **TRANSPORTEUR** : en fonction de la directionalité du mouvement qui utilisation de l'énergie d'une molécule qui passe le long de son gradient électrochimique dans le transporteur pour faire passer une autre molécule contre son gradient électrochimique : lorsque que la molécule le long de son gradient électrochimique passe (charge en énergie pour faire passe une autre molécule)
  - SYMPORTEURS : lorsque que la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le même sens que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique
  - ÉCHANGEUR : lorsque que la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le sens opposé que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique

Molécule transportée
Molécule chargeant le transporteur en énergie

Mouvement des molécules à l'encontre de leur gradient électrochimique



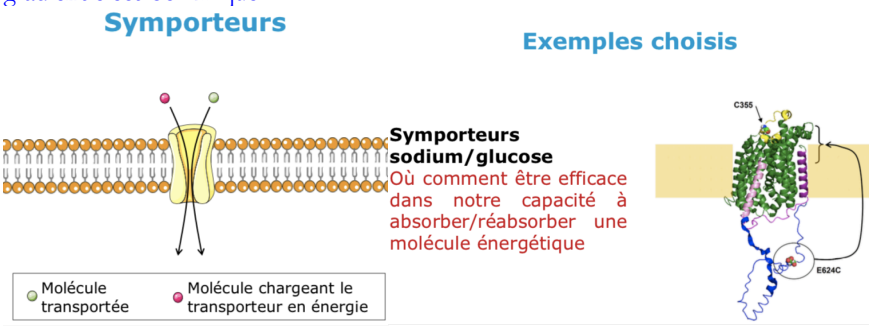
Mouvement des molécules à l'encontre de leur gradient électrochimique

8.a. Symporteurs

- SYMPORTEURS : lorsque que la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le même sens que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique

Symporteurs sodium/glucose

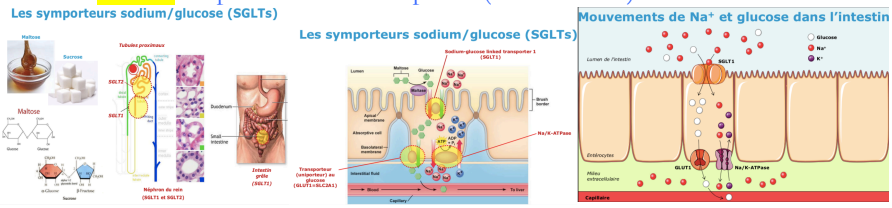
Où comment être efficace dans notre capacité à absorber/réabsorber une molécule énergétique
Utilisation de son gradient électrochimique passe dans le même sens que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique



3.b.3.b.1.a Les symporteurs sodium/glucose (SGLTs)

Deux types :

- SGLT1 : expression dans le néphron (dans les reins) et intestins grêles
- SGLT2 : expression dans le néphron (dans les reins)



Dans le rein : début par le SGLT2 (transport plus mais plus couteux en énergie que GLUT1) et puis plus bas le SGLT1

pourquoi utilisation de deux symporteurs sodium/glucose- parce que utilise une autre pour conserver un apport d'énergie

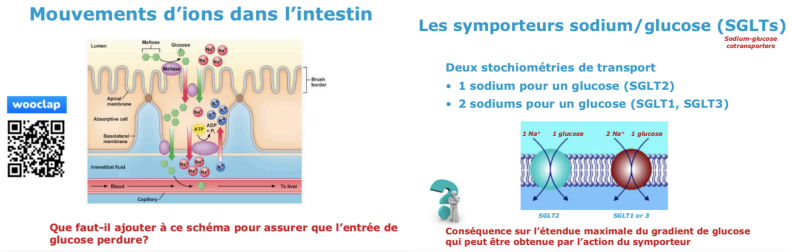
Deux stochiométries de transport

- 1 sodium pour un glucose (SGLT2)
- 2 sodiums pour un glucose (SGLT1, SGLT3)

Dans l'intestin : épithélium intestinal, symporteurs sodium/glucose exprime au niveau de la membrane apical, pour charge l'intérieur de la cellule avec du glucose- besoin énergie pour co-transporte du glucose
Pour garder un gradient important il faut faire sortir du sodium- donc utilisation de la pompe pour faire sortir et garder le concentration bas dans le cytosole et maintenir un gradient électrochimique compatible pour la fonctionnalité du symporteurs sodium/glucose
Besoin de sodium dans lumen de l'intestin, mouvement de sodium pour garder gradient électrochimique compatible au sodium- faire fonctionne le symporteurs

- Sodium-glucose linked transporter 1
- Transporteur (uniporteur) au glucose (GLUT1=SLC2A1)
- Na/K-ATPase

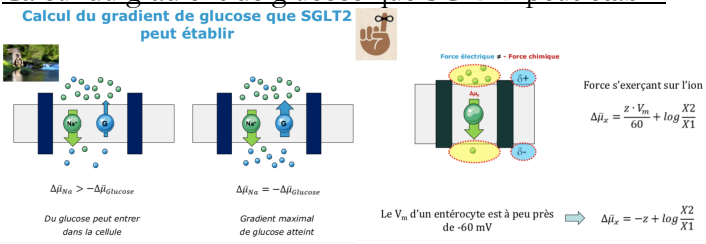
Mouvements d'ions dans l'intestin
Que faut-il ajouter à ce schéma pour assurer que l'entrée de glucose perdure?



Les symporteurs sodium/glucose (SGLTs) = Sodium-glucose cotransporters

Deux stochiométries de transport
• 1 sodium pour un glucose (SGLT2)
• 2 sodiums pour un glucose (SGLT1, SGLT3)
Conséquence sur l'étendue maximale du gradient de glucose qui peut être obtenue par l'action du symporteur

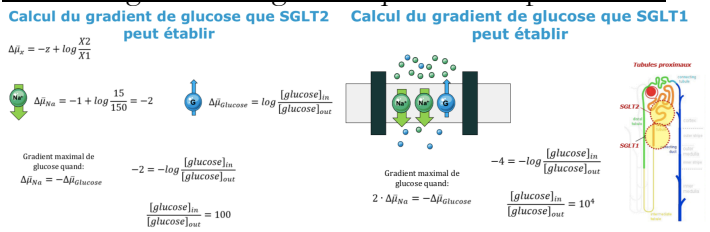
Calcul du gradient de glucose que SGLT2 peut établir



Du glucose peut entrer dans la cellule

Gradient maximal de glucose atteint

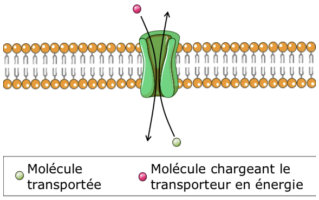
Calcul du gradient de glucose que SGLT2 peut établir



8.b. Échangeurs (antiporteurs)

ÉCHANGEUR : lorsque la molécule contre son gradient électrochimique passe dans le sens opposé que la molécule qui passe le long de son gradient électrochimique

Échangeurs (antiporteurs)

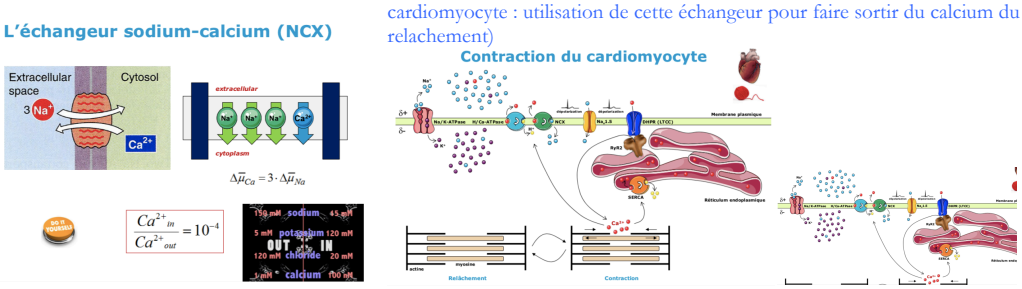


Exemples choisis

8.b.1. Échangeur sodium-calcium (NCX)

Échangeur sodium-calcium (NCX)

Un transporteur important pour le fonctionnement du cardiomyocytes (phase de relation du cardiomyocyte : utilisation de cette échangeur pour faire sortir du calcium du cytosole pour le relachement)



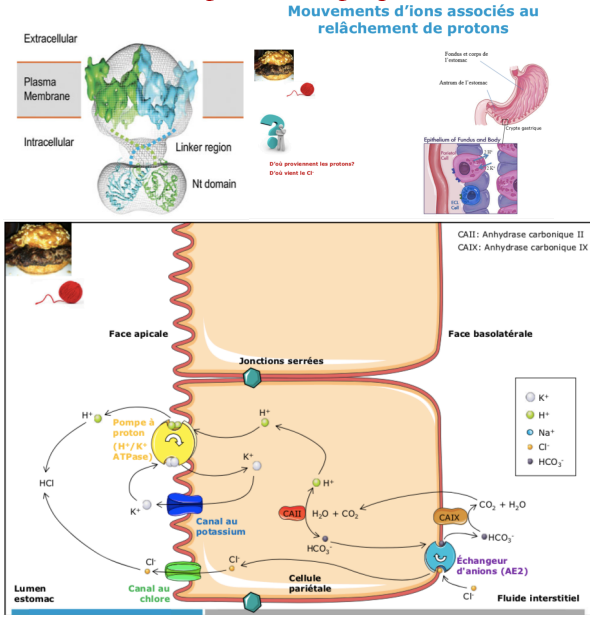
Au niveau de la membrane plasmique

Utilise : 1 molécule de sodium qui entre / 1 molécule de calcium sortir

8.b.2. Échangeur chlorure-bicarbonate (échangeur d'anions AE2)

Échangeur chlorure-bicarbonate (échangeur d'anions AE2)

Un transporteur impliqué dans l'acidification du lumen gastrique

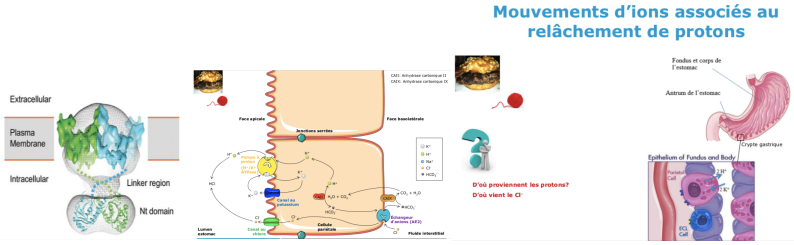


Mouvements d'ions associés au relâchement de protons

3.b.3.b.2.b Échangeur chlorure-bicarbonate (échangeur d'anions AE2)

Un transporteur impliqué dans l'acidification du lumen gastrique

L'échangeur chlorure-bicarbonate (échangeur d'anions)

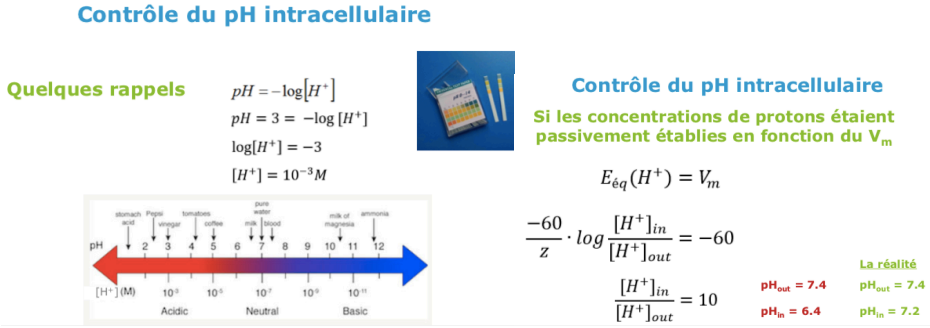


CAII : Anhdrase carbonique II

CAIX : Anhdrase carbonique IX

9. Contrôle du pH intracellulaire

Contrôle du pH intracellulaire



$pH = 3 = -\log[H^+]$ $pH = -\log[H^+]$ $[H^+] = 10^{-3}M$ $\log[H^+] = -3$

Contrôle du pH intracellulaire

Si les concentrations de protons étaient passivement établies en fonction du V_m

La réalité

$pH_{out} = 7.4$ $pH_{out} = 7.4$

$pH_{in} = 6.4$ $pH_{in} = 7.2$

Si les concentrations de bicarbonate étaient passivement établies en fonction du V_m

La réalité

$[HCO_3^-]_{out} = 24$ mM $[HCO_3^-]_{out} = 24$ mM

$[HCO_3^-]_{in} = 2.4$ mM $[HCO_3^-]_{in} = 15$ mM

Situation passive théorique

$pH_{in} = 6.4$

$[HCO_3^-]_{in} = 2.4$ mM

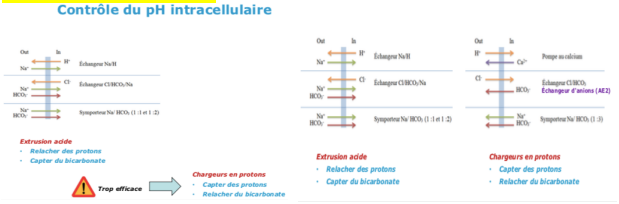
La réalité

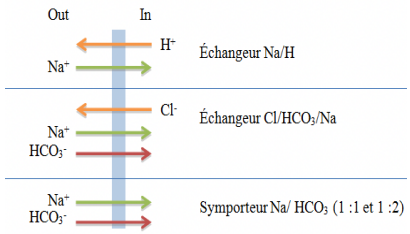
$pH_{in} = 7.2$

$[HCO_3^-]_{in} = 15$ mM

Relacher des protons, capter du bicarbonate (permet de basifié une solution)

Extrusion acide

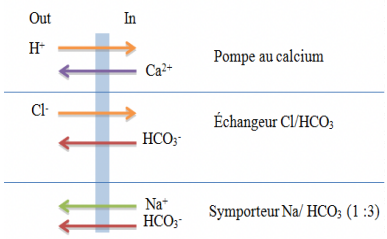




Extrusion acide

- Relacher des protons

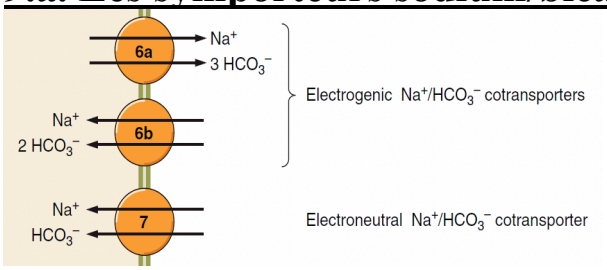
- Capter du bicarbonate



Trop efficace »»»» **Chargeurs en protons** échangeur anions (AE2)

- Capter des protons
- Relacher du bicarbonate

9.a. Les symporteurs sodium/bicarbonate

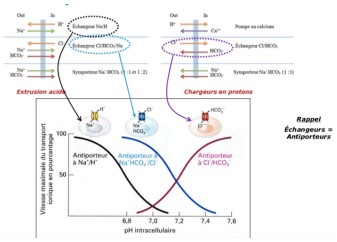


$$E_{éq}(mV) = -\frac{60}{z} \cdot \log \frac{X_2}{X_1}$$

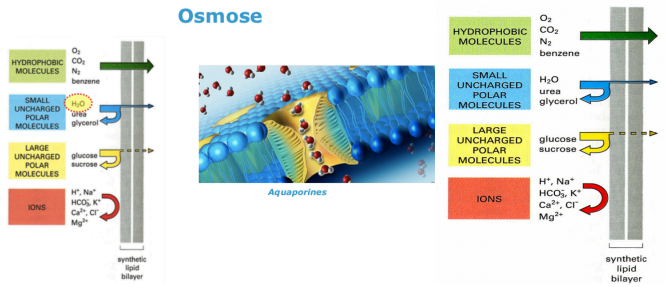
Courant entrant ou courant sortant pour le bicarbonate?

Chez l'homme $[HCO_3^-]_i$ = ??? mM et $[HCO_3^-]_O$ = ??? mM

9.b. Régulation des transporteurs affectant le pH intracellulaire



10. Osmose et contrôle du volume cellulaire



10.a. Osmose

10.a.1. Osmolarité/osmolalité

Osmolarité/osmolalité

Une osmole est une mole de particules effectivement en solution (nombre de particule en solution)

- L'osmolalité est une mesure du nombre d'osmoles de soluté par kilogramme de solvant (unité: Osmoles/kg = Osm) concentration ou rapport de poids
- L'osmolarité : nombre d'osmoles de soluté par litre de solvant concentration ou rapport de poids

• Si le solvant est de l'eau et que les solutions sont peu concentrées, osmolalité = osmolarité

Question

- Une solution de 1 mM glucose
- Une solution de 1 mM NaCl

Contribue à la pression osmotique d'un liquide

Plus **l'osmolarité d'une solution est grande**, plus la $[H_2O]$ est basse

10.a.2. Mouvement d'eau

Mouvement d'eau



osmose inverse

L'eau se déplace selon son gradient de concentration

--->>>>>>> **Pression osmotique** $\Delta P = P_{osmotique} + P_{hydrostatique}$

Pression osmotique

Pourrait être contrecarrée par une pression hydrostatique

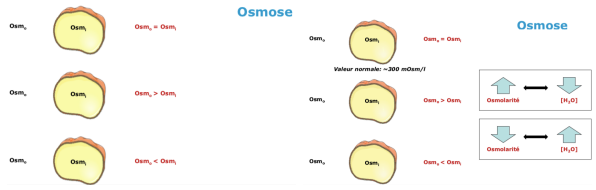
Mais pas de différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule

10.a.3. Osmose

$Osm_o = Osm_i$

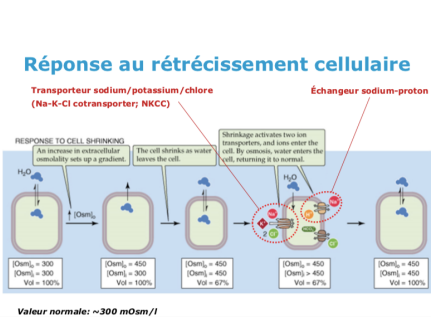
$Osm_o > Osm_i$

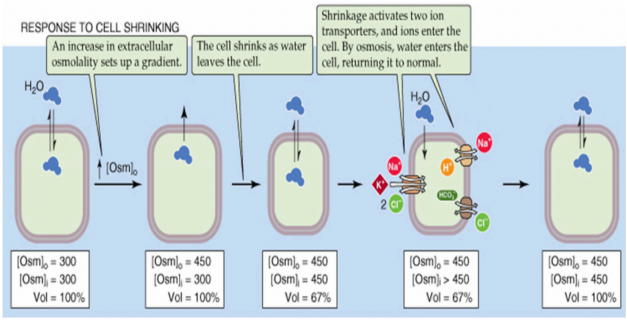
$Osm_o < Osm_i$



10.a.3.a. Réponse au rétrécissement cellulaire

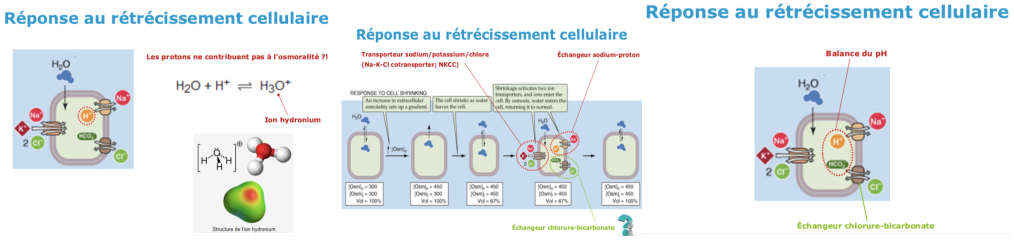
mvt d'eau de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur de la cellule





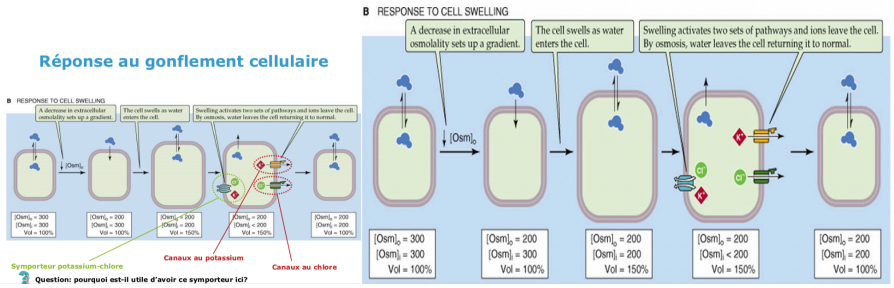
pouvoir récupérer de l'eau la cellule va : diminution la concentration d'eau en rapport a l'extérieur de cellule, de manière faire mvt d'eau de l'extérieur vers l'intérieur
Action de la cellule : de se charger en soluté, entre des ions au maximum dans son cytosol-utilisation de plusieurs transporteurs

- Transporteur sodium/potassium/chlore : (Na-K-Cl cotransporter ; NKCC)
- Échangeur sodium-proton
- Échangeur chlorure-bicarbonate (maintient du PH)



10.a.3.b. Réponse au gonflement cellulaire

mvt d'eau de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur de la cellule



pouvoir éliminer de l'eau de la cellule : augmentation la concentration d'eau en rapport a l'intérieur de cellule, de manière faire mvt d'eau de l'intérieur vers l'extérieur
Action de la cellule : de se faire sortir des solutés

- Canaux au potassium
- Canaux au chlore (changement du potentiel a l'équilibre du chlore)
- Symporteur potassium-chlore

10.a.3.c. Réponse à long terme à l'hyper-osmolalité

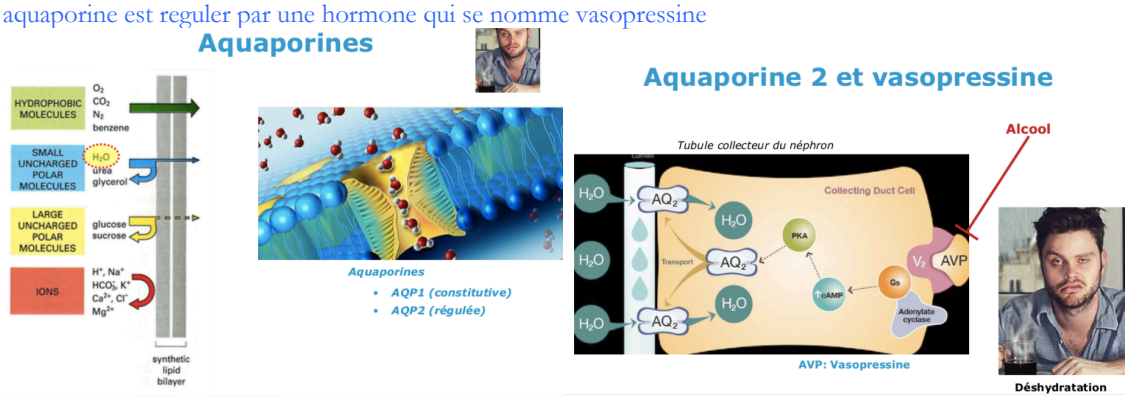
$Osm_o > Osm_i$ 

- Augmenter Osm_i
  - Synthèse d'osmolytes (taurine, bétaïne, dérivés alcools de sucre comme le sorbitol et l'inositol) production de molécule par la cellule pour chargé son cytosol
- Le sorbitol est produit par l'aldose réductase à partir de glucose
  - Le rétrécissement cellulaire est un puissant stimulus d'activation de l'aldose réductase

11. Mouvement d'eau dans les tissus

11.a. Aquaporines

aquaporine est reguler par une hormone qui se nomme vasopressine



Aquaporines

- AQP1 (constitutive)
- AQP2 (régulée)

11.b. Aquaporine 2 et vasopressine

AVP: Vasopressine
Déshydratation

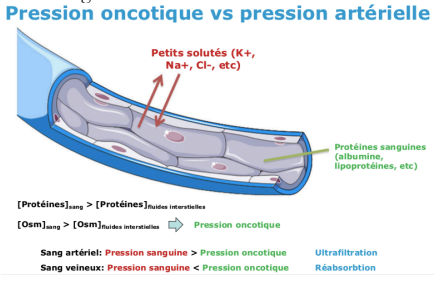
12. Mouvements d'eau dans les tissus

12.a. Pression oncotique vs pression artérielle

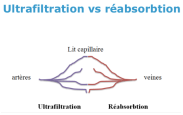
Petits solutés (K+, Na+, Cl-, etc)
Protéines sanguines (albumine, lipoprotéines, etc)

$[Protéines]_{sang} > [Protéines]_{fluides\ interstitielles}$

$[Osm]_{sang} > [Osm]_{fluides\ interstitielles}$ ---» Pression oncotique



12.a.1. Ultrafiltration vs Réabsorbtion



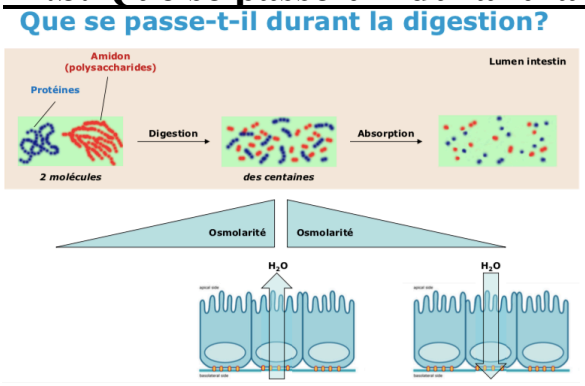
Ultrafiltration

Sang artériel: Pression sanguine > Pression oncotique

Réabsorbtion :

Sang veineux: Pression sanguine < Pression oncotique

12.b. Que se passe-t-il durant la digestion?



Excitabilité électrique

Développement (physiologie générale) 2 semestre - Hiver 2021-2022 Anita Lüthi

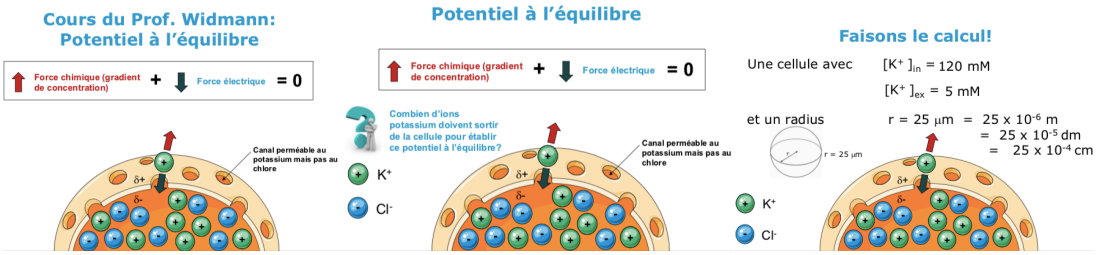
Excitabilité électrique : PHYSIOLOGIE GENERALE

1. Récapitulatif : Mouvements d'ions au travers des membranes cellulaires

1.a. Potentiel à l'équilibre

Cours du Prof. Widmann: **Potentiel à l'équilibre**

(aug) Force chimique (gradient de concentration) + (dimin) Force électrique = 0



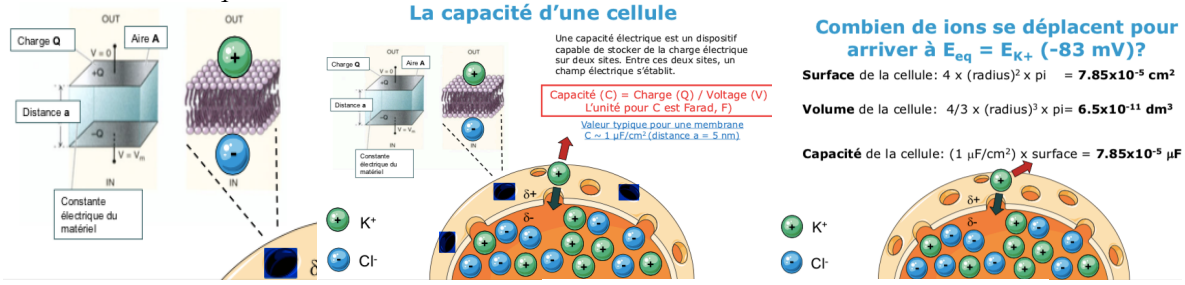
1.b. La capacité d'une cellule

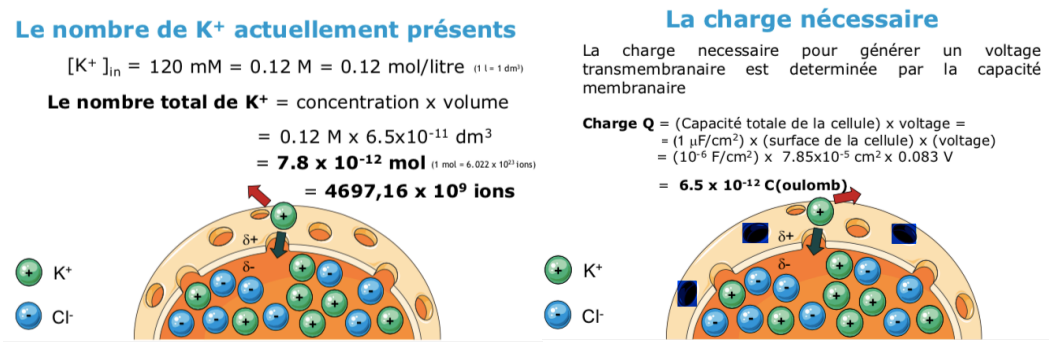
La capacité d'une cellule

Une capacité électrique est un dispositif capable de stocker de la charge électrique sur deux sites. Entre ces deux sites, un champ électrique s'établit.

Capacité (C) = Charge (Q) / Voltage (V) L'unité pour C est Farad, F)

Valeur typique pour une membrane C ~ 1 µF/cm^2 (distance a = 5 nm)
Constante électrique du matériel

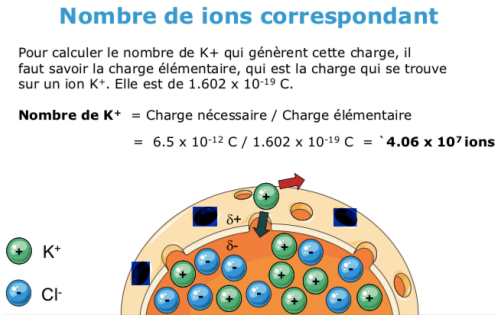




Le nombre de K^+ actuellement présents

La charge nécessaire

La charge necessaire pour générer un voltage transmembranaire est determinée par la capacité membranaire



Nombre de ions correspondant

Pour calculer le nombre de K^+ qui génèrent cette charge, il faut savoir la charge élémentaire, qui est la charge qui se trouve sur un ion K^+ Elle est de 1.602 x 10^{-19} C.

Quelle fraction de ions doit être déplacée?

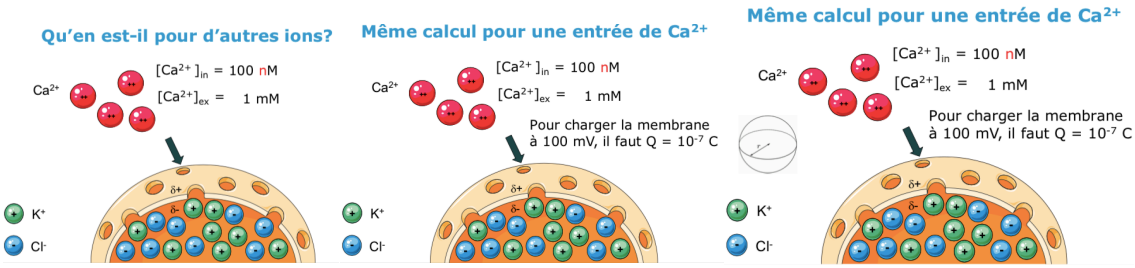
4697,16 x 10^{9} ions Pour charger la membrane, il faut déplacer` 4.06 x 10^{7} ions

A l'intérieur de la cellule, il y a

Donc: seul un sur 115'695 ions K^+ presents dans la cellule doit être déplacé

La concentration intracellulaire $[K^+]_{IN}$ diminuera de ~1.04 □ M, donc de 120 mM à 119, 99986 mM.

Cette une quantité négligeable, et on peut alors dire que l'électroneutralité est préservée. Une séparation de charge n'a lieu que à travers la distance de la membrane.



Même calcul pour une entrée de Ca^{2+}

$[Ca^{2+}]_{IN}$ = 100 nM

$[Ca^{2+}]_{EX}$ = 1 mM

Q = 10^{-7} C correspond to 5.2 x 10^{-13} mol of ions

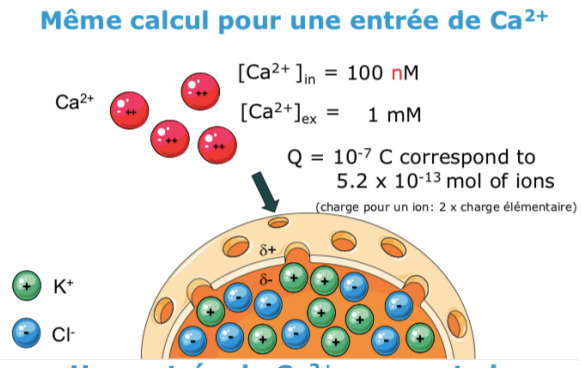
(charge pour un ion: 2 x charge élémentaire)

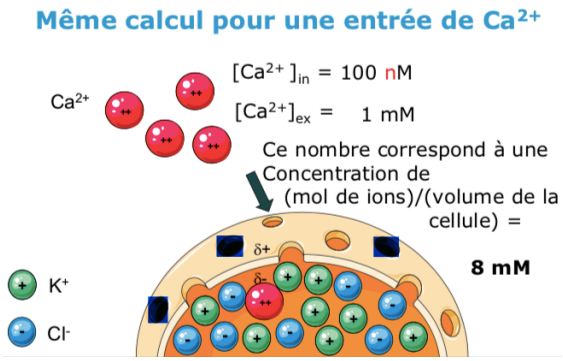
Ce nombre correspond à une Concentration de (mol de ions)/(volume de la cellule) = 8 mM

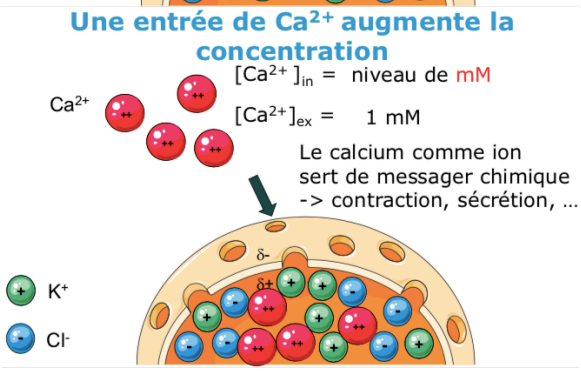
Une entrée de Ca^{2+}augmente la concentration

$[Ca^{2+}]_{IN}$ = niveau de mM

Le calcium comme ion sert de messager chimique -> contraction, sécrétion,





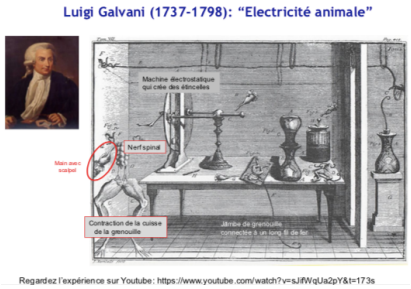


Potentiels d'action : PHYSIOLOGIE GENERALE

Potentiels d'action : PHYSIOLOGIE GENERALE

Introduction

Luigi Galvani (1737-1798): "Electricité animale"



Regardez l'expérience sur Youtube:
https://www.youtube.com/watch?v=sJifWqUa2pY&t=173s https://www.youtube.com/watch?v=G9k8r_1X7o0

Pour commencer, je vous rappelle que l'idée d'une forme d'électricité spécifique aux animaux date de la deuxième moitié du 18ème siècle. A cette époque, le médecin Luigi Galvani réalisait une expérience décisive avec l'espèce animale communément utilisée à cette époque: la grenouille. Une jambe de grenouille se contractait violemment au moment qu'il la touchait avec la pointe de son scalpel. Il eut alors l'idée que le nerf avait été stimulé électriquement par le fer. Pour poursuivre cette idée, il a travaillé avec des machines électrostatiques qui créent des étincelles. Le moment qu'il crée des étincelles, une jambe de grenouille liée à un long fil de fer, servant comme antenne, créait aussi une contraction.

Galvani en concluait qu'il y avait une électricité inhérente à l'animal lui-même. Effectivement, en directement transférant de la charge électrique avec le scalpel au nerf, il y avait une contraction musculaire qui se créait.

1. L'excitabilité électrique

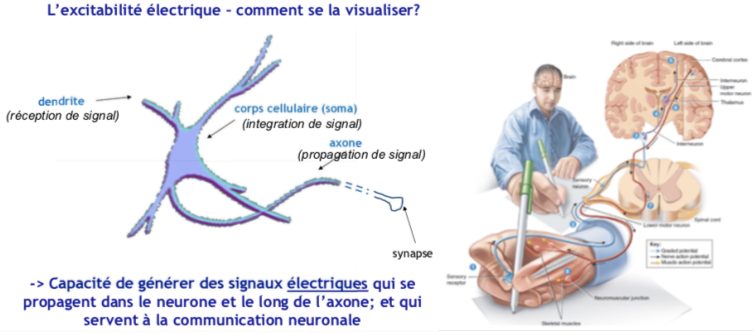
L'**excitabilité électrique**

= cellules dont les membranes sont capables d'**amplifier** et de **propager** des déviations de leur potentiel transmembranaire, et de les transformer en une fonction cellulaire

- Cellules neuronales
- Cellules sensorielles
- Cellules musculaires (cardiaques, squelettiques, lisses)
- Cellules sécrétrices (neuroendocrines, pancréatiques)

Le but de ce cours est de comprendre les bases ioniques de cette électricité animale. Pour ce faire, il faut introduire la définition d'excitabilité électrique. Celle-ci indique qu'une cellule excitable est capable de renforcer (amplifier, propager) un stimulus qui agit sur son potentiel transmembranaire. L'excitabilité se déroule alors au niveau de la membrane, ce qui nécessite une compréhension de comment un potentiel électrique peut se développer à travers la membrane (voir cours du Prof. C. Widmann). Parmi les cellules excitables, on trouve les cellules neuronales, musculaires et sécrétrices.

1.a. L'excitabilité électrique – comment se la visualiser?

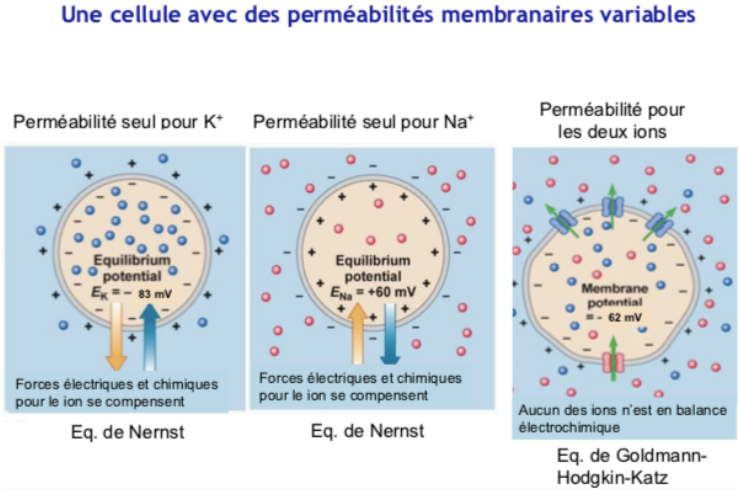


L'excitabilité électrique – comment se la visualiser?

➔ Capacité de générer des signaux électriques qui se propagent dans le neurone et le long de l'axone; et qui servent à la communication neuronale

L'excitabilité électrique – un exemple pour illustration son importance

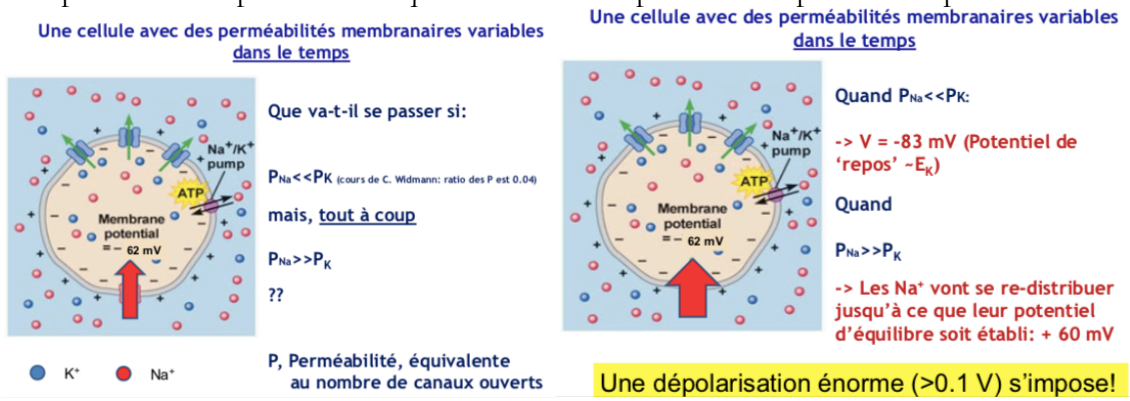
1.a.1.Une cellule avec des perméabilités membranaires variables



Eq. de Nernst
- Perméabilité seul pour K^+
- Perméabilité seul pour Na^+

Eq. de Goldmann- Hodgkin-Katz
- Perméabilité pour les deux ions

Récapitulation des potentiels d'équilibres en cas de perméabilité pour un ou plusieurs ions



1.a.2. Une cellule avec des perméabilités membranaires variables dans le temps

Une cellule avec des perméabilités membranaires variables dans le temps

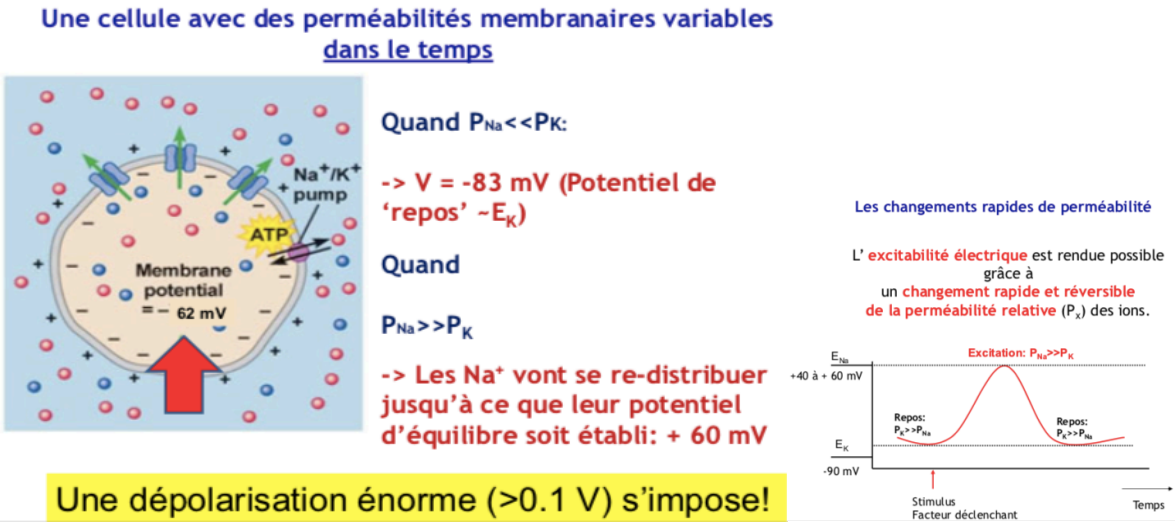
P Na << P K (cours de C. Widmann: ratio des P est 0.04)

mais, tout à coup

P Na >> P K

P, Perméabilité, équivalente au nombre de canaux ouverts

Exemple concret pour le cas que des canaux perméables au Na+ s'ouvrent (ce qui est équivalent à pNa devient grand, même plus grand que pK)

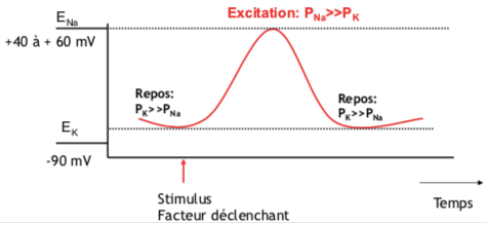


Une cellule avec des perméabilités membranaires variables dans le temps
62 mV
Quand P Na << P K
➔ V = -83 mV (Potentiel de 'repos' ~E_K)

Quand P Na >> P K
Les Na^+ vont se re-distribuer jusqu'à ce que leur potentiel d'équilibre soit établi: + 60 mV

Une dépolarisation énorme (>0.1 V) s'impose

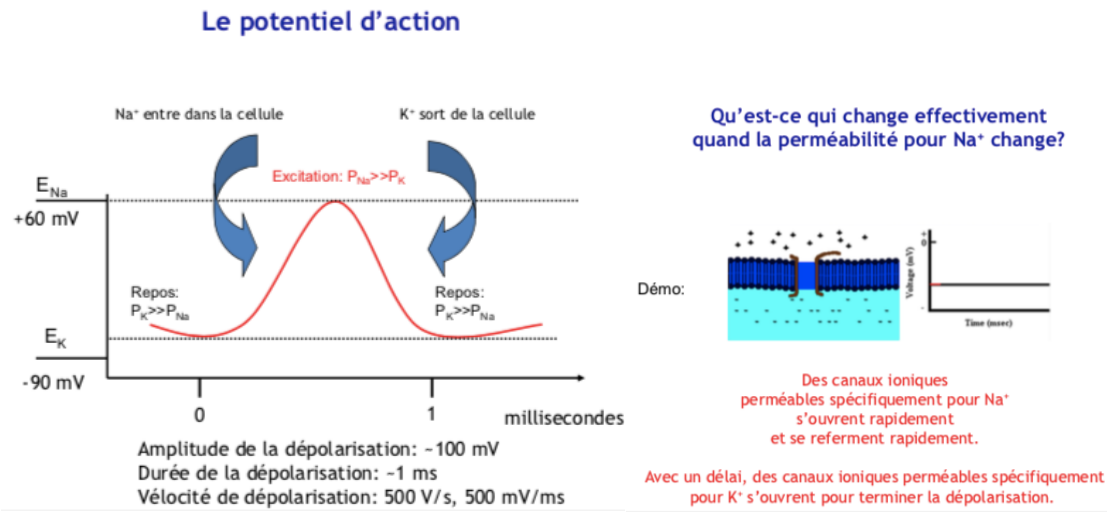
Les changements rapides de perméabilité
L'excitabilité électrique est rendue possible grâce à
un changement rapide et réversible de la perméabilité relative (P_x) des ions



Le même événement décrit dans les deux diapos précédents illustré sur une échelle de temps (arbitraire) et sur une axe verticale indiquant le positionnement de EK et ENa.
Un stimulus (nous verrons plus tard qu'un stimulus peut être de nature sensorielle, synaptique, ou autre) déclenche l'augmentation de la perméabilité pour Na+. Notez comment le potentiel transmembranire (ligne rouche) bouge entre les deux valeurs.

1.b Le potentiel d'action

Le même événement avec des indications quantitatives de temps et de cinétique



1.b.1. change effectivement quand la perméabilité pour Na^+ change?

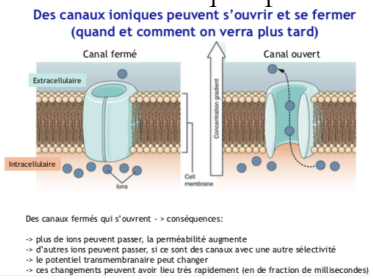
Qu'est-ce qui change effectivement quand la perméabilité pour Na^+ change?

- ➔ Des canaux ioniques perméables spécifiquement pour Na^+ s'ouvrent rapidement et se referment rapidement.
- ➔ Avec un délai, des canaux ioniques perméables spécifiquement pour K^+ s'ouvrent pour terminer la dépolarisation.

L'excitabilité neuronale se base sur l'ouverture rapide de canaux ioniques spécifiquement perméables pour Na+ et, plus tard pour K+.
Attention, ces derniers ne sont pas à confondre avec les canaux K+ toujours ouverts! Sans l'ouverture de canaux K+ supplémentaires, la répolarisation prendrait plus de temps.

1.b.2. Des canaux ioniques peuvent s'ouvrir et se fermer

Des canaux ioniques peuvent s'ouvrir et se fermer (quand et comment on verra plus tard)



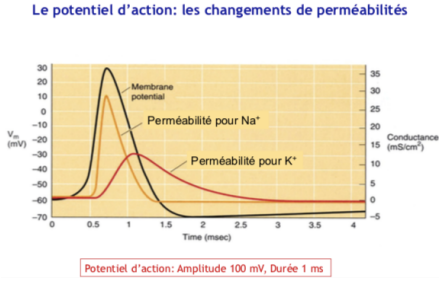
Des canaux fermés qui s'ouvrent
- > conséquences:

-> plus de ions peuvent passer, la perméabilité augmente
-> d'autres ions peuvent passer, si ce sont des canaux avec une autre sélectivité
-> le potentiel transmembranaire peut changer
-> ces changements peuvent avoir lieu très rapidement (en de fraction de millisecondes)

Beaucoup de canaux ioniques ne s'ouvrent que dans certaines conditions.
Par exemple, il y en a qui ont besoin d'un ligand. On en parlera dans le cours B1.4 sur les neurotransmetteurs.
Dans ce cours, la nouveauté est que certains canaux ne s'ouvrent que quand le potentiel transmembranaire prend certaines valeurs.
Ce sont donc des canaux voltage-dépendents. On les connaîtra en détail.
Pour le moment, on réfléchit aux consequences pour le potentiel transmembranaire.

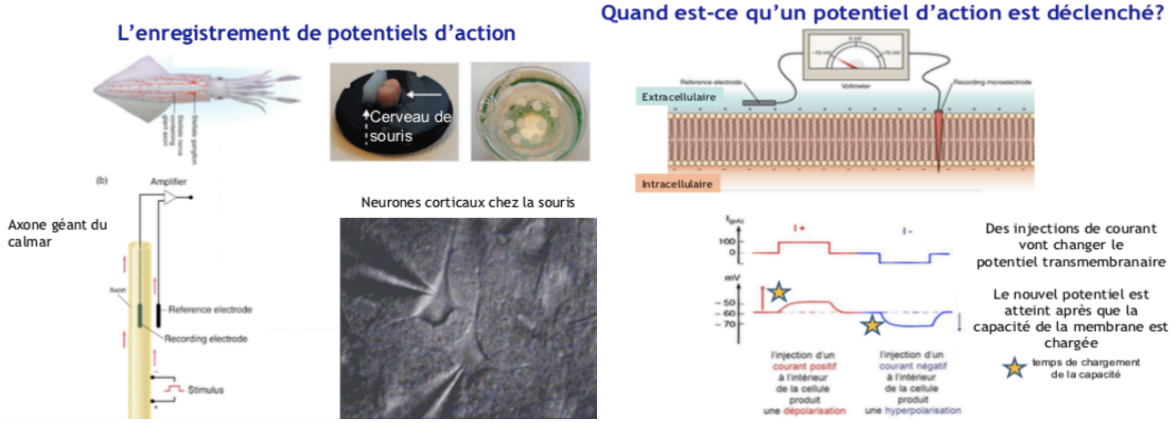
1.b.3. Le potentiel d'action: les changements de perméabilités

Potentiel d'action: Amplitude 100 mV, Durée 1 ms



Les événements décrits correspondent à la génèse d'un potentiel d'action. Ce schéma montre un vrai potentiel d'action (ligne noire), avec indication quantitative de son amplitude et sa durée, ensemble avec la cinétique de la perméabilité pour Na+ (équivalente à l'ouverture de canaux Na+, ligne jaune) et de la perméabilité pour K+ (équivalente à l'ouverte de canaux K+, ligne rouge). Notez comment cette dernière a un délai comparée à la perméabilité pour Na+. Ceci est crucial est pour l'amplitude du potentiel d'action et pour sa répolarisation.

1.b.4. L'enregistrement de potentiels d'action



Techniques d'enregistrement des signaux électriques génères par une cellule excitable.

Pour enregistrer des potentiels d'action dans un neurone, et pour comprendre les conditions qui mènent à un déclenchement d'un potentiel d'action, il faut créer un accès électrique au cytosol sans détruire la membrane. Aujourd'hui il existe des électrodes et des amplificateurs électriques qui permettent de suivre très précisément l'activité électrique d'un neurone «on-line» dans le temps. En plus, on peut modifier le potentiel transmembranaire à travers cette électrode en injectant des courants I+, I-.

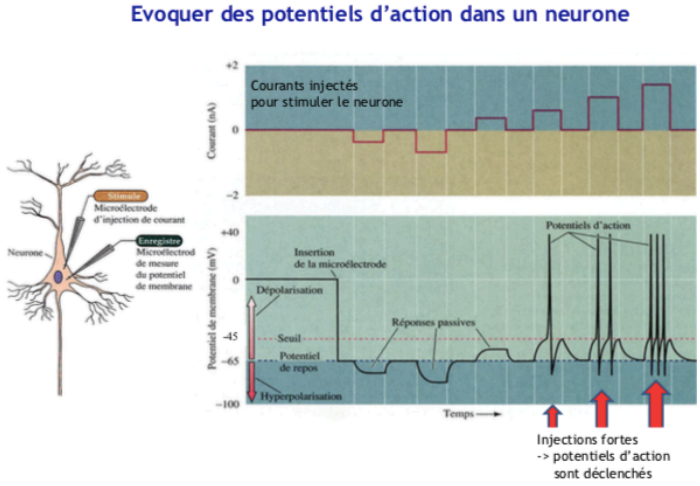
1.b.5. Quand est-ce qu'un potentiel d'action est déclenché?

Quand est-ce qu'un potentiel d'action est déclenché?

- ➔ Des injections de courant vont changer le potentiel transmembranaire
- ➔ Le nouvel potentiel est atteint après que la capacité de la membrane est chargée

temps de chargement de la capacité

1.b.6.Evoquer des potentiels d'action dans un neurone



Injections fortes -> potentiels d'action sont déclenchés

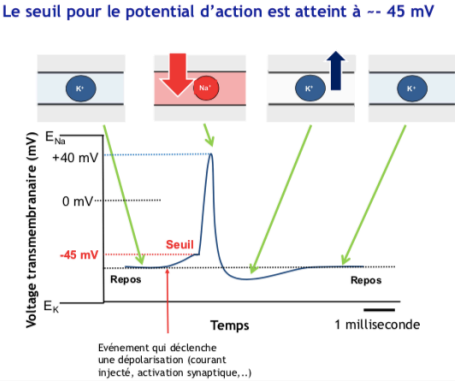
Grâce à ces techniques, les conditions pour déclencher des potentiels d'action peuvent être ciblées.
On constate que le potentiel transmembranaire doit atteindre un seuil pour que des potentiels d'action apparaissent.
Ce seuil correspond à un potentiel transmembranaire d'environ -45 mV. Sous ce seuil, des modifications de potentiel transmembranaire créent que des réponses «passives», c'est-à- dire, la cellule se comporte comme un circuit électrique contenant seulement une capacité et une résistance.
Chez une cellule excitabile, ce sont des stimuli natureés (p.e.x lumière, toucher, courant, ..) qui peuvent déclencher des potentiels d'action. Mais ceux-ci doivent être assez grands pour que le seuil soit atteint

-> des potentiels d'action sont générés pour des stimulis "importants"
-> des stimuli plus intenses génèrent plusieurs potentiels d'action

Plus tard, nous verrons aussi que ce sont des neurotransmetteurs qui peuvent mener à des potentiels d'action dans des circuits neuronaux.

1.b.7. Le seuil pour le potential d'action est atteint à ~- 45 mV

Le seuil pour le potential d'action est atteint à ~- 45 mV

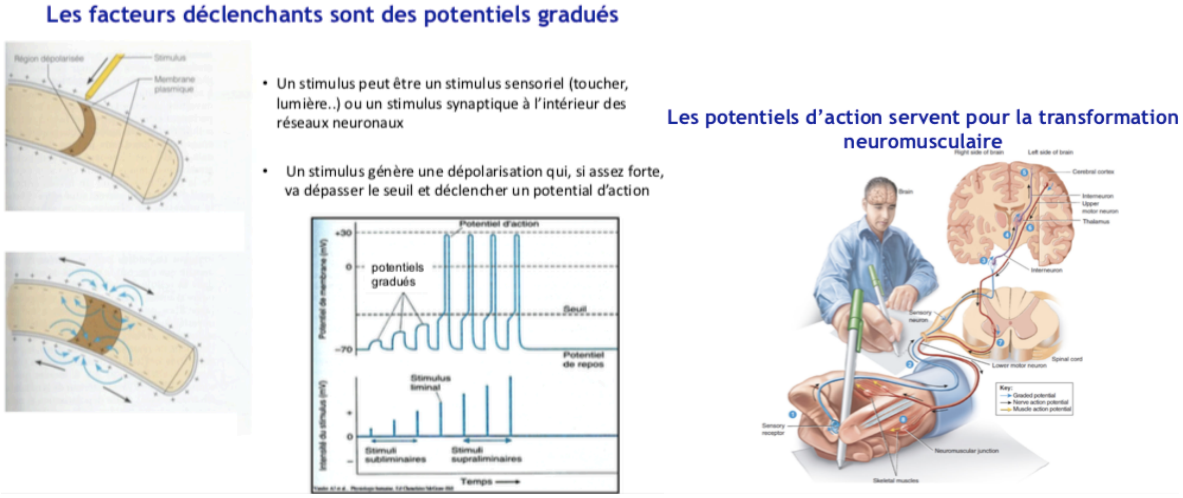


Evénement qui déclenche une dépolarisation (courant injecté, activation synaptique,..)

Diapo mettant ensemble la trajectoire d'un potentiel d'action, le seuil, et les événements ioniques qui le soutiennent.

1.b.8. Les facteurs déclenchants sont des potentiels gradués

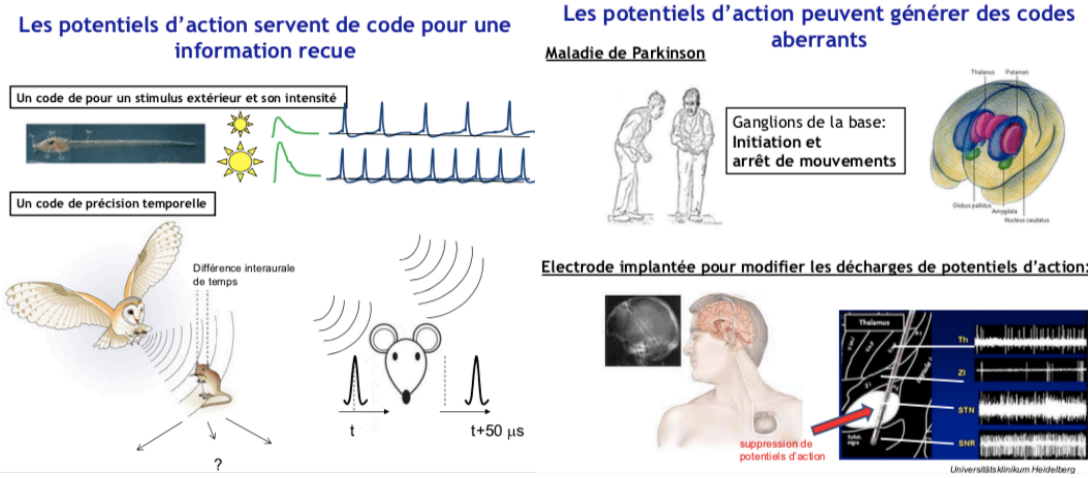
• Un stimulus peut être un stimulus sensoriel (toucher, lumière..) ou un stimulus synaptique à l'intérieur des réseaux neuronaux
• Un stimulus génère une dépolarisation qui, si assez forte, va dépasser le seuil et déclencher un potential d'action



1.b.9. Les potentiels d'action servent pour la transformation neuromusculaire

Un code de pour un stimulus extérieur et son intensité

Un code de précision temporelle



1.b.10. Les potentiels d'action peuvent générer des codes aberrants

Maladie de Parkinson

Ganglions de la base:

Initiation et arrêt de mouvements

Electrode implantée pour modifier les décharges de potentiels d'action:

Pour certaines maladies, tel que la maladie de Parkinson, on sait aujourd'hui que certains groups de neurones génèrent des codes aberrants. Ces codes aberrants font que l'initiation de

mouvements est supprimé. En implantant des électrodes dans ces groups affligés, on essaie de réctifier ces codes.

1.b.11. Les potentiels d'action dans de différentes cellules excitables

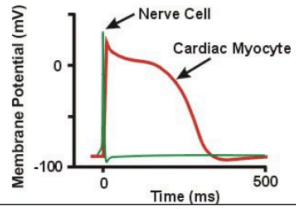
Neurone: un potentiel d'action sert comme unité d'information

-> durée courte (1 ms), précise

Myocyte cardiaque: un potentiel d'action sert à déclencher la contraction musculaire

-> durée longue (200-400 ms), entrée de Ca^{2+} pour activer la contraction

Les potentiels d'action dans de différentes cellules excitables



Neurone: un potentiel d'action sert comme unité d'information
-> durée courte (1 ms), précise
Myocyte cardiaque: un potentiel d'action sert à déclencher la contraction musculaire
-> durée longue (200-400 ms), entrée de Ca^{2+} pour activer la contraction

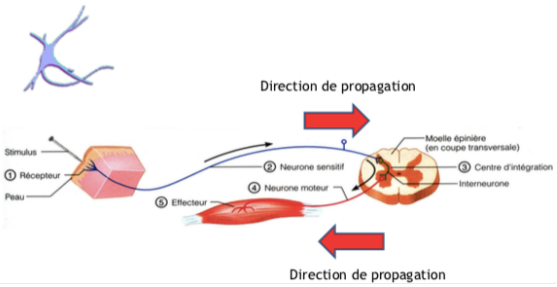
Comparaison de potentiels d'action entre un neurone ou un myocyte cardiaque.

1.b.12. Propagation du potentiel d'action

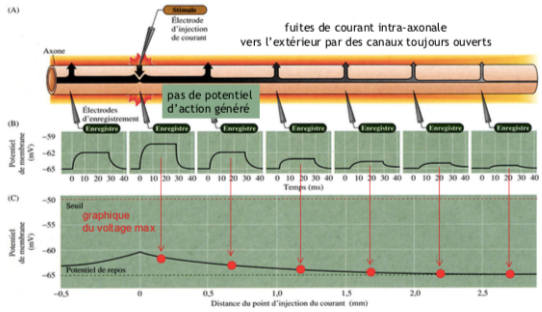
Direction de propagation

Jusqu'à maintenant, nous avons étudié le potentiel d'action comme phénomène momentané. N'oublions pas que les neurones ont des axones, des fois de très longs axons, avec lesquels ils établissent des contacts synaptiques avec des structures éloignées.
Example: clou qui pique la peau, neurone nocicépteur qui doit contacter les neurones moteurs dans la moelle épinière pour lancer la contraction de muscle pour retirer la partie du corps touché par le clou.
Un potentiel d'action généré au niveau de la peau doit donc propager le long de l'axone. Cette propagation doit en plus être directionnelle.

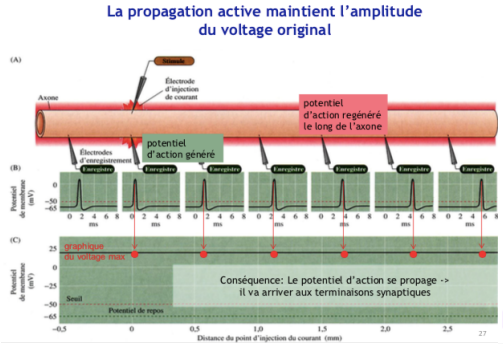
Propagation du potentiel d'action

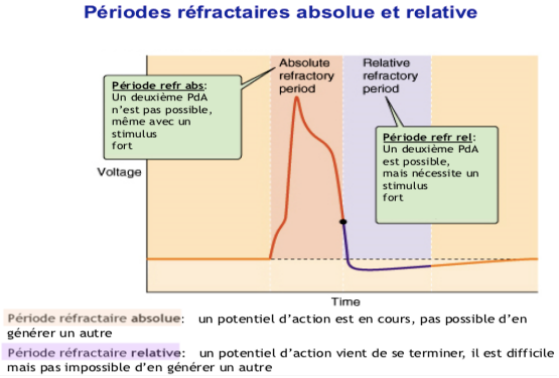


La propagation passive d'un changement de potentiel transmembranaire le long d'un câble



Conséquence: La dépolarisation déclenchée au point d'injection s'affaiblit vu que la membrane laisse fuir le courant injecté. Les potentiels gradués ne se propagent pas loin.





1.b.12.a. La propagation passive

La propagation passive d'un changement de potentiel transmembranaire le long d'un câble

Conséquence:
La dépolarisation déclenchée au point d'injection s'affaiblit vu que la membrane laisse fuir le courant injecté. Les potentiels gradués ne se propagent pas loin.

La propagation d'un stimulus généré à un point dans l'axone peut se faire de façon passive: la dépolarisation générée localement se propage en chargeant la capacité des bouts de membrane adjacents. Cette forme de propagation va avec une perte de signale parce qu'un axone n'est pas assez bien isolé. Le signal se perd et n'atteindra pas le but.

1.b.12.b. La propagation active

La propagation active maintient l'amplitude du voltage original
potentiel d'action regénéré le long de l'axone

Conséquence:
Le potentiel d'action se propage -> il va arriver aux terminaisons synaptiques

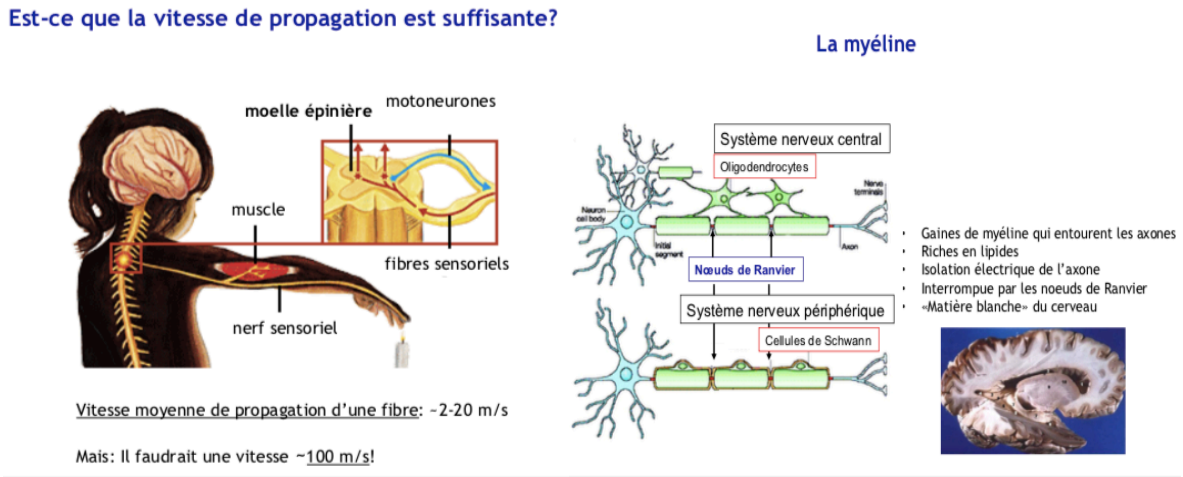
Si à chaque endroit de l'axone des canaux sodiques sont présents, un potentiel d'action peut alors de propager parce qu'il est régénéré à chaque endroit de l'axone.

1.b.13. Périodes réfractaires absolue et relative

Période
- réfractaire **absolue** : un potentiel d'action est en cours, pas possible d'en générer un autre
  - **Période refr abs**: Un deuxième PdA n'est pas possible, même avec un stimulus fort
- réfractaire **relative**: mais pas impossible d'en générer un autre
  - **Période refr rel**: Un deuxième PdA est possible, mais nécessite un stimulus fort

1.b.14. Est-ce que la vitesse de propagation est suffisante?

Vitesse moyenne de propagation d'une fibre: ~2-20 m/s
Mais: Il faudrait une vitesse ~100 m/s!



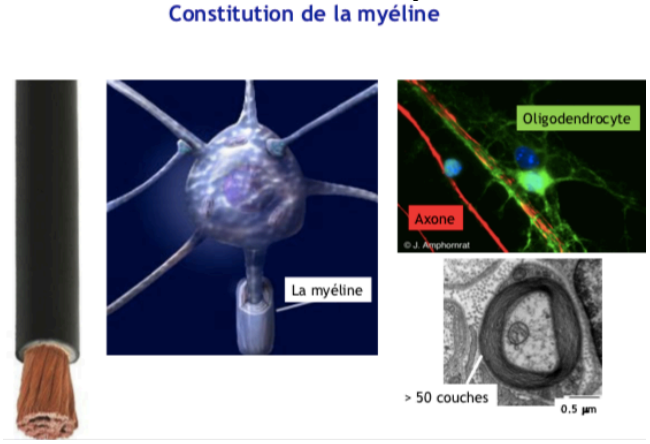
1.c. La myéline

Système nerveux central
Oligodendrocytes
Nœuds de Ranvier
Système nerveux périphérique
Cellules de Schwann

myéline : protection pour aider la propagation

- Gaines de myéline qui entourent les axones
- Riches en lipides
- Isolation électrique de l'axone
- Interrompue par les noeuds de Ranvier
- «Matière blanche» du cerveau

1.c.1. Constitution de la myéline



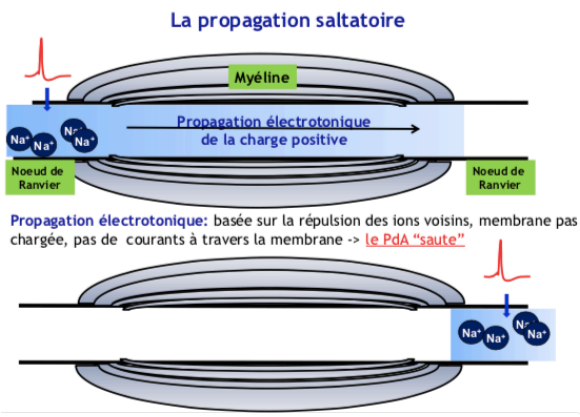
1.c.2. La propagation saltatoire

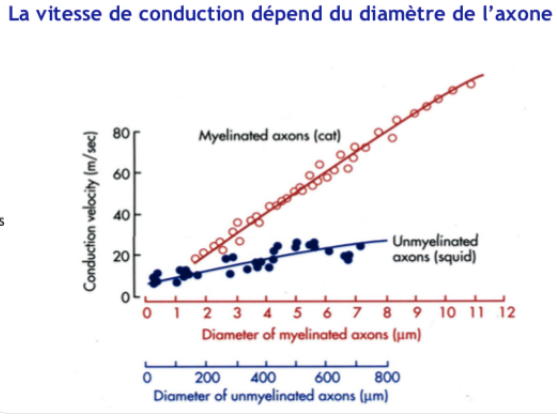
La propagation saltatoire

Propagation électrotonique: basée sur la répulsion des ions voisins, membrane pas chargée, pas de courants à travers la membrane

➔ le PdA "saute"

La myélinisation de l'axone résulte en une isolation totale de longues portions de l'axone.
A ces endroits la fuite de charges à travers la membrane est minimale.
Par conséquence, toute charge qui rentre à un certain endroit sera préservée à l'intérieur de l'axone et se propagera par voie électrotonique (mouvements thermique des charges).
Un potentiel d'action généré à un noeud de Ranvier sera alors regénéré en entièreté au prochain noeud de Ranvier.
En plus, la capacité de la membrane sous la myéline est très petite, il n'y aura donc pas de chargement de capacité, ce qui accélère alors la propagation.
Le potentiel d'action «saute» alors d'un noeud au prochain noeud.





1.c.2.a. La vitesse de conduction dépend du diamètre de l'axone

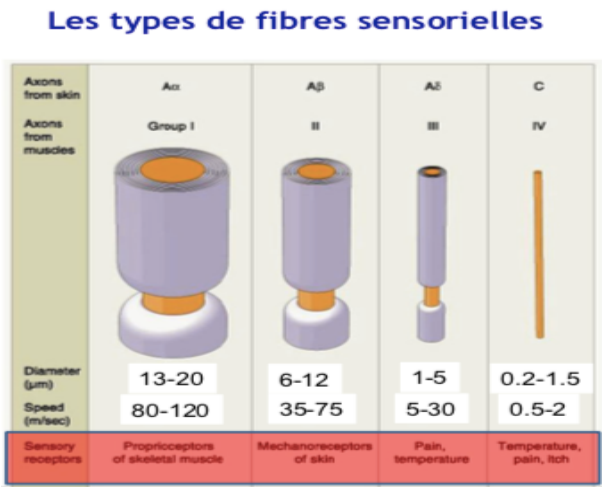
La vitesse de conduction dépend du diamètre de l'axone
Notez bien comment la vélocité de conduction dépend du diamètre de l'axone.
Les axes pour des axones myélinisés vs non-myélinisés sont différents!

La vitesse de conduction = Myélinisation

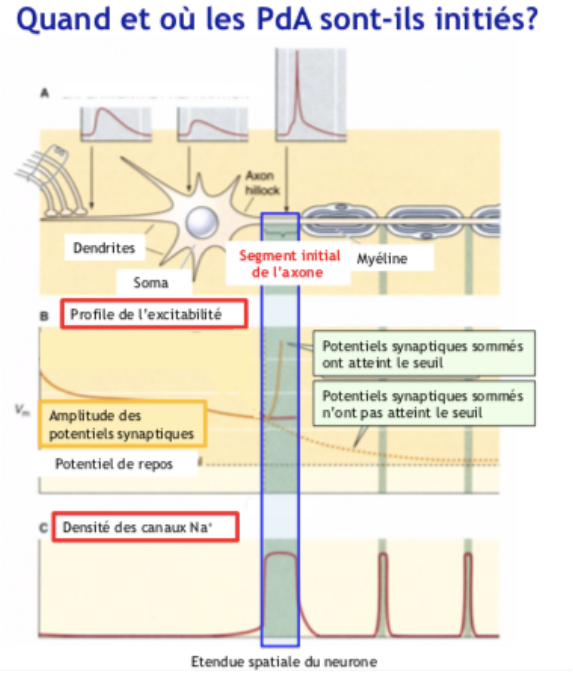
Myélinisation
- **Accélération de la propagation** : de m/s -> dizaines de m/s centaine m/s
- **Economie d'espace** :
  - 30'000 axones myelinisés
  - Axone non-myelinisé

1.c.3. Les types de fibres sensorielles

Sensory receptors	Propricceptors of skeletal muscle	Mechanoreceptors of skin	Pain, temperature	Temperature, pain, itch

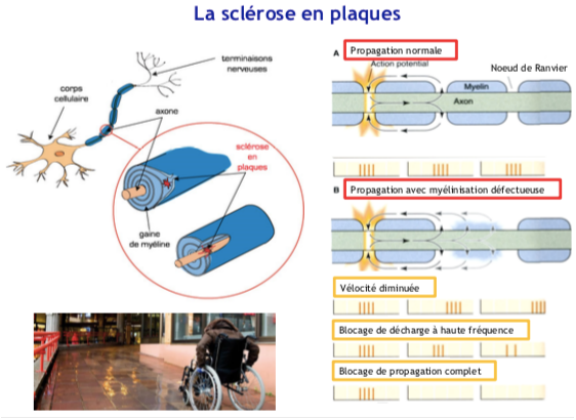


1.c.4. Quand et où les PdA sont-ils initiés?



Profile de l'excitabilité et de la densité des canaux Na le long d'un neurone. Notez que la densité des canaux est très haute au niveau du segment initiale de l'axone ainsi qu'au niveau des noeuds de Ranvier. Elle est quasiment nulle ailleurs. Par conséquence toute signale électrique générée dans les dendrites (les sites de réception de synapses, qui sont des sites où du courant dépolarisant est injecté, voir cours B1.4) se propage passivement vers le soma et donc diminue en amplitude. Si pourtant l'amplitude des signaux synaptiques est assez grande, le seuil pour un potentiel d'action sera encore atteint au niveau du segment initial et un potentiel d'action sera généré (ligne jaune continue). Si l'amplitude est trop faible, le signal se perdra et il n'y aura pas de potentiel d'action (ligne jaune traittillée).

1.d.Pathologie : La sclérose en plaques

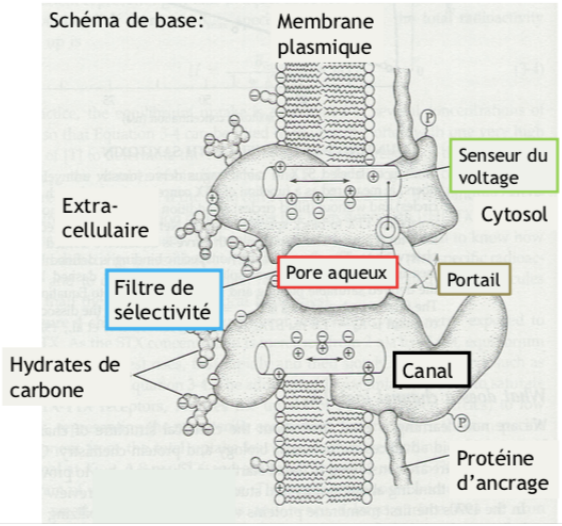


Canaux ioniques : PHYSIOLOGIE GENERALE

Canaux ioniques : PHYSIOLOGIE GENERALE

1. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendent

Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendent



Eléments nécessaires pour le fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendent

1.a. Défi de construire un canal ionique

Défi de construire un canal ionique

Filtre de sélectivité: K^+ 2.4 Å; Na^+: 2.8 Å, radius en état solvaté très similaire!

Pore aqueux: conductivité doit être haute ~ vélocité de diffusion dans l'eau

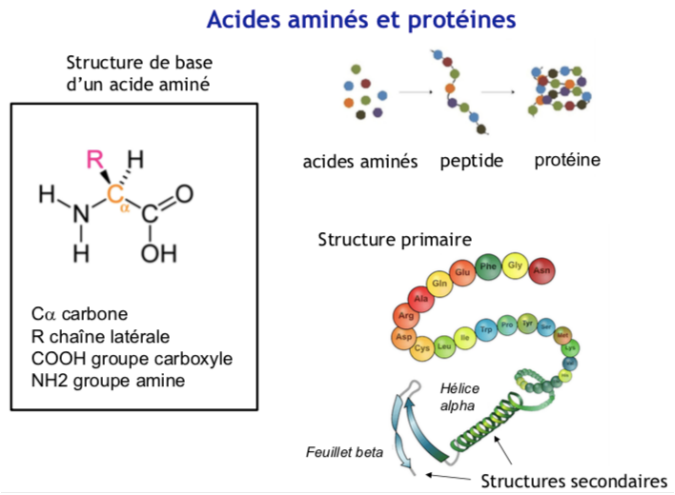
- 1-1000 millions d'ions par seconde
  - Pour comparaison avec les enzymes les plus rapides :
  - Na^+/K^+-ATPase: 500 molécules ATP /s
  - Carbonic anhydrase: 2000 CO_2/s
  - Transporteur pour glutamate: 1000 molécules de glutamate/s

Senseur du voltage: rendre la protéine sensible au potentiel transmembranaire?

Portail: Ouverture, fermeture rapide, doivent s'enchaîner de façon précise

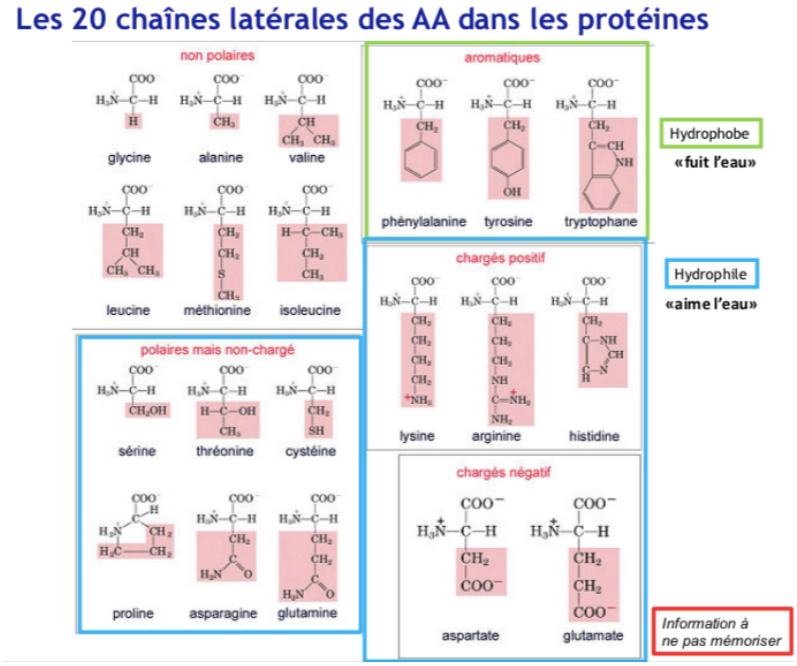
1.c. Acides aminés et protéines

Structure de base d'un acide aminé

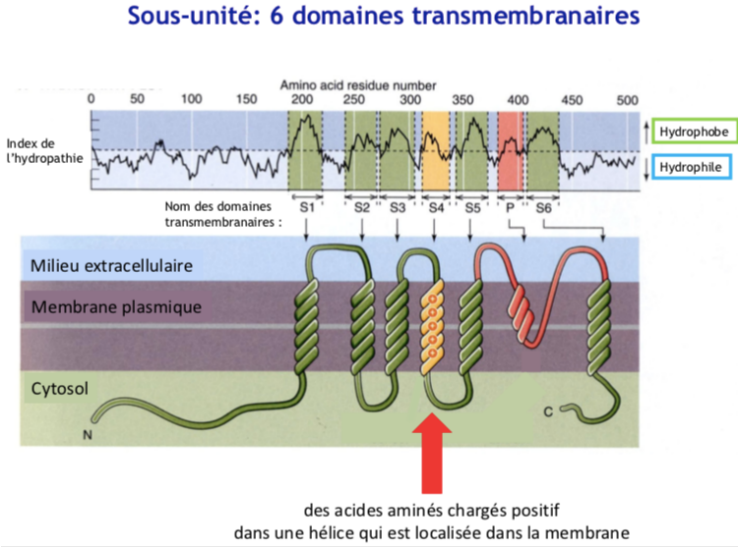


Petite récapitulation Composition de protéines par les acides aminés, structures primaires et secondaires

1.c.1. Les 20 chaînes latérales des AA dans les protéines



1.c.2. Sous-unité: 6 domaines transmembranaires



des acides aminés chargés positif dans une hélice qui est localisée dans la membrane

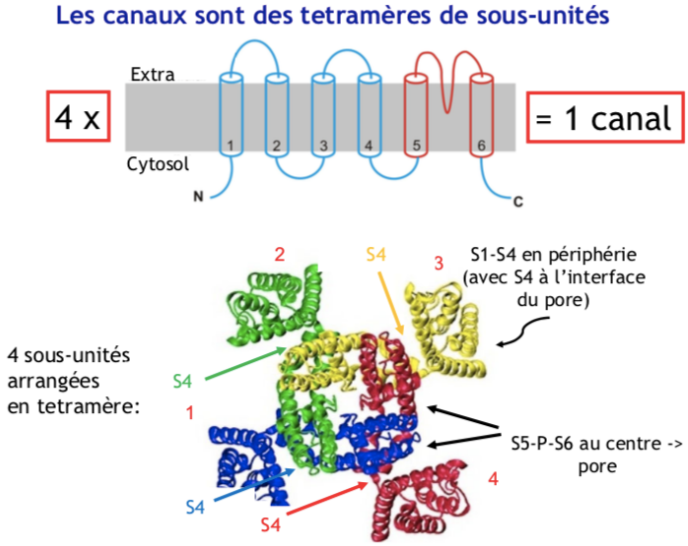
Voici la structure secondaire d'une sous-unité d'un canal ionique voltage-dépendent.

Notez qu'il a six domaines transmembranaires, avec les terminaisons N et C se trouvant dans le cytosol. IL y a encore le domaine P qui s'étend partiellement dans la membrane depuis

le milieu extracellulaire.

Tous les domaines transmembranaires sont plutôt hydrophobes, les domaines non-membranaires sont plutôt hydrophiles.
Les domaines S4 et le domaine P sont les moins hydrophobes ou ont des portions hydrophiles. S4 contient en effet une série d'acide aminés chargés positifs dans sa structure primaire. Pourtant, ce domaine s'étend à travers la membrane. Ceci semble inconsistent avec l'hydrophobicité de l'intérieur de la membrane.

1.c.3. Les canaux sont des tetramères de sous-unités



Quel est donc l'arrangement des six domaines d'une sous-unité du canal, surtout en ce qui concerne S4 et P?

Pour former un canal, il faut 4 sous-unités qui s'arrangement en un tetramère.

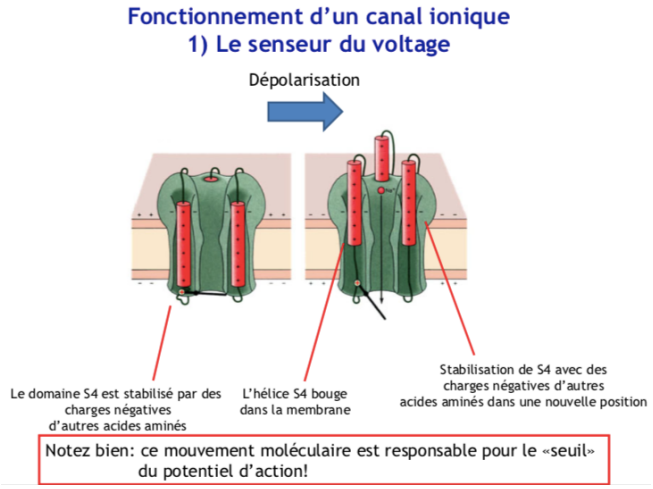
Le pore est fait au centre où un mini-milieu aqueux est généré. Ainsi, le domaine P est placé dans une zone hydrophile

Le domaine S4 est placé à l'interface entre périphérie est pore. Ainsi, les charges positifs sont protégés du milieu hydrophobe. En plus, quand S4 bouge il «tire» S5 et ainsi le pore va s'ouvrir.

1.d. Fonctionnement d'un canal ionique

- Le senseur du voltage
- La sélectivité
- L'ouverture du pore

1.d.1. Le senseur du voltage



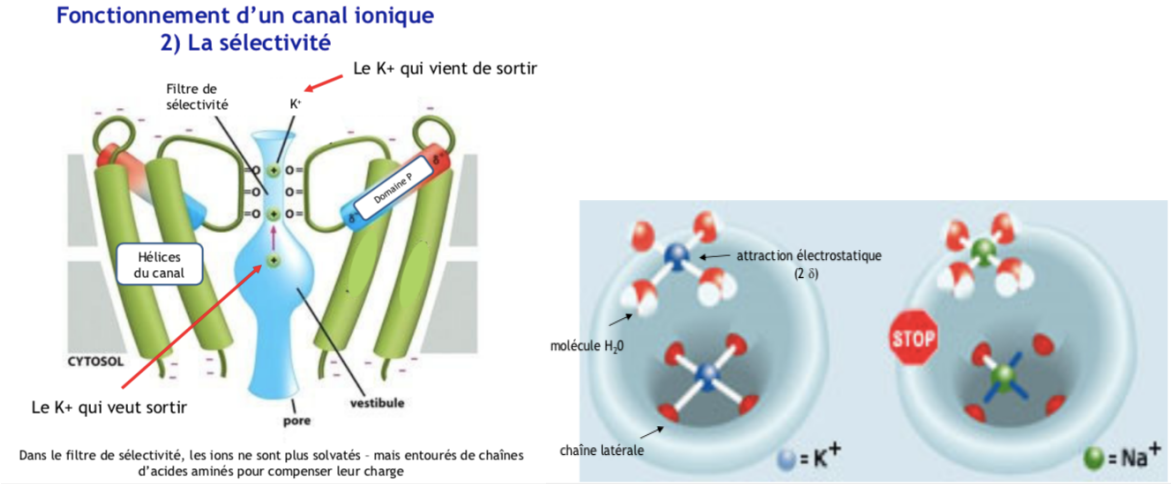
Le domaine S4 prend la fonction du senseur de voltage. Ce diapo illustre le mouvement du S4 avec une dépolarisation. Ici, seuls les domaines S4 sont spécifiquement illustrés, le reste du canal est schématisé par une masse verte. Une sous-unité est «enlevée» pour qu'on puisse voir le pore.

Le <u>senseur du voltage : Dépolarisation</u>

- Le domaine S4 est stabilisé par des charges négatives
- L'hélice S4 bouge dans la membrane
- Stabilisation de S4 avec des charges négatives d'autres acides aminés dans une nouvelle position
- d'autres acides aminés

Notez bien: ce mouvement moléculaire est responsable pour le «seuil» du potentiel d'action!

1.d.2. La sélectivité



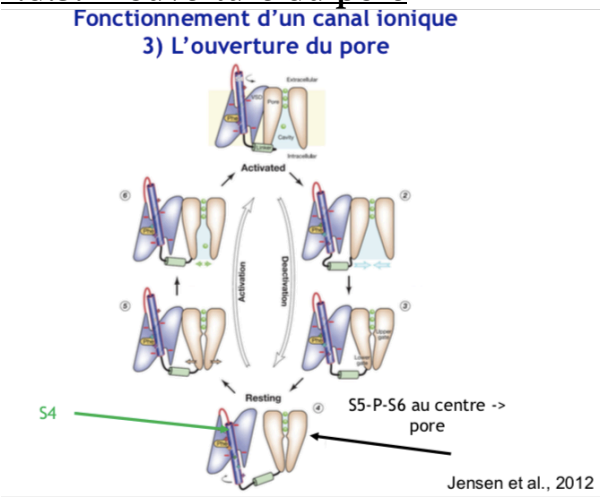
Le filtre de sélectivité est fait par le domaine P. Il contient des acides aminés positionnés exactement le long du filtre qui peuvent compenser avec leurs chaînes la charge du ion. Dans le filtre de sélectivité, les ions ne sont plus solvatés mais intéragissent avec ces chaînes. Le procéssus de perméation à travers le filtre nécessite donc une dé-solvatation, passage, et puis la ré-solvatation. Le passage est seulement possible pour les ions de qui la taille conforme exactement au lieu du passage le long des acides aminés.

Dans le filtre de sélectivité, les ions ne sont plus solvatés – mais entourés de chaînes d'acides aminés pour compenser leur charge

La taille de ce pore permet le passage de K^+ mais pas de Na^+ :

- Pour K^+ , l'énergie de solvatation est complètement compensée
- Pour Na^+, l'énergie de solvatation est moins bien compensée, il ne va pas passer à travers le canal

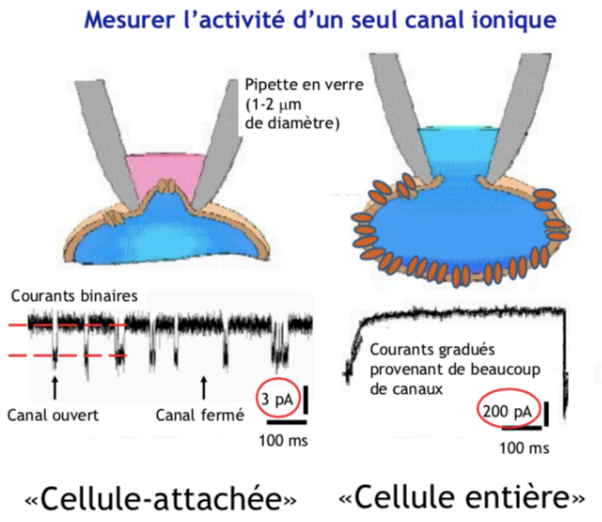
1.d.3. L'ouverture du pore



Comment le mouvement de S4 mène-t-il à l'ouverture du pore? Comme visualize ici, le canal fermé ("Resting") montré en-bas ouvre son pore lorsque S4 bouge vers la partie extracellulaire est ainsi tire sur la region cytosolique de la protéine qui se trouve entre S4 et S5. Le canal est ainsi "active" (=ouvert). Le movement oppose mène à la désactivation (attention ne pas confondre avec l'inactivation par le mécanisme ball-and-chain!)

1.d.3.a. Mesurer l'activité d'un seul canal ionique

- «Cellule-attachée»
- «Cellule entière»



Comment étudier le fonctionnement d'un canal ionique? Combien de canaux faut-il pour générer un courant transmembranaire?
Ces questions peuvent être addressées grâce à des techniques d'enregistrement de canaux unitaires.

Une pipette en verre est positionné tel qu'un seul canal est enregistré: configuration «cellule-attaché»
Une pipette en verre est positionné tel que la plupart des canaux d'une cellule sont enregistrés: Configuration «cellule entière»
A noter les différents types de signaux détectés!

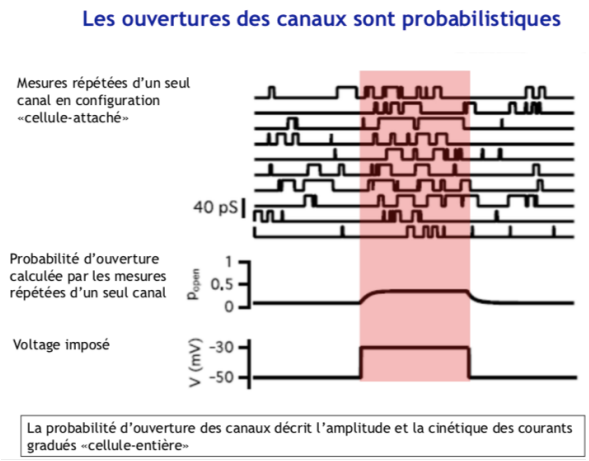
1.d.3.a.1 Les ouvertures des canaux sont probabilistiques

- Mesures répétées d'un seul canal en configuration «cellule-attaché

Probabilité d'ouverture calculée par les mesures répétées d'un seul canal

Voltage imposé

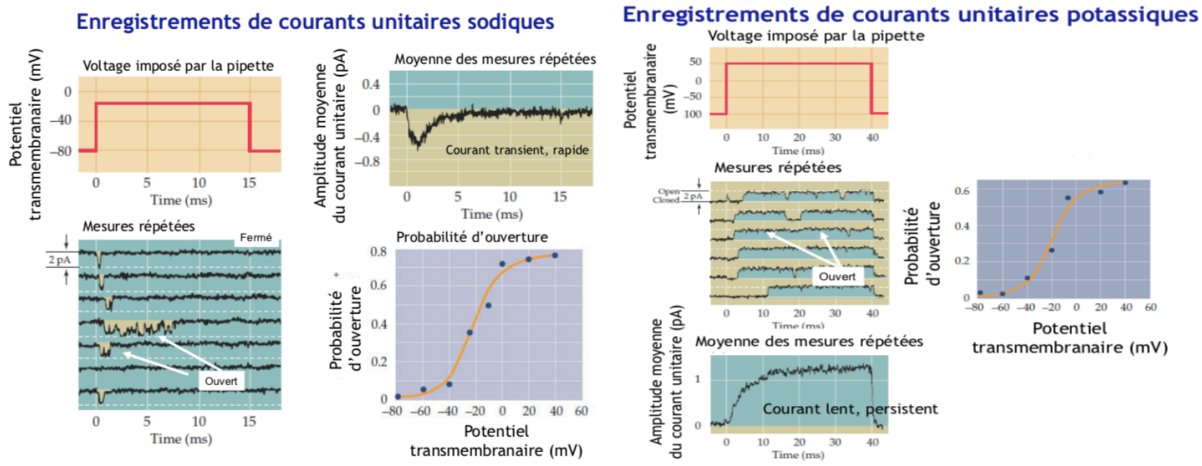
- La probabilité d'ouverture des canaux décrit l'amplitude et la cinétique des courants gradués «cellule-entière»



Ici est présentée une expérience en configuration cellule-attachée. L'expérience consiste en un protocôle qui dépolarise la membrane de -50 à -30 mV (Voltage imposé, voir en-bas) pour quelques centaines de millisecondes.
Cette dépolarisation est répétée 10 fois. A chaque fois, les ouvertures du canal sont mesurées (dix traces en-haut). A noter:

1) Le canal s'ouvre et se ferme toujours, à -50 mV et à -30 mV, apparemment de façon irrégulière, impréditible.
2) A chaque fois que le voltage à -30 mV est imposé, les ouvertures et les fermetures ont lieu à un autre moment.
3) Pourtant, il est clair que à -30 mV, les ouvertures deviennent plus fréquentes

Nous devons donc décrire le comportement d'un canal en utilisant des mesures de probabilités d'ouverture. A -30 mV, la probabilité d'ouverture est plus haute qu'à -50 mV. L'augmentation de la probabilité prend un petit moment pour atteindre la valeur finale. En tout, le courbe de la probabilité correspond à la cinétique des courants gradués «cellule- entière». Des courants ioniques cellulaires résultent donc d'une ouverture de beaucoup de canaux qui s'ouvrent probabilistiquement.



1.d.3.b. Enregistrements de courants unitaires sodiques

Les canaux sodiques unitaires: probabilité d'ouverture très haute à des voltages dépolarisés, très basse à des voltages hyperpolarisés. Les canaux quand ils sont ouverts génère un courant «négatif» (qui va vers le-bas). Ceci provient du fait que des ions positifs partent du milieux extracellulaire (Cette polarité doit pas vous occuper). La probabilité d'ouverture augmente beaucoup autour du seuil pour des potentiels d'action, comme montré par une courbe qui démontre la probabilité d'ouverture en fonction du potentiel transmembranaire. Les ouvertures sont rapides, mais de courte durée. Ainsi, le courant cellulaire montre une cinétique transiente.

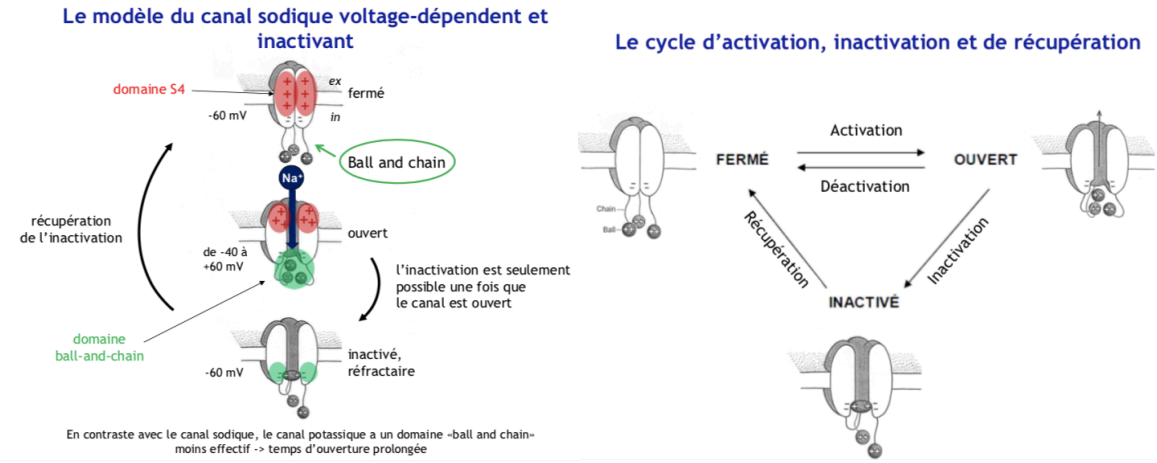
1.d.3.c. Enregistrements de courants unitaires potassiques

Les canaux potassiques unitaires: même dépendance de la probabilité d'ouverture du potentiel transmembranaire que les canaux sodiques.
Mais cinétique très différentes: ouverture lente, mais persistente d'un canal. Ici, les courants sont positifs (vers le-haut) parce que de la charge positive arrive du côté extracellulaire.

2. Le modèle du canal sodique voltage – dépendent et inactivant

En contraste avec le canal sodique, le canal potassique a un domaine «ball and chain» moins effectif -> temps d'ouverture prolongée

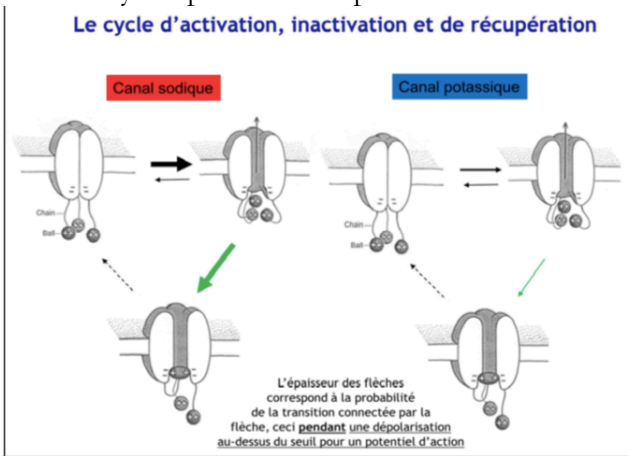
Mécanisme moléculaire de l'activation, de l'inactivation et de la récupération de l'inactivation du canal sodique



2.a. Le cycle d'activation, inactivation et de récupération

Canal sodique
Canal Potassique

Plus généralement, les canaux ioniques voltage-dépendents bougent dans un cycle d'activation, inactivation et récupération.
Ce schéma illustre clairement qu'on canal inactivé n'est pas dans le même état qu'un canal fermé. Un canal inactivé doit d'aboir se récupérer de l'inactivation
pour rentrer dans l'état fermé. Un canal ouvert peut pourtant se déactiver sans s'inactiver.
Revoir les exemples de canaux NaV et KV dans les diapos précédents! Qu'est-ce qu'on peut dire de leurs cycles pendant la dépolarisation?



L'épaisseur des flèches correspond à la probabilité de la transition connectée par la flèche, ceci **pendant** une dépolarisation au-dessus du seuil pour un potentiel d'action

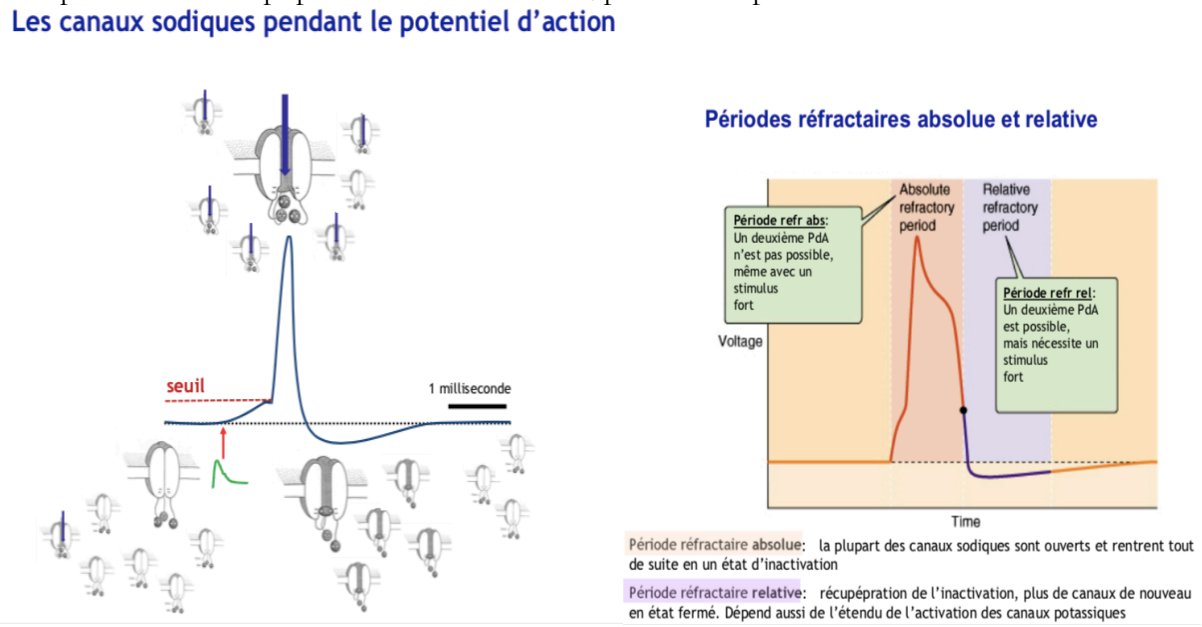
Comparaison qualitative entre les cycles du canal sodique et du canal potassique.

Un canal sodique s'active et s'inactive avec une très haute probabilité pendant une dépolarisation qui dépasse le seuil. Il gènère des courant transitoires.

Un canal potassique s'active et s'inactive lentement. Il génère alors des signaux plus persistents. Raison: Les "balls" ne sont pas attirés aussi fortement que chez les canaux sodiques, ceci ralentit le procéssus d'inactivation (notez la faible fleche verte, comparée à la fleche épaisse verte).

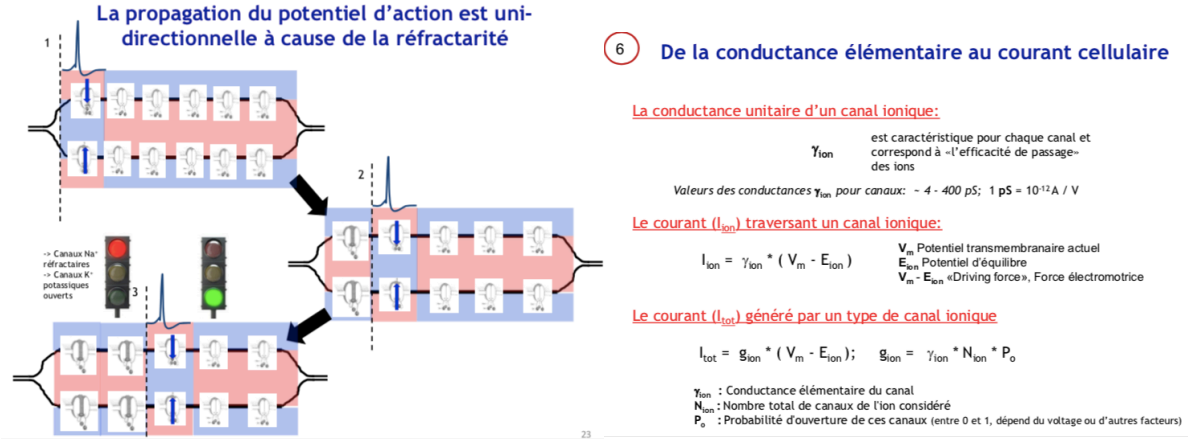
2.b. Les canaux sodiques pendant le potentiel d'action

Comportement de la population des canaux Na_V pendant un potentiel d'action



2.b.1. Périodes réfractaires absolue et relative

2.b.2.La propagation du potentiel d'action est uni- directionnelle à cause de la réfractarité



Prenant en compte le cycle des états des canaux NaV, la raison pour la propagation unidirectionnelle du potentiel d'action devient aussi clair.
Le potentiel d'action ne peut pas se propager par des canaux inactivés, il vau toujours en direction des canaux fermés encore «activables».

2.b.3.De la conductance élémentaire au courant cellulaire

- La *conductance unitaire d'un canal ionique:*
  - est caractéristique pour chaque canal et correspond à «l'efficacité de passage» des ions

γ_{ion} *Valeurs des conductances* γ_{ion} *pour canaux: ~ 4 - 400 pS;* 1 **pS** = 10^{-12} A / V

- Le *courant (I_{ion}) traversant un canal ionique*:
  - $\mathbf{V_m}$ Potentiel transmembranaire actuel
  - $\mathbf{E_{ion}}$ Potentiel d'équilibre
  - $\mathbf{V_m}$ - $\mathbf{E_{ion}}$ «Driving force», Force électromotrice

    $\mathbf{I_{ion}} = \boldsymbol{\gamma}_{ion} * (\mathbf{V_m} - \mathbf{E_{ion}})$

- Le *courant (I_{tot}) généré par un type de canal ionique*

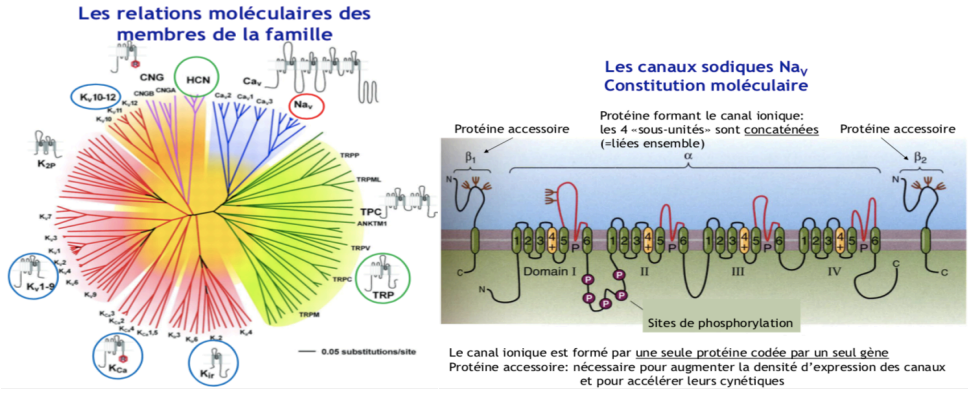
$$I_{tot} = g_{ion} *(V_m - E_{ion}); \qquad g_{ion} = \boldsymbol{\gamma}_{ion} * N_{ion} * P_o$$

$\boldsymbol{\gamma}_{ion}$**:** Conductance élémentaire du canal
$\mathbf{N_{ion}}$ **:** Nombre total de canaux de l'ion considéré
$\mathbf{P_o}$ **:** Probabilité d'ouverture de ces canaux (entre 0 et 1, dépend du voltage ou d'autres facteurs)

Suivant la loi d'Ohm, on attribue à un canal ionique unitaire une conductance élémentaire Gamma-ion. La conductance élémentaire est l'inverse de la résistance et se calcule en Siemens. On peut alors calculer le courant qui se développe à travers un canal selon la loi d'Ohm. Celui-ci dépend toujours de la différence du potentiel actuel de la membrane Vm et du potentiel d'équilibre du ion Eion, la driving force. Pour le courant total à travers une cellule, le même principe s'applique, sauf qu'il faut rajouter la conductance totale de la membrane à un ion. Celle-ci à son tour dépend de la probabilité d'ouverture.

3. Les relations moléculaires des membres de la famille

- K_V 10-12
- K_V 1-9
- K_{CA}
- K_{IR}
- HCN
- Na_V
- TRP



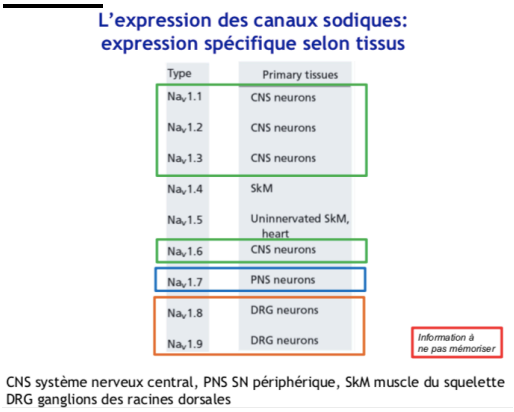
La famille des canaux ioniques voltage-dépendents est une famille de beaucoup de membres qui ont un «design moléculaire» commun: les six domaines transmembranaires, le domaine S4 comme senseur, une spécificité ionique, la formation de tetramères.
Pourtant, les détails de ce design sont variables parmi les différents membres. Ces membres sont donc classifiés en des sous-familles.
Ces sous-familles correspondent au canaux avec une différente sélectivité ionique: Na_V, K_V, Ca_V parmi d'autres.
Ensuite, dans chaque sous-famille, on distingue encore beaucoup de membres qui se distinguent encore dans des détails des propriétés du canal, leur expression, régulation, pharmacologie.
L'expression spécifique de certains sous-types de canaux dans des tissus est particulièrement intéressant et important pour des traitements.
Je vais maintenant vous présenter plusieurs de ces sous-familles qui sont importants du point de vue de leur pharmacologie et leurs expression différentielle dans les tissus.
Vous allez reconnaître les canaux que nous avons déjà discutés dans le contexte du potentiel d'action, mais vous connaîtrez mieux les principes moléculaires.

4. Les canaux sodiques Na_V Constitution moléculaire

Le canal ionique est formé par une seule protéine codée par un seul gène Protéine accessoire: nécessaire pour augmenter la densité d'expression des canaux et pour accélérer leurs cynétiques

La famille des canaux Na_V contient les canaux perméables pour Na qui sont à la base du potentiel d'action. Déjà là se trouvent quelques déviations des principes basiques du design que je vous ai présenté. En effet, les canaux Na_V sont constitutées de quatre sous-unités avec les motifs à 6 domaines transmembranaires, mais ces quatre sous-unités sont concaténées dans une seule protéine, la sous-unité alpha. Des protéines accessoires s'associent à la sous-unité alpha. Un canal ne flotte donc pas «seul» dans la membrane, mais il fait partie d'un complèxe de protéines. Ceci indique l'importance de la régulation de la sous-unité alpha qui est responsable pour les courants ioniques par rapport à leur localisation dans les compartiments cellulaires, leur ancrages à ces endroits, leur régulation e.g. par la phosphorylation, etc.

4.a. L'expression des canaux sodiques: expression spécifique selon tissus



CNS système nerveux central,

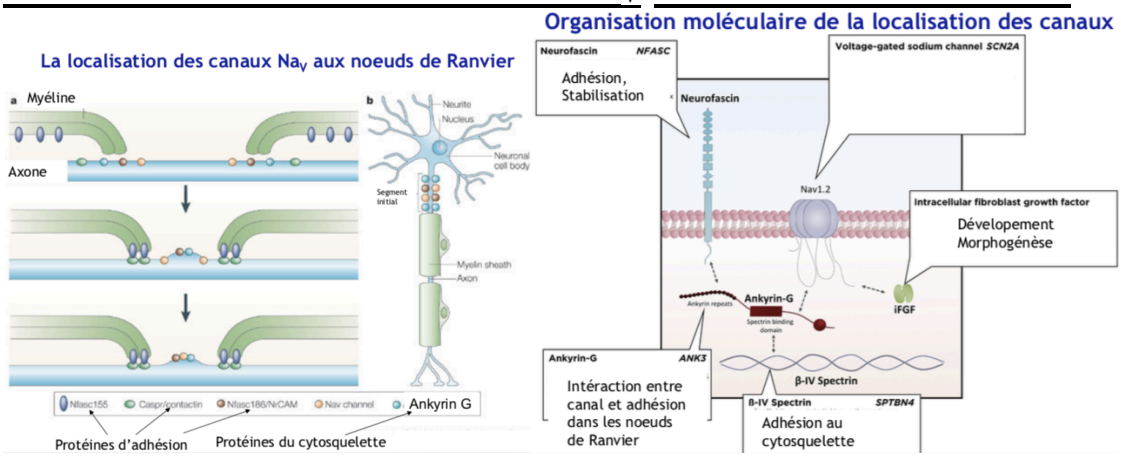
PNS SN périphérique,
SkM muscle du squelette
DRG ganglions des racines dorsales

Liste des sous-unités alpha de la famille Na_V.

Notez bien la spécificité d'expression des sous-unités!

A savoir: 9 sous-types de canaux Na_V, lieux d'expression.

4.b. La localisation des canaux Na_V aux noeuds de Ranvier

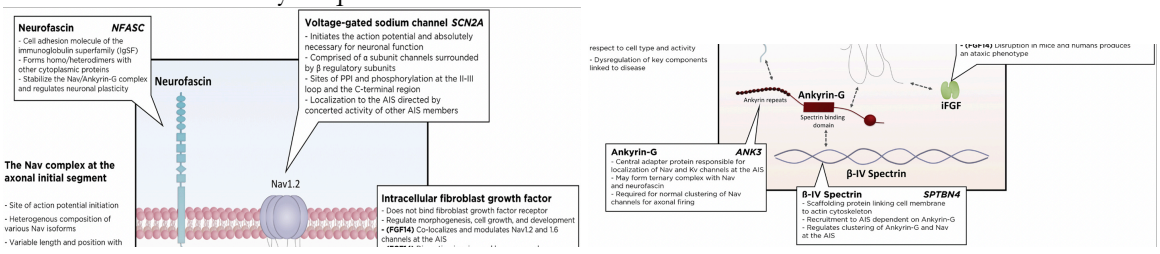


- Protéines d'adhésion
- Protéines du cytosquelette

Ceci devient très clair si on regarde où se trouvent les canaux Na_V dans les axones: haute densité au niveau des noeuds de Ranvier, association avec des protéines d'adhésion et du cytosquelette pour garantir leur ancrage à ces endroits cruciaux pour l'excitabilité

4.c. Organisation moléculaire de la localisation des canaux

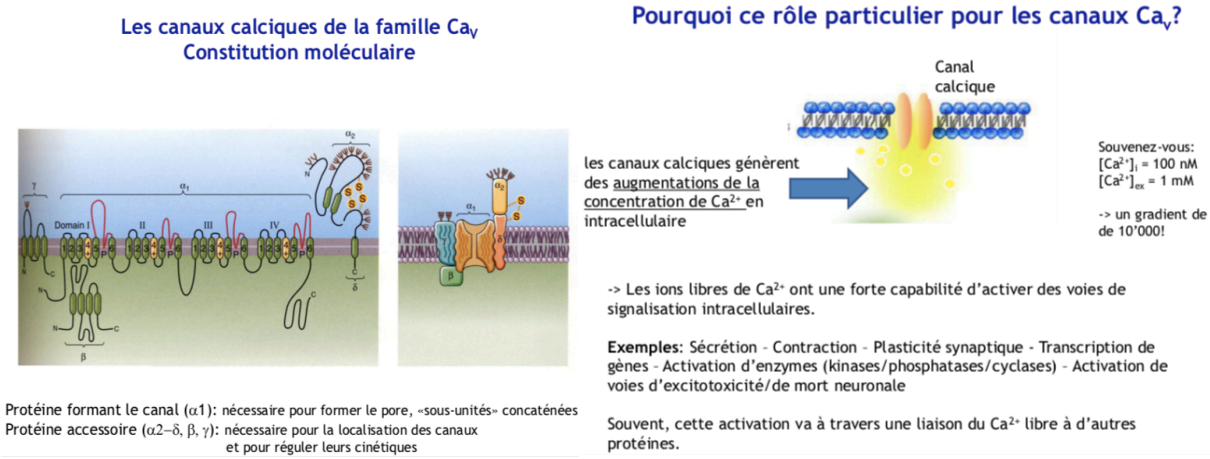
- Adhésion, Stabilisation
- Intéraction entre canal et adhésion dans les noeuds de Ranvier
- Adhésion au cytosquelette
- Dévelopement Morphogénèse
- Adhésion au cytosquelette



5. Les canaux calciques de la famille Ca_V Constitution moléculaire

- Protéine formant le canal (□ 1) : nécessaire pour former le pore, «sous-unités» concaténées
- Protéine accessoire (□□□□□□□□□□) : nécessaire pour la localisation des canaux

et pour réguler leurs cinétiques



Une autre famille très importante que nous avons connues très peu jusqu'à maintenant est celle des canaux voltage-dépendents perméables au calcium.
Ces canaux ne sont pas directement impliqués dans l'excitabilité telle que nous l'avons discutée. Pourtant l'activation des canaux est cruciale pour coupler l'excitation électrique avec une rentrée de calcium au niveau intracellulaire.
Comme les canaux Na_V, les canaux Ca_V sont aussi constitués de sous-unités concatenées qui sont codés par un seul gène. La sous-unité alpha est aussi associés avec des protéines accessoires qui forment un complèxe.

5.a. Pourquoi ce rôle particulier pour les canaux Ca v?

les canaux calciques génèrent des augmentations de la concentration de Ca^{2+} en intracellulaire

-> Les ions libres de Ca^{2+} ont une forte capabilité d'activer des voies de signalisation intracellulaires.

Exemples: Sécrétion – Contraction – Plasticité synaptique - Transcription de gènes – Activation d'enzymes (kinases/phosphatases/cyclases) – Activation de voies d'excitotoxicité/de mort neuronale
Souvent, cette activation va à travers une liaison du Ca^{2+} libre à d'autres protéines.

5.b. Les canaux calciques[1] SEP Couplage de l'excitation à la signalisation

Les canaux calciques Couplage de l'excitation à la signalisation
Cortex :

- Transmission synaptique
- Signalisation dendritique
- Transcription de gènes

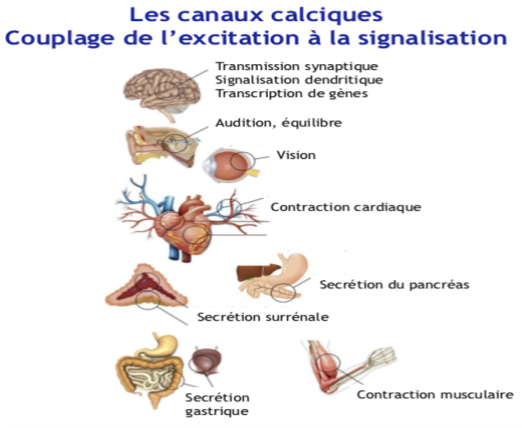
Oreille interne :

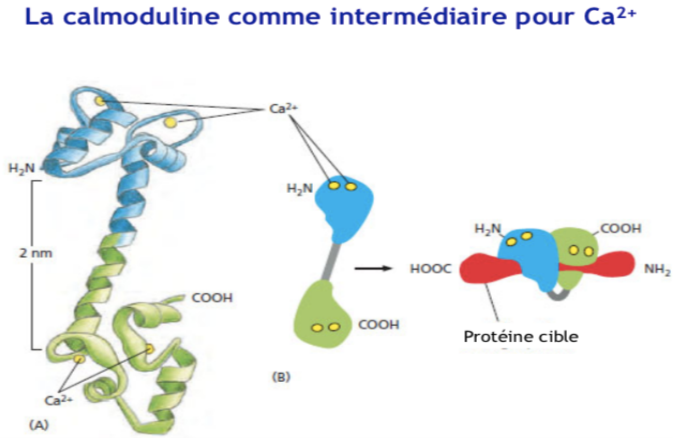
- Audition,
- équilibre

Œil : Vision

Cœur : Contraction cardiaque

Pancréas : Secrétion du pancréas
Intestin : Secrétion gastrique
Muscles : Contraction musculaire





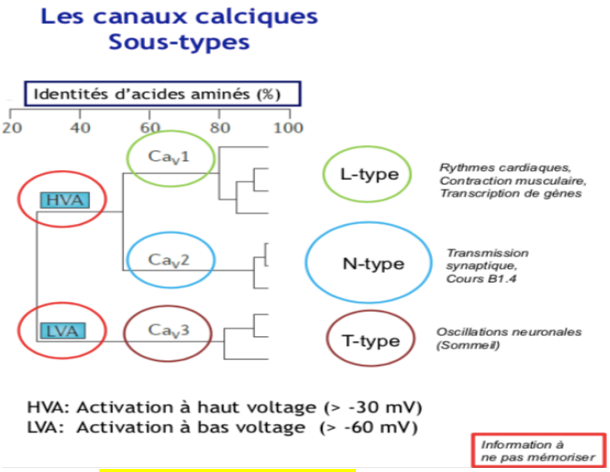
5.c. La calmoduline comme intermédiaire pour Ca^{2+}

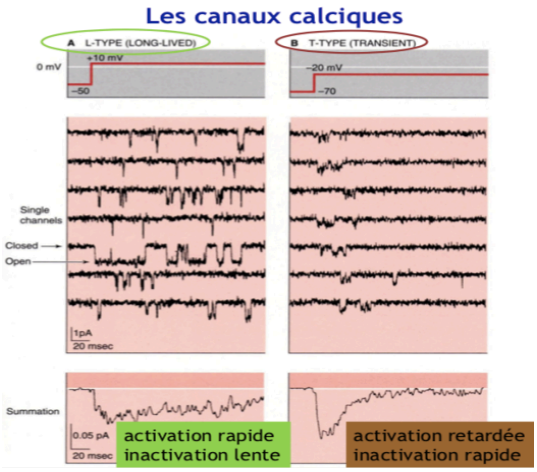
Structure moléculaire de la calmoduline, un senseur répandu pour la concentration intracellulaire de calcium

5.d. Les canaux calciques Sous-types

Les canaux calciques Sous-types

- HVA: Activation à haut voltage (> -30 mV)
  - Ca $_V$1 : **L-Type** : Rythmes cardiaques, Contraction musculaire, Transcription de gènes
  - Ca $_V$2 : **N-Type** : Transmission synaptique, Cours B1.4
- LVA: Activation à bas voltage (> -60 mV)
  - Ca $_V$3 : **T-Type** : Oscillations neuronales (Sommeil)





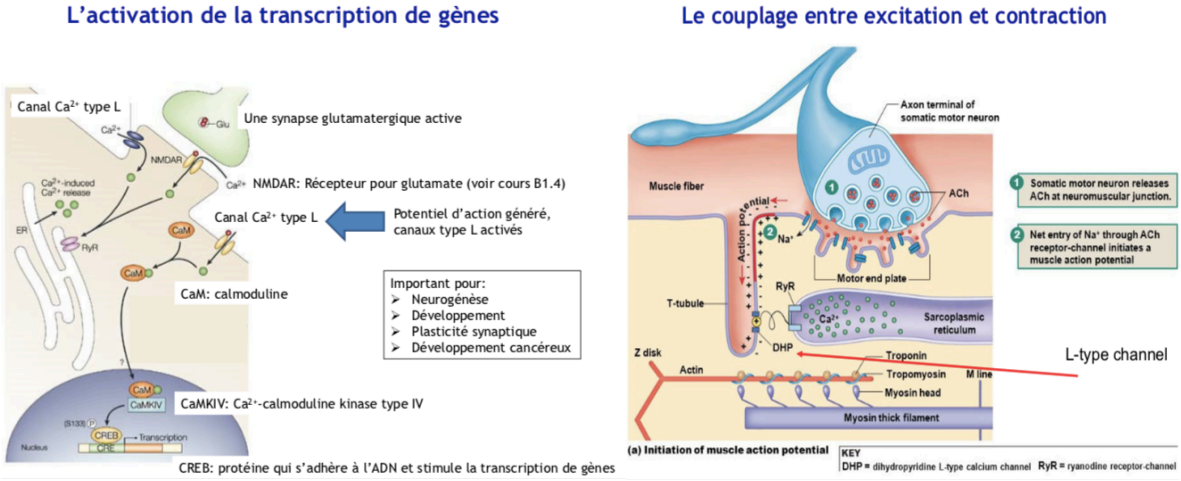
- **L-Type** (long lived) :
  - activation rapide
  - inactivation lente
- **T-Type** (transfert)
  - activation retardée
  - inactivation rapide

6. L'activation de la transcription de gènes

Une synapse glutamatergique active

Canal Ca^2 type L
NMDAR : Récepteur pour glutamate (voir cours B1.4)
Canal Ca^{2+} type L : Potentiel d'action généré, canaux type L activés
CaM : calmoduline
Ca MKIV : Ca^{2+} -c almoduline kinase type IV
CREB : protéine qui s'adhère à l'ADN et stimule la transcription de gènes

Important pour:
- Neurogénèse
- Développement
- Plasticité synaptique
- Développement cancéreux



6.a. Le couplage entre excitation et contraction

Le couplage entre excitation et contraction
L-Type (long lived) canal : DHP

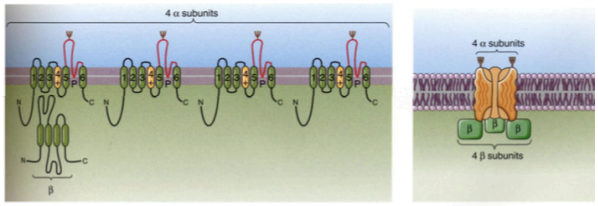
7. Les canaux potassiques de la sous-famille K Constitution moléculaire

Protéines formant le canal :

- formées de 4 sous-unités séparées codées par de différents gènes

Une multitude de possibilités de combiner les sous-unités en un canal existent - > il existe une multitude de canaux potassiques

Les canaux potassiques de la sous-famille K_v
Constitution moléculaire



Protéines formant le canal: formées de 4 sous-unités séparées codées par de différents gènes

Une multitude de possibilités de combiner les sous-unités en un canal existent - > il existe une multitude de canaux potassiques

Les canaux de la sous-famille K_V conforme le mieux au «design» classique: quatre sous- unités qui forment un tetramère, chaque sous-unité peut être codée d'un gène différent.
Ceci donne la possibilité d'une diversité énorme, parce que les sous-unités peuvent s'associer dans beaucoup de différentes configurations. Cette diversité donne preuve à l'importance des canaux K_V dans le contrôle, et surtout dans l'attenuation de l'excitabilité.

7.a. Pourquoi une telle diversité de cynétiques?

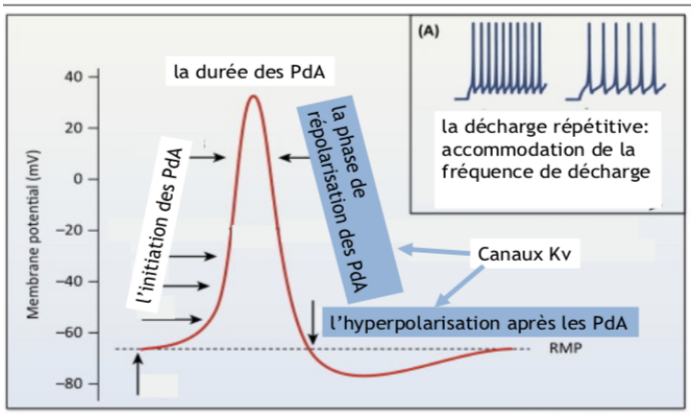
Les canaux potassiques sont impliqués dans

La diversité des canaux K_V permet de diversifiers les différentes modes de décharge en potentiels d'action. Ces modes incluent

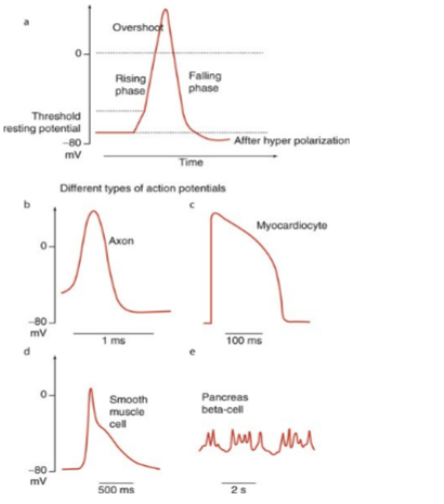
a) la forme détaillé d'un potential d'action: ici, la durée de la phase de répolarisation et l'hyperpolarization après les PdA dependent de canaux K_V [SEP]
b) la décharge repetitive: selon la presence de canaux K_V qui génèrent des courants très lents et persistents, la décharge repetitive est plus ou moins intense -> important pour le codage de stimuli étendus dans le temps [SEP]

Pourquoi une telle diversité de cynétiques?

Les canaux potassiques sont impliqués dans:



Les types de décharges selon tissue



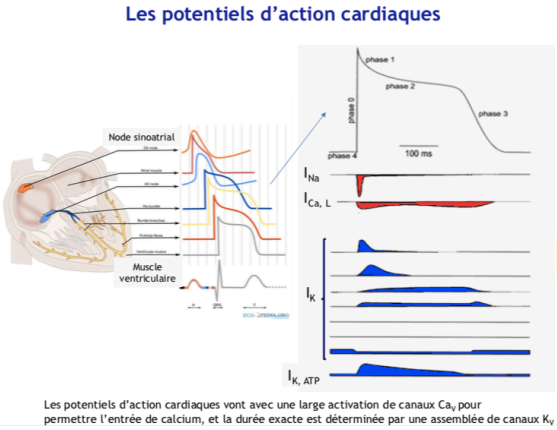
7.b. Les types de décharges selon tissue

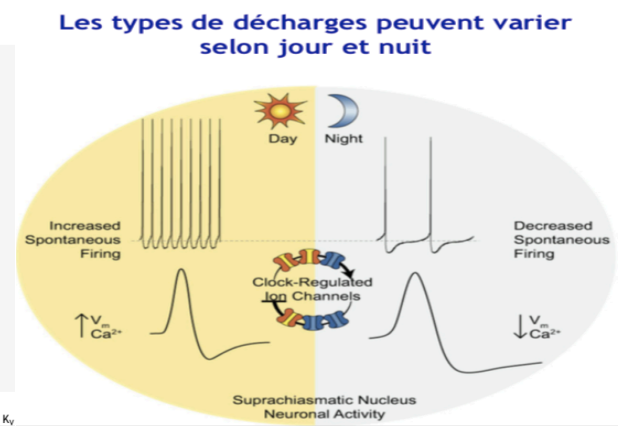
c) la forme de potentiels d'action depend des tissus et des cellules et leur function. Les canaux Kv permettent de adapter ces forms selon besoin.

8. Les potentiels d'action cardiaques

Les potentiels d'action cardiaques vont avec une large activation de canaux Ca_V pour permettre l'entrée de calcium, et la durée exacte est déterminée par une assemblée de canaux K_V

Exemple détaillé: potentiels d'action dans le système cardiaque (système de conduction, cardiomyocytes)



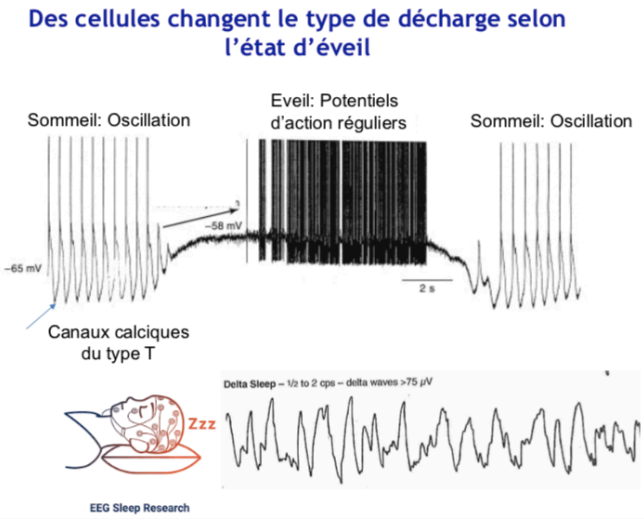


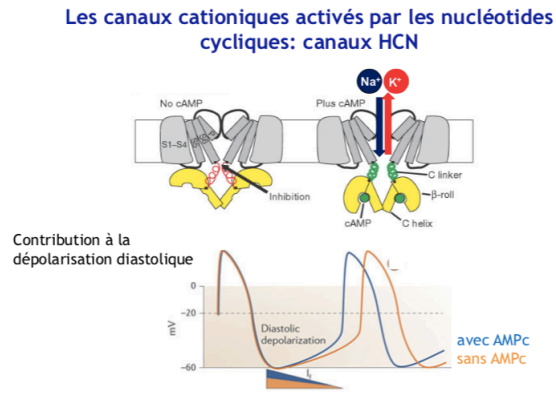
9. Les types de décharges peuvent varier selon jour et nuit

d) la décharge doit varier selon des paramètres d'environnement (jour-nuit), état de vigilance (sommeil-éveil), attention- somnolence etc.
Il faut alors réguler l'activité des canaux ioniques.
Dans le cas du ryhtme circadian, des changements d'expression de canaux K^+ (ainsi que d'autres) permettent de varier l'activité du noyau suprachiasmatique, l'endroit de notre horloge interne.

9.a. Des cellules changent le type de décharge selon l'état d'éveil

e) des neurones thalamiques changent leur activité selon Sommeil ou Eveil.
Sommeil: Décharges oscillatoires à basse frequence (1-4 Hz).
Ces oscillations sont la base des ondes de sommeil détectés par l'EEG.
Eveil: potentiels d'action réguliers, important pour le codage de stimuli sensoriels





10. Les canaux cationiques activés par les nucléotides cycliques: canaux HCN

Contribution à la dépolarisation diastolique

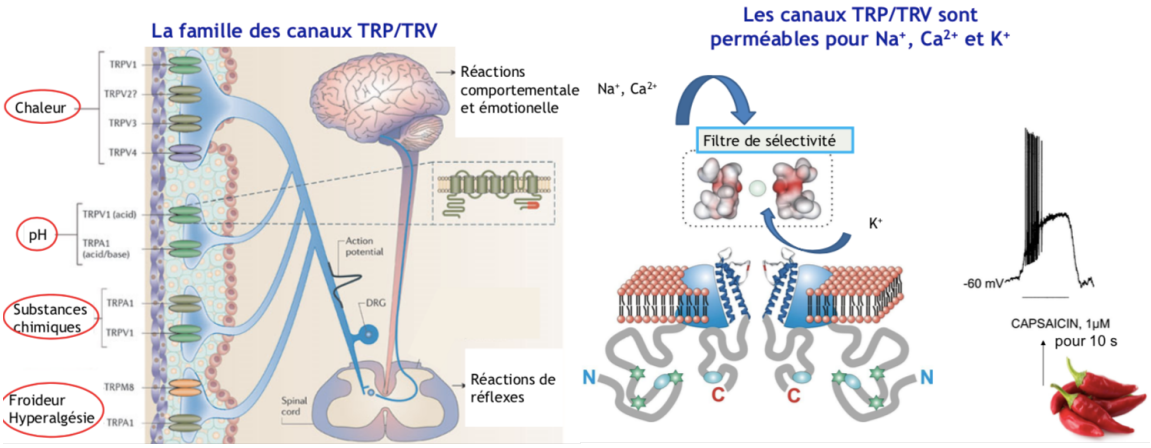
Sous-famille de canaux uniques:
1) ils sont perméables et pour Na et pour K, le potentiel d'équilibre des courants générés par les canaux HCN est donc autour de 0 mV
2) l'activation de ces canaux est inversé: il s'activent par hyperpolarisation, pas par dépolarisation

3) Ils s'activent alors pendant les intervals entre des potentiels d'action
4) Ils contribuent ainsi a l'autorhythmicité de cellules
5) Ils sont encore régulés par l'AMP cyclique (AMPc) -> le rythme cardiaque s'augmente en présence d'adrénaline qui favorise la synthèse d'AMPc

10.a.La famille des canaux TRP/TRV

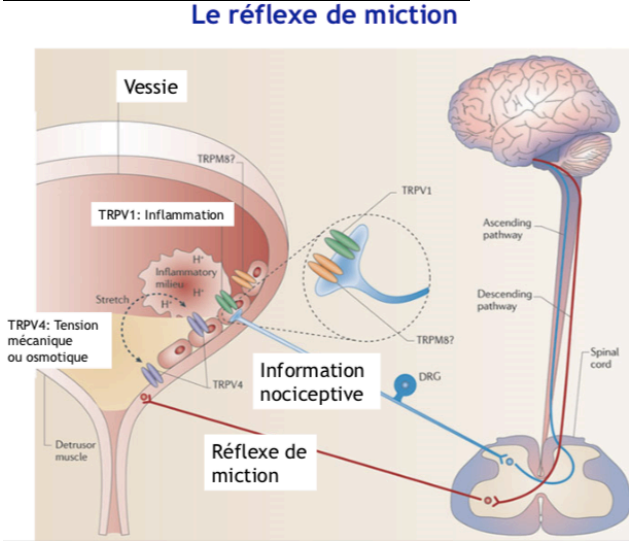
- Chaleur
- pH
- Substances chimiques
- Froideur Hyperalgésie

Réactions comportementale et émotionelle
Réactions de réflexes



10.b. Les canaux TRP/TRV sont perméables pour Na^+, Ca^{2+} et K^+

10.c.Le réflexe de miction



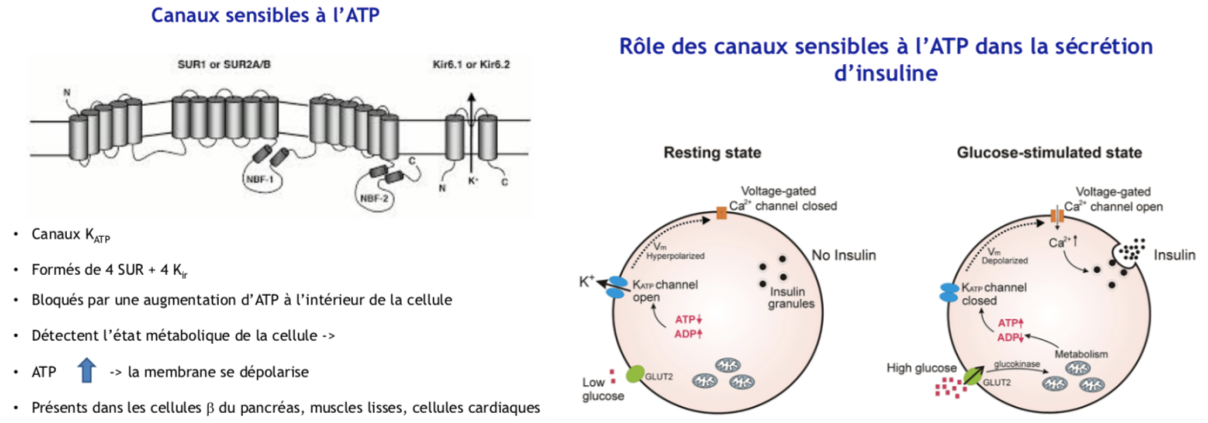
TRPV1: Inflammation
TRPV4: Tension mécanique ou osmotique

Information nociceptive
Réflexe de miction

11.Canaux sensibles à l'ATP

Canaux sensibles à l'ATP

- Canaux K_{ATP}
- Formés de 4 SUR+ $4K_{ir}$
- Bloqués par une augmentation d'ATP à l'intérieur de la cellule
- Détectent l'état métabolique de la cellule ->
- ATP -> la membrane se dépolarise
- Présents dans les cellules □ du pancréas, muscles lisses, cellules cardiaques



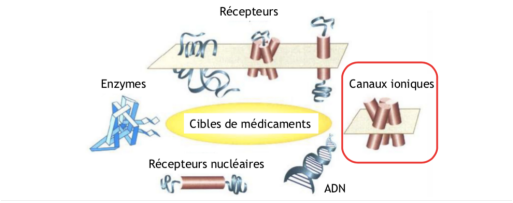
11.a. Rôle des canaux sensibles à l'ATP dans la sécrétion d'insuline

Pharmacologie des canaux ioniques Canalopathies : PHYSIOLOGIE GENERALE

Pharmacologie des canaux ioniques Canalopathies : PHYSIOLOGIE GENERALE

1. Les protéines sont la cible de nombreux médicaments

Les protéines sont la cible de nombreux médicaments



Cibles de médicaments

- Enzymes
- Canaux ioniques
- Récepteurs
- Récepteurs nucléaires
- ADN

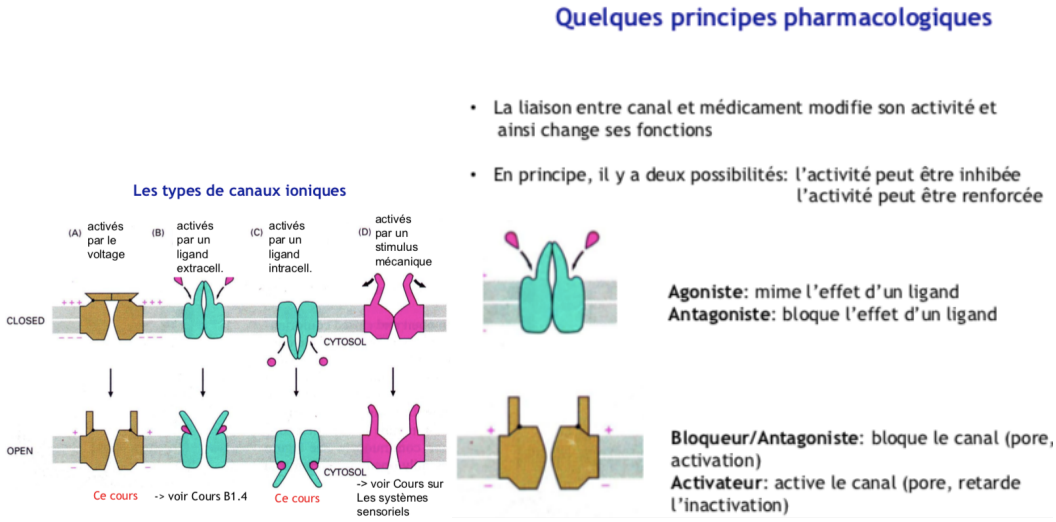
Exemples:

Enzyme – Aspirine, qui inhibe la cyclooxygenase Transporteurs – Prozac, qui inhibe le transporteur pour la sérotonine
Canal ionique – Anesthésique locaux, qui inhibent les canaux sodiques

Le décryptage de nombreuses protéines et l'association entre des protéines
et des maladies les rend des cibles très intéressantes. En plus, la structure unique.
des protéines offre un grant potentiel pour développer des médicaments spécifiques.
Les canaux ioniques sont parmi ces cibles.

2. Les types de canaux ioniques

- activés par le voltage
- activés par un ligand extracellulaire
- activés par un ligand intra cellulaire
- activés par un stimulus mécanique



3. Quelques principes pharmacologiques

• La liaison entre canal et médicament modifie son activité et ainsi change ses fonctions
• En principe, il y a deux possibilités: l'activité peut être inhibée l'activité peut être renforcée

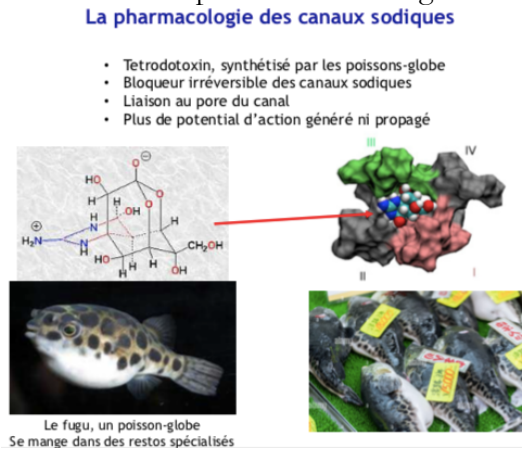
- **Agoniste**: mime l'effet d'un ligand
- **Antagoniste**: bloque l'effet d'un ligand

- **Bloqueur/Antagoniste**: bloque le canal (pore, activation)
- **Activateur**: active le canal (pore, retarde l'inactivation)

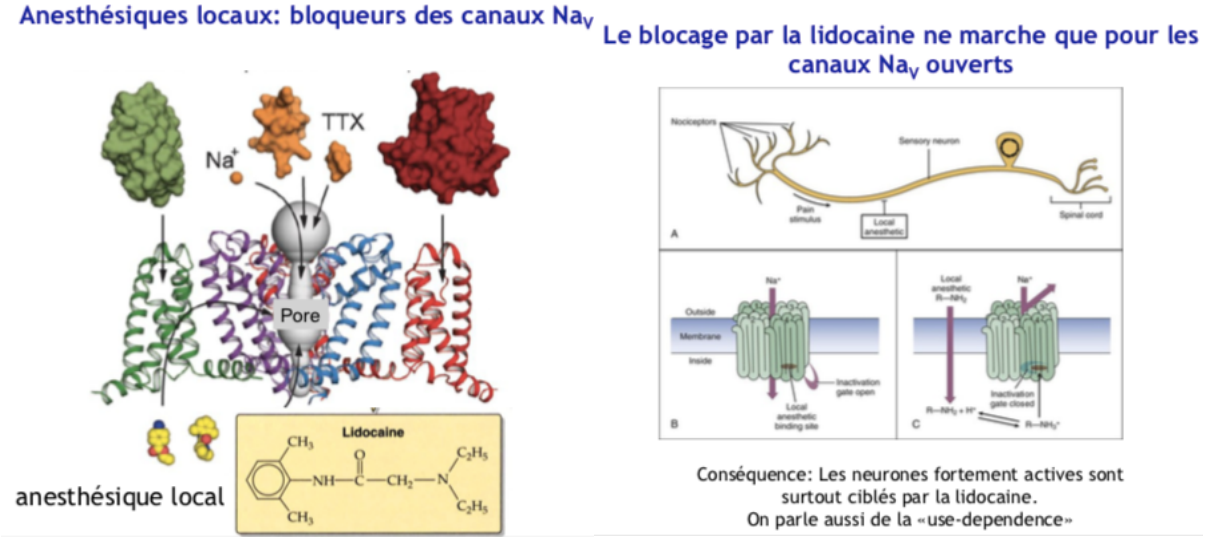
4. La pharmacologie des canaux sodiques

- Tetrodotoxin, synthétisé par les poissons-globe
- Bloqueur irréversible des canaux sodiques
- Liaison au pore du canal

- Plus de potential d'action généré ni propagé



4.a. Anesthésiques locaux: bloqueurs des canaux Na_V



4.b. Le blocage par la lidocaine ne marche que pour les canaux Na_V ouverts

Conséquence:

Les neurones fortement actives sont surtout ciblés par la lidocaine.
On parle aussi de la «use-dependence»

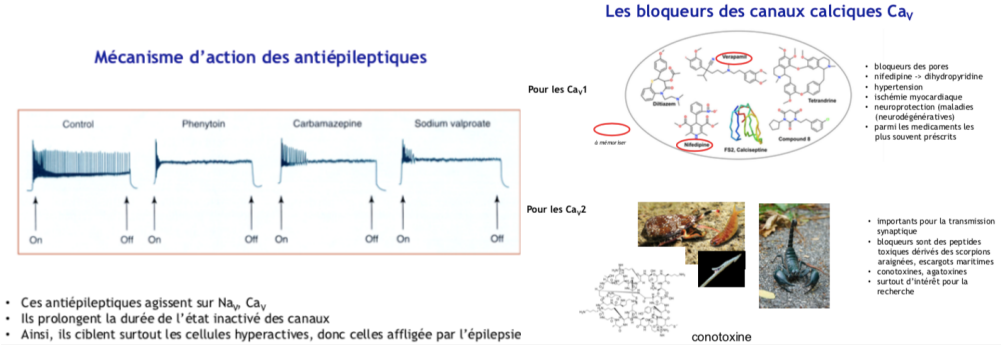
La lidocaine traverse la membrane et est aussi ionisée, ce qui ne lui permet plus de ressortir. Ensuite il rentre dans le pore des canaux ouverts et s'attache à l'intérieur, ce qui prolonge l'état d'inactivation. Le fait que seulement les canaux ouverts soient accessibles donne une "use-dependence", ce qui est très intéressant parce que seulement les cellules sensoriels fortement activées (Par la piqure d'une injection, la coupure par le scalpelle) sont anesthésiées.

4.c. Les antiépileptiques: bloqueurs des canaux Na_V et Ca_V

- Maladie associée avec une hyperexcitabilité électrique
- Parmi les antiépileptiques se trouvent plusieurs qui agissent sur Na_V, Ca_V
- Atténuation préférée des cellules hyperactives à travers des mécanismes qui dependent de la conformation du canal

4.c.1. Mécanisme d'action des antiépileptiques

Ces antiépileptiques agissent sur Na_V, Ca_V
Ils prolongent la durée de l'état inactivé des canaux
Ainsi, ils ciblent surtout les cellules hyperactives, donc celles affligée par l'épilepsie



5. Les bloqueurs des canaux calciques Ca_V

Ca_V 1

- bloqueurs des pores
- nifedipine -> dihydropyridine
- hypertension
- ischémie myocardiaque neuroprotection (maladies neurodégénératives)
- parmi les medicaments les plus souvent prescrits

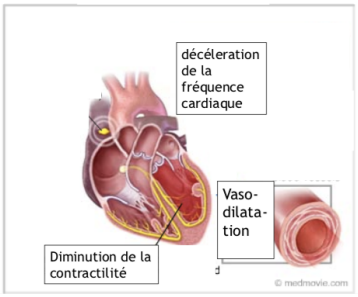
Ca_V 2

- importants pour la transmission synaptique
- bloqueurs sont des peptides toxiques dérivés des scorpions araignées, escargots maritimes
- conotoxines, agatoxines
- surtout d'intérêt pour la recherche

5.a. Effets des bloqueurs de canaux Ca_V 1 dans le système cardiovasculaire

- décéleration de la fréquence cardiaque
- Vasodilatation
- Diminution de la contractilité

Effets des bloqueurs de canaux Ca_V1 dans le système cardiovasculaire



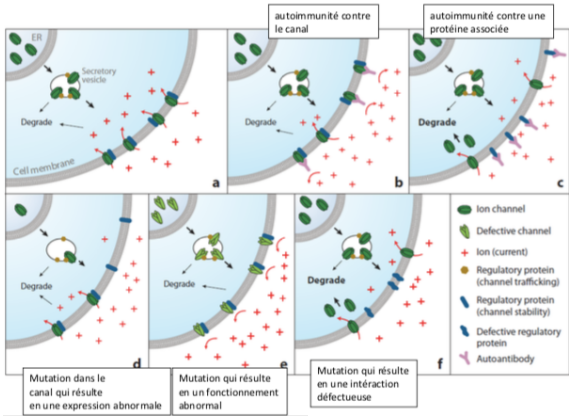
6. Canalopathies

- autoimmunité contre le canal
- autoimmunité contre une protéine associée

- Mutation dans le canal qui résulte en une expression anormale
- Mutation qui résulte en un fonctionnement anormal
- Mutation qui résulte en une intéraction défectueuse

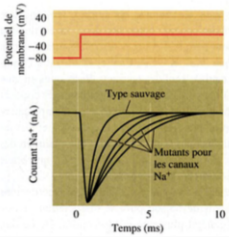
Les canalopathies sont un ensemble de maladies provoquées par des dysfonctionnements de canaux ioniques.
Ces dysfonctionnements peuvent avoir beaucoup de causes qui résultent en des changements de la fonction du canal (ouverture, inactivation, etc), en une expression anormale, une localisation défectueuse ou des intéractions défectueuses.
Il existent aussi des autoimmunités contre des canaux ou des protéines associées.

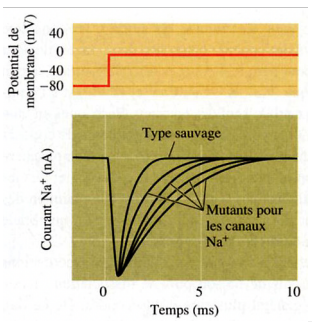
Canalopathies

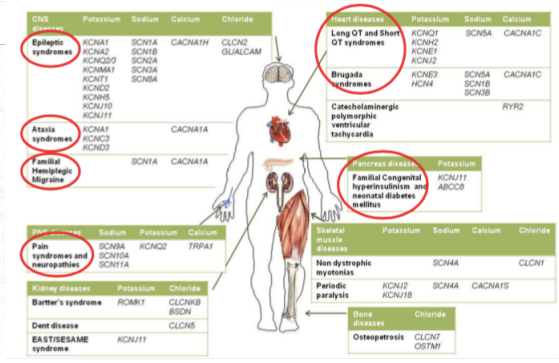


Mécanismes de base

- > 30 mutations identifiées chez les patients
- Maladies "monogéniques" existent pour presque toutes les familles de canaux
- Beaucoup de ces mutations empêchent partiellement la fonction
- Quelques-unes de ces mutations augmentent la fonction de façon abnormale
- Les canalopathies sont présentes dans tous les domaines de la neurologie (épileptologie, maladies de mouvement, maux de tête, douleurs, ...)







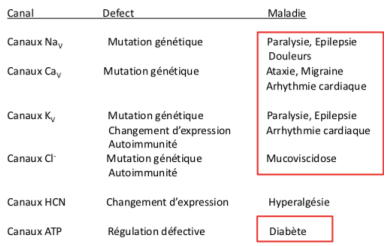
6.a.Mécanismes de base

- 30 mutations identifiées chez les patients
- Maladies "monogéniques" existent pour presque toutes les familles de canaux
- Beaucoup de ces mutations empêchent partiellement la fonction
- Quelques-unes de ces mutations augmentent la fonction de façon abnormale
- Les canalopathies sont présentes dans tous les domaines de la neurologie (épileptologie, maladies de mouvement, maux de tête, douleurs, ...)

6.b. Résumé des canalopathies principales

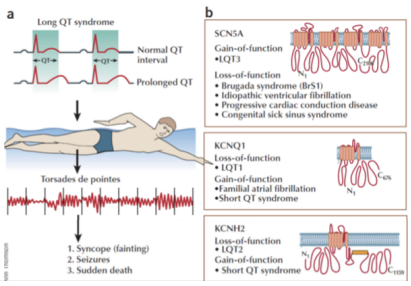
Canal	Defect	Maladie
Canaux Na_V,	Mutation génétique	Paralysie, Epilepsie , Douleurs
Canaux Ca_V	Mutation génétique	Ataxie , Migraine, Arythmie cardiaque
Canaux K_V	Mutation génétique Changement d'expression Autoimmunité	Paralysie, Epilepsie, Arythmie cardiaque
Canaux Cl^-	Mutation génétique Autoimmunité	mucoviscidose
Canaux HCN	Changement d'expression	Hyperalgésie
Canaux ATP	Régulation défective	Diabète

Résumé des canalopathies principales



6.c.Arythmies cardiaques

Arythmies cardiaques



Il y a plusieurs deficits génétiques qui peuvent mener à des arythmies cardiaques qui peuvent être létales.
Ces deficits génétiques mènent à des mutations dans des canaux essentiels pour la bonne répolarisation des potentiels d'action cardiaques.
Ceci mène au long QT syndrome, de qui le nom résulte du fait que les intervals entre l'événement Q et T du ryhtme cardiaque est prolongé.

Les canaux concernés peuvent être un canal K+ (KCNQ1 ou KCNH2) ou un canal Na+ (SCN5A). Sous activité élevée (nager p.ex.) ceci peut mener a des arythmies potentiellement léthales.

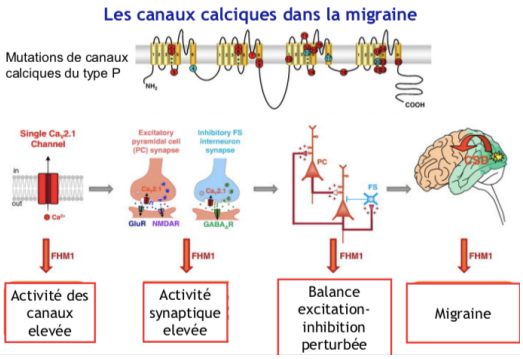
6.c.1. Les canaux sodiques Na_V 1.7 sont impliqués dans la sensation de la douleur

Mutation	Fonction du canal	Phénotype
• WT : Na_V 1.7	Normal	Nomale
• PE : Na_V 1.7	Augmenté	Douleur aux pieds set mains
• PEPD : Na_V 1.7	Augmenté	Douleur mandibulaire te rectales
• CIP : Na_V 1.7	Absent	Pas de douleur

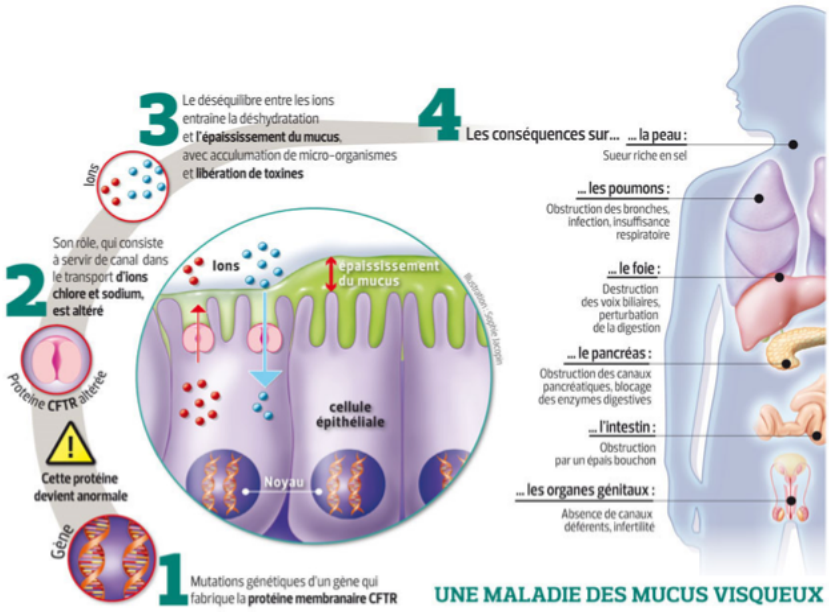
6.d. Les canaux calciques dans la migraine

Mutations de canaux calciques du type P

- Activité des canaux élevée : signal Ca_V 2,1 canal --- FHM1
  - Activité synaptique élevée : --- FHM1
  - excitabilité synaptique cellule pyramidal (PC) : gluR/NMDAR
  - Inhibition synapse interneurone (FS)
    - Balance excitation- inhibition perturbée --- FHM1
      - Migraine --- FHM1



6.e. La mucoviscidose



Livres de référence

• Boron & Boulpaep: Medical Physiology (2005); Elsevier, Saunders
• Bertil Hille: *Ionic Channels of Excitable Membranes*; Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts

Lien de video du cours

Developpement : Physiologie - Physiologie cellulaire -1

Developpement Physiologie - Physiologie cellulaire -2

Developpement Physiologie - Physiologie cellulaire -3