

Physiologie Générale 2005

2^e graduat biomédical

Université de Kinshasa (Unikin)

Université du Bas-Kongo

Chapitre 1. Les fondements généraux

1.1. La composition corporelle.

L'EAU

Le liquide extracellulaire qui entoure les cellules est LE MILIEU INTERIEUR dans lequel vivent ces cellules. La fonction des systèmes et des organes est de maintenir le milieu intérieur relativement constant, c'est L'HOMEOSTASIE. Ce sont les systèmes de régulation (p.ex. les réflexes, régulations hormonales) homéostatiques que assurent l'homéostasie.

Les liquides corporels sont enfermés dans des COMPARTIMENTS:

L'eau totale du corps est environ 60 % du poids corporel, 40 % est INTRACELLULAIRE (2/3 de l'eau corporelle), 20 % est EXTRACELLULAIRE (1/3 de l'eau corporelle). Le liquide extracellulaire est formé à 80 % par le liquide interstitiel (= le liquide entre les cellules; 16 % de la masse corporelle) et à 20 % par le plasma sanguin (4 % de la masse corporelle).

La méthode pour mesurer un volume liquidien est basé sur la dilution d'une substance dans l'eau contenue dans ce volume:

$$\text{volume du compartiment (ml)} = \frac{\text{quantité d'une substance dans le compartiment (mg)}}{\text{concentration de la substance (mg/ml)}}$$

Les volumes qui peuvent être mesurés de telle manière sont: l'eau totale, l'eau extracellulaire, le plasma. Les volumes intracellulaires et interstitiels sont calculés.

Connaissant le volume plasmatique et l'hématocrite (le % du volume sanguin occupé par les cellules sanguines, pour la plupart des globules rouges):

$$\text{volume du sang} = \text{volume du plasma} \times \left(\frac{100}{100 - \text{hématocrite}} \right)$$

LES SOLUTES

Le liquide interstitiel et le plasma ont essentiellement la même composition, à l'exception de les concentrations des protéines et des ions diffusibles (causé par l'équilibre de Donnan) qui sont plus élevées dans le plasma. La présence des protéines donne l'origine à une différence de la pression osmotique colloïdale (ou pression oncotique) entre le milieu plasmatique et le milieu interstitiel (+ 25 mm Hg dans le plasma).

La composition du milieu intracellulaire est très différente de la composition du liquide extracellulaire. La différence est maintenu par des sélectivités de perméabilité et la présence des transports actifs.

La composition des compartiments reflète les activités des barrières qui les séparent.

Quelques différences importantes:

	[] _{extra}	[] _{intra}
Na ⁺	145 mmole/l	15 mmole/l
K ⁺	4	150
Ca ²⁺	1	1,5, MAIS: le [Ca ²⁺] libre = 10 ⁻⁴ mmole/l
Cl ⁻	110	10
HCO ₃ ⁻	25	10
Protéine	0.2	4
pH	7.4	7.2
osmolarité	290 mosmol/l	290 mosmol/l

1.2. Les mouvements des molécules à travers les membranes cellulaires.

Les transports passifs de solutés:

le mouvement des substance suit un gradient de concentration ou/et un gradient électrique (pour des ions): ces deux forces portent ensemble le nom de GRADIENT ELECTROCHIMIQUE: d'une concentration élevée à une concentration plus basse, ou pour des cations (anions) d'un potentiel positif (négatif) vers un potentiel négatif (positif).

1.2.1. la diffusion simple.

flux entrant de l'extérieur vers le milieu intracellulaire	= $k_p \cdot A \cdot \text{conc.}_{\text{extra}}$
flux sortant de la cellule	= $k_p \cdot A \cdot \text{conc.}_{\text{intra}}$
flux net	= $k_p \cdot A \cdot (\text{conc.}_{\text{extra}} - \text{conc.}_{\text{intra}})$

A = surface de la membrane

k_p = la constante de perméabilité qui dépend du type de molécule, de sa masse moléculaire, de la température et des propriétés de la membrane à travers laquelle diffuse la molécule.

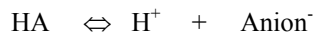
1.2.1.1. La diffusion à travers la double couche lipidique. La diffusion non ionique.

La plupart des molécules polaires diffusent très lentement dans les cellules, ou même ne diffusent pas du tout, LES MOLECULES NON POLAIRES TRAVERSENT RAPIDEMENT les membranes plasmiques (constantes de perméabilité élevées). Ce caractéristic est expliquée par le fait que les molécules non polaires (molécules lipophiles ou hydrophobes) peuvent se dissoudre dans les régions non polaires de la membrane, régions qui sont occupées par les chaînes des acides gras des phosphoglycérides membranaires. L'augmentation de la liposolubilité d'une substance, en réduisant le nombre de radicaux polaires ou ionisés (des structures hydrophiles) qu'elle porte, augmente le nombre de molécules dissoutes dans les lipides membranaires et, par conséquence, le flux à travers la membrane.

Exemples: molécules non polaires: O₂, CO₂, acides gras. Molécules polaires: acides aminés, glucose, ions, radicaux ionisées (radical carboxyl R-COO⁻, radical aminé R-NH₃⁺, radical phosphorylé R-PO₄²⁻).

Application: la diffusion de médicament du type acide faible à travers la barrière hémato-encéphalique et liquide céphalo-rachidien (les cellules endothéliales serrées)

la paroi intestinal
la paroi des tubules rénaux



Les bicouches lipidiques des cellules endothéliales (encéphale) et épithéliales (intestin, reins) est imperméables pour H^+ et les anions. La molécule neutre apolaire HA peut traverser la paroi (entrer alors le liquide céphalo-rachidien ou être réabsorbée dans les tubules rénaux ou être absorbé dans l'intestin). La proportion de la substance non dissociée dépend du pH de la solution et la valeur du pK (-log de la constante d'équilibre du tampon = le pH à laquelle 50 % de la substance est HA et 50 % A^-). Si on ajoute de protons (acidifier la solution) l'équilibre est déplacé à gauche: la substance devient plus perméable.

1.2.1.2. la diffusion à travers des canaux ioniques (protéiques).

Le canal est formé par une grande protéine ou par une association de plusieurs protéines (sous-unités) qui traversent la membrane. Ces sous-unités ou des parties d'une grande protéine entoure un pore aqueux. Les domaines transmembranaires de ces protéines ont une conformation hélicoidale alpha avec des acides aminés apolaires à l'extérieur de la protéine facilitant l'incorporation dans la bicouche lipidique. Les diamètres de ces canaux protéiques sont très petites, à peine plus larges que les ions qui les traversent. Seuls les ions des éléments minéraux et l'eau (via aquaporines) sont assez petits pour passer dans ces canaux protéiques.

La plupart de ces canaux sont caractérisés par une grande sélectivité. Certains sont sélectivement perméable au sodium (les canaux sodium), le potassium (les canaux potassium), le calcium (les canaux calcium) ou le chlorure (canaux chlorure). Certains canaux sont perméable aux cations Na^+ ET K^+ , certains à Na^+ ET K^+ ET Ca^{2+} : ce sont des canaux cationiques non-sélectifs. Cette sélectivité repose en partie sur le diamètre du canal et en partie sur les faces chargées et polaires des protéines constituant les parois du canal qui attirent ou repoussent électriquement les ions.

Ces canaux peuvent exister à l'ETAT OUVERT ou FERME. Les variations de perméabilité ionique sont le reflet des différences du nombre de canaux ioniques ouverts dans les membranes.

Le processus d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques se produit selon les changements de conformations que subissent les protéines qui constituent le canal. Un canal ionique peut s'ouvrir et se fermer plusieurs fois en une seule seconde en suggérant que le canal protéique fluctue entre deux (ou plusieurs) conformations. Au cours d'une certaine période, pour un gradient électrochimique donné, le nombre total des ions qui traversent un seul canal dépend de la fréquence et de la durée d'ouverture de ce canal.

TROIS FACTEURS peuvent entraîner des changements de la fréquence d'ouverture ou/et la durée d'ouverture du canal:

1. LA LIAISON DE MESSAGERS CHIMIQUES (p.ex. hormones, neurotransmetteurs, substances paracrines, autocrines: les messagers PRIMAIRES) à des molécules réceptrices dans la membrane. Ces récepteurs peuvent être une structure de liaison du canal protéique même ou des protéines réceptrices spéciales et isolées du canal protéique.
2. LES CHANGEMENTS DU POTENTIEL de membrane pour les canaux sensibles au voltage.
3. L'ETIREMENT DE LA MEMBRANE pour les canaux sensibles à l'étirement.

Le même type ionique peut emprunter plusieurs types de canaux distincts: il peut avoir dans une membrane des canaux potassium couplés à un récepteur, des canaux potassium sensibles au voltage en des canaux potassium sensibles à l'étirement.

La même membrane peut avoir plusieurs types de canaux potassium sensibles au voltage, chacun répondant à une différente fourchette de voltage membranaire, ou plusieurs types de canaux potassium couplés à un récepteurs, chacun répondant à un messenger chimique différent.

1.2.2. La diffusion facilitée ou le transport avec intermédiaire.

Effectuée par médiation de PROTEINES TRANSPORTEURS. Une substance qui traverse une membrane avec intermédiaire doit d'abord se lier à un site particulier sur le transporteur, site qui est exposé à la substance sur une des faces de la membrane. Une partie du transporteur protéique subit ensuite un changement de conformation qui aboutit à l'exposition du même site de liaison à la solution du côté opposé de la membrane. La dissociation de la substance de son site de liaison complète le processus de déplacement de la substance à travers la membrane. Par ce mécanisme les molécules peuvent se déplacer dans l'un ou l'autre sens à travers la membrane en se liant au transporteur d'un côté de la membrane et en s'en dissociant de l'autre.

Trois facteurs déterminent le flux:

1. LE DEGRE DE SATURATION du site de liaison, ce qui dépend à la fois de la concentration du soluté et de l'affinité du transporteur pour le soluté.
2. LE NOMBRE DE MOLECULES de transporteurs dans la membrane.
3. LA VITESSE A LAQUELLE SE PRODUIT LE CHANGEMENT DE CONFORMATION du transporteur protéique.

Quand la concentration du ligand augmente, le nombre de sites de liaison occupés augmente jusqu'à ce que toutes les molécules de transporteurs soient saturées. La diffusion facilitée atteint un flux maximal qui ne peut pas être dépassé parce que les transporteurs protéiques sont alors saturés. En revanche, les flux produits par diffusion simple n'atteignent pas de maximum parce qu'il n'y a pas de saturation.

NI LA DIFFUSION SIMPLE NI LA DIFFUSION FACILITEE NE SONT COUPLEES A L'ENERGIE PRODUITE PAR LE METABOLISME: elles sont donc incapables de déplacer un soluté d'une zone de faible concentration vers une zone de forte concentration.

Exemple de diffusion facilitée: le transport de glucose à travers la plupart des membranes. Le glucose entre dans les cellules par diffusion facilitée (par médiation des transporteurs GLUT 1-7) ou encore, dans l'intestin et dans le rein, par un transport actif secondaire avec le Na^+ (le cotransport Na^+ -glucose par les transporteurs SGLT 1 et 2). Dans le muscle, le muscle cardiaque, le tissu adipeux et certains autres tissus, l'insuline facilite l'entrée du glucose en augmentant le nombre de transporteurs de glucose (GLUT 4) dans les membranes. Les cellules insulinosensibles ont un pool permanent de molécules de GLUT 4 dans leur cytoplasme et lorsqu'elles sont exposées à l'insuline, ces transporteurs migrent rapidement à la membrane cellulaire, apparemment par une exocytose. Quand la stimulation cesse ils retournent dans le cytoplasme. Les autres transporteurs GLUT semblent demeurer dans la membrane cellulaire.

Le transport actif.

Le transport actif se distingue de la diffusion facilitée par son besoin d'énergie pour déplacer les substances d'une zone de faible concentration vers une zone de forte concentration. Comme les systèmes de transport déplacent les molécules contre leur gradient électrochimique, on les désigne souvent comme des 'POMPES'. L'apport constant d'énergie peut modifier l'affinité du site de liaison du transporteur, de telle sorte qu'il ait une plus grande affinité d'un côté de la membrane que de l'autre et donc plus de liaison du côté de haute affinité, et, par conséquent, un flux plus important du côté de haute affinité vers le côté de faible affinité.

Par conséquent, le transport actif doit être couplé à une source d'énergie: 2 types de sources:

1. l'utilisation directe de l'ATP dans LE TRANSPORT ACTIF PRIMAIRE.
2. l'utilisation d'un gradient de concentration ionique dans LE TRANSPORT ACTIF SECONDAIRE.

Exemples de transports actifs primaires:

1. **la pompe (l'ATPase) Na^+/K^+** , présente dans la membrane de toutes les cellules: pour chaque molécule d'ATP hydrolysée, ce transporteur déplace trois ions sodium hors de la cellule et deux ions potassium vers la cellule. A cause du déplacement d'une charge nette pendant un cycle de transport la pompe donne l'origine à un courant (l'intérieur de la cellule devient plus négative). A l'intérieur la molécule protéique présente une haute affinité pour les ions sodium. La liaison avec les ions sodium et la phosphorylation de la molécule provoque un changement de conformation avec une occlusion des sites de liaison et ensuite l'ouverture vers le milieu extérieur; ici l'affinité pour les ions sodium diminue, mais l'affinité pour les ions potassium augmente. Deux ions potassium sont liés, les sites de liaisons s'occluent, et la molécule s'ouvre vers le côté intérieur en libérant les ions potassium. Au même temps la molécule est déphosphorylée et le cycle se répète.
2. **Les pompes Ca^{2+}** (les ATPase Ca^{2+}): se trouvent dans la membrane plasmique et dans les membranes de plusieurs organites, comme les membranes du réticulum endoplasmique. Dans la membrane plasmique le sens du transport se fait du cytosol vers le milieu extracellulaire (concentration 10.000 x plus élevée). Dans le réticulum endoplasmique ce transport actif s'effectue du cytosol vers la lumière de l'organite (stockage de calcium). Les deux types de pompes ont des caractéristiques différents.
3. **Les pompes H^+** (l'ATPase H^+): se situe dans certaines membranes de cellules épithéliales et dans la membrane de plusieurs organites (mitochondries, lysosomes, vésicules présynaptiques). Dans la membrane apicale des cellules pariétales de l'estomac et dans les tubules collecteurs dans les reins se trouve une pompe H^+/K^+ , en sécrétant H^+ couplé à un échange avec K^+ .

Exemples de transports actifs secondaires.

Le transport des ions d'une zone de forte concentration (état d'énergie élevée) vers une zone de faible concentration (état de faible énergie) fournit l'énergie nécessaire au transport actif des solutés contre leur gradient. Cet ion est généralement le sodium, mais dans certains cas ce peut être un autre ion comme H^+ .

Quand le déplacement du soluté transporté activement est vers la cellule (même sens que le déplacement de sodium) on parle de COTRANSPORT ('symport'), si c'est hors de la cellule, de CONTRETRANSPORT ('antiport' ou transport d'échange).

Cotransport:

- le transport actif des acides aminés dans les cellules et à travers la membrane apicales des cellules épithéliales de l'intestin et des tubules rénaux.
- le transport actif de glucose à travers la membrane apicales des cellules épithéliales de l'intestin et des tubules rénaux.

Contretransport:

- $3Na^+/Ca^{2+}$: en plus du transport actif primaire (l'ATPase Ca^{2+}) plusieurs membranes (cellules cardiaques, muscles lisses, certaines neurones) ont une protéine de contretransport Na^+/Ca^{2+} en échangeant 3 ions Na^+ pour 1 Ca^{2+} .
- Na^+/H^+ : dans la plupart des cellules et dans la membrane apicale des tubules rénaux: contribue à la maintenance d'un pH intracellulaire constant et à la réabsorption de Na^+ et de bicarbonate dans les tubules rénaux.

La diffusion de l'eau: l'osmose.

L'osmose correspond à la diffusion nette de l'eau d'une zone riche en eau vers une zone pauvre en eau. L'addition d'un soluté à l'eau diminue la concentration en eau de l'eau pure. P.ex. la concentration en eau d'une solution de glucose 1 M est approximativement 54.5 M au lieu de 55.5 M (1000 g d'eau pure/la masse moléculaire de l'eau, 18 = 55.5 M). Plus la concentration du soluté est forte, plus la concentration de l'eau est faible. Le degré de diminution de la concentration de l'eau dépend du NOMBRE de particules (molécules ou ions) et non de la nature chimique du soluté. Une molécule qui s'ionise en solution diminue la concentration de l'eau en fonction du nombre d'ions formés.

On désigne sous le nom l'osmolarité la concentration totale de soluté d'une solution. Une OSMOLE est égale à une mole de particules de soluté. P. ex. Une solution de glucose 1 M a une osmolarité de 1 osmole par litre (1 Osmol/l), une solution de NaCl 1 M de 2 osmole par litre. Deux solutions avec la même osmolarité ont la même concentration en eau.

L'eau diffuse du compartiment (si on a une perméabilité pour l'eau) où sa concentration est forte (la solution la plus concentrée en particules) vers le compartiment où sa concentration est faible. Si les compartiments sont séparés par une membrane sémi-sélective, perméable à l'eau, les volumes des compartiments changent. En équilibre les osmolarités des 2 compartiments sont égales. C'est l'imperméabilité de la membrane au soluté qui conduit aux changements de volume associés à l'osmose. Si le compartiment attirant de l'eau ne peut pas changer de volume, le déplacement d'eau provoque une augmentation de la pression. La force qui s'oppose au flux de l'eau à travers une membrane qui sépare une solution contenant des solutés non diffusibles et de l'eau pure est appelée la PRESSION OSMOTIQUE.

Les compartiments intra- et extracellulaires sont séparés par une membrane qui est très perméable à l'eau (sauf dans certaines cellules rénales) et imperméable à un grand nombre de substances, les solutés non diffusibles. Environ 85 % des particules de soluté du liquide extracellulaire sont constituées par les ions Na^+ et Cl^- qui peuvent diffuser à travers la membrane cellulaire. Parce que la membrane cellulaire contient un transport actif primaire (pompe Na^+/K^+) qui expulse les ions sodium de la cellule aussitôt qu'ils pénètrent, on peut considérer le sodium comme un soluté non diffusible et confiné au liquide extracellulaire. De la même manière, des pompes actives secondaires et le potentiel de membrane rejettent les ions Cl^- hors de la cellule aussitôt qu'ils y pénètrent.

A l'intérieur de la cellule, les ions potassium et un certain nombre de solutés organiques constituent la majeure partie des particules de soluté. Bien que les ions potassium peuvent s'échapper de la cellule par les

canaux potassiques, ils sont activement transportés par la pompe Na^+/K^+ . Aussi le potassium peut être considéré comme un soluté non diffusible et confiné au liquide intracellulaire.

L'osmolarité du liquide extracellulaire est environ 290 mOsm/l). Au point d'équilibre, l'osmolarité du liquide intracellulaire est la même.

Si les cellules sont placées dans une solution de solutés non diffusibles ayant une osmolarité égale à 290 mOsm/l, elles ne changent pas de volume: on dit qu'une telle solution est ISOTONIQUE. Les solutions HYPOTONIQUES provoquent un gonflement des cellules, les solutions HYPERTONIQUES une diminution du volume. C'est important à remarquer que c'est la concentration des solutés non diffusibles dans une solution, et non l'osmolarité totale, qui détermine sa tonicité. Pour indiquer l'osmolarité totale on utilise les termes ISO-OSMOTIQUE, HYPO-OSMOTIQUE, HYPEROSMOTIQUE. L'osmolarité peut être mesurée par la dépression du point de congélation. P.ex.: 1 litre d'une solution contenant 0.3 Osmol/l de NaCl + 0.1 Osmol/l d'urée qui peut traverser la membrane plasmique, a une osmolarité totale égale à 0.4 Osmol/l et est hyperosmotique. La raison en est que l'urée diffuse dans les cellules et obtient la même concentration intra- et extracellulaire. Ainsi les solutions intra- et extracellulaire ont la même osmolarité: 0.4 Osmol/l. Il n'y a donc pas de gradient de concentration en eau de part et d'autre de la membrane et, par conséquent, aucun changement de volume cellulaire: la solution est isotonique.

La tonicité des solutions injectées dans l'organisme revêt une grande importance en médecine. P.ex. injection d'une solution hypotonique entraîne un gonflement des cellules qui pourrait aller jusqu'à la rupture des membranes plasmiques et la destruction des cellules.

Le Na^+ et les anions Cl^- et HCO_3^- fournissent à eux seules 270 mOsm/l des 290 mOsm/l de chaque litre de plasma. La contribution des autres cations et anions est donc faible. Les protéines dans le plasma fournissent moins de 2 mOsm/l (néanmoins important pour la pression oncotique!)/ Les principaux non-électrolytes du plasma sont le glucose et l'urée; mais à l'état stable, ces composés sont en équilibre avec les cellules. Leur contribution à l'osmolarité est environ 5 mOsm/l., mais elle peut augmenter considérablement en cas d'hyperglycémie et d'urémie (MAIS sans grand effet sur le volume cellulaire). L'osmolarité plasmatique totale est importante dans l'évaluation d'une déshydratation, d'une surhydratation ou de toute autre déséquilibre liquidien ou électrolytique. L'hyperosmolarité peut entraîner le coma.

On peut obtenir une valeur de l'osmolarité plasmatique à l'aide de la formule suivante:

$$\text{Osmolarité (mOsm/l)} = 2[\text{Na}^+] \text{ (en mmol/l)} + 0.055 [\text{glucose}] \text{ (en mmol/l)} + 0.36 [\text{azote uréique}] \text{ (en mmol/l)}$$

$$= \text{à peu près: } 2[\text{Na}^+] \text{ (en mmole/l)}$$

L'origine de la pression oncotique.

Quand on a un ion d'un côté d'une membrane semipermeable qui ne peut diffuser à travers celle-ci, la distribution des autres ions auxquels la membrane est perméable est modifiée d'une façon prévisible. Par exemple, la charge négative d'un anion non diffusible réduit la diffusion des cations diffusibles et favorise celle des anions diffusibles.

Gibbs et Donnan a démontré que, en présence d'un ion non diffusible, les ions diffusibles se distribuent de façon à ce que, à l'équilibre, leurs rapports de concentration soient égaux:

$$\frac{[\text{Na}^+]_{\text{comp.1}}}{[\text{Na}^+]_{\text{comp.2}}} = \frac{[\text{Cl}^-]_{\text{comp.2}}}{[\text{Cl}^-]_{\text{comp.1}}}$$

en multipliant les termes opposés, l'équation devient:

$$[\text{Na}^+]_{\text{comp.1}} \times [\text{Cl}^-]_{\text{comp.1}} = [\text{Na}^+]_{\text{comp.2}} \times [\text{Cl}^-]_{\text{comp.2}} = \text{l'équation de Gibbs-Donnan}$$

p.ex.: 2 compartiments, 1 et 2; dans le compartiment 1 on a 100 mmol/l Na^+ + 100 mmol/l de protéines (avec une charge négative), dans le compartiment 2: 100 mmol/l NaCl. Entre les 2 compartiments on a une membrane perméable aux ions Na^+ et Cl^- . Par la différence de concentration de Cl^- , les anions Cl^- diffusent

vers le compartiment 1. Ce mouvement donne l'origine à une différence de potentiel (compartiment 1 plus négatif que 2); ce gradient électrique cause maintenant le mouvement de Na^+ vers le compartiment 1. En tout cas la concentration $[\text{Na}^+]_2$ reste égale à $[\text{Cl}^-]_2$. (En réalité, une très petite différence des deux concentrations existe qui donne l'origine à une différence de potentiel de membrane. L'effet de cette différence sur la concentration dans la solution est minimal).

Alors, $[\text{Na}^+]_{\text{comp.1}}$ augmente avec la même valeur que $[\text{Cl}^-]_{\text{comp.1}}$: la différence de concentration pour le Na^+ à travers la membrane = la différence pour le Cl^- ; alors les rapports $[\text{Na}^+]_{\text{comp.1}}/[\text{Na}^+]_{\text{comp.2}}$ est égale au rapport $[\text{Cl}^-]_{\text{comp.2}}/[\text{Cl}^-]_{\text{comp.1}}$

Exemple:

Quand x est la quantité de Na^+ et Cl^- qui diffuse du compartiment 2 vers 1 on a:

$$\begin{aligned} [\text{Na}^+]_{\text{comp.2}} &= 100 \text{ mM} - x \\ [\text{Cl}^-]_{\text{comp.2}} &= 100 \text{ mM} - x \\ [\text{Na}^+]_{\text{comp.1}} &= 100 \text{ mM} + x \\ [\text{Cl}^-]_{\text{comp.1}} &= x \end{aligned}$$

On peut calculer la valeur de x on utilisant l'équation de Gibbs – Donnan $[\text{Na}^+]_1[\text{Cl}^-]_1 = [\text{Na}^+]_2[\text{Cl}^-]_2$

$$\begin{aligned} (100 + x)x &= (100 - x)(100 - x) \\ 100x + x^2 &= 10.000 - 200x + x^2 \\ 300x &= 10.000 \\ x &= 33.3 \end{aligned}$$

A l'équilibre on a:

$$\begin{aligned} [\text{Cl}^-]_1 &= 33 \text{ mM} \\ [\text{Na}^+]_1 &= (100 + 33) = 133 \text{ mM} \\ [\text{Cl}^-]_2 &= 100 - 33 = 67 \text{ mM} \\ [\text{Na}^+]_2 &= 100 - 33 = 67 \text{ mM} \end{aligned}$$

La somme des particules dans le compartiment 1 = $33 \text{ Cl}^- + 133 \text{ Na}^+ + 100 \text{ protéines} = 266 \text{ mM}$; dans le compartiment 2 = $67 \text{ Cl}^- + 67 \text{ Na}^+ = 134 \text{ mM}$.

Conclusion: on a plus de particules diffusibles et non diffusibles (protéines) dans le compartiment qui contient les anions (protéines) non diffusibles. Cette différence de solutés cause une différence de pression osmotique; cette différence est connue comme la **pression oncotique ou la pression osmotique colloïdale**.

Les conséquences de l'équilibre de Gibbs-Donnan sur la distribution des ions dans l'organisme sont doubles:

1. A cause des protéines (prot⁻) dans les cellules il y a plus de particules osmotiquement actives dans les cellules que dans le liquide interstitiel et comme les cellules animales ont des parois flexibles, elles finiraient par gonfler et éclater, s'il n'y avait pas la pompe Na^+/K^+ pour pomper les ions hors des cellules. Si la fonction de la pompe Na^+/K^+ est supprimée les cellules gonflent et éclateront.
2. Comme il y a plus de protéines dans le plasma que dans le liquide interstitiel, l'équilibre de Gibbs-Donnan modifie aussi les mouvements ioniques à travers la paroi des capillaires.

Le taux de filtration à un point quelconque le long d'un capillaire dépend de l'équilibre entre certaines forces qu'on appelle parfois les FORCES DE STARLING. Une de ces forces est le gradient de pression hydrostatique (la différence entre la pression hydrostatique du capillaire et celle du liquide interstitiel). L'autre force est le gradient de pression osmotique (la différence entre les pressions oncotiques du plasma et du liquide interstitiel). Cette composante est dirigée vers l'intérieur.

Ainsi:

$$\text{Mouvement liquidien} = k[(P_{\text{cap}} - P_{\text{interstit}}) - (P_{\text{osm.plasma}} - P_{\text{osm.interstit}})]$$

Où:

$$\begin{aligned} k &= \text{le coefficient de filtration capillaire} \\ P_{\text{cap}} &= \text{la pression hydrostatique intracapillaire} \\ P_{\text{interstit}} &= \text{la pression hydrostatique interstitielle} \\ P_{\text{osm.plasma}} &= \text{la pression osmotique colloïdale intracapillaire} \\ P_{\text{osm.interstit}} &= \text{la pression osmotique colloïdale interstitielle} \end{aligned}$$

Le transport épithélial.

Les cellules épithéliales tapissent la surface des organes creux et des conduits, et régissent le passage des substances à travers ces surfaces. Une des surfaces fait généralement face à une cavité remplie de liquide, LA MEMBRANE APICALE; la membrane plasmique qui se trouve du côté opposé est en général voisine d'un réseau de vaisseaux sanguins et porte le nom de MEMBRANE BASOLATERALE.

Une substance peut en principe traverser l'épithélium par 2 voies: LA VOIE PARACELLULAIRE OU LA VOIE TRANSCELLULAIRE. La diffusion par la voie paracellulaire est limitée par la présence de jonctions occlusives entre les cellules voisines. La perméabilité de la voie paracellulaire varie selon les épithéliums, certains sont plus perméables (p.ex. tubules rénaux proximaux, l'intestin grêle) et d'autres plus étanches (p.ex. les tubules rénaux collecteurs, le colon).

Les deux membranes, apicale et basolatérale, contiennent des canaux ioniques différents et des transporteurs protéiques pour le transport avec intermédiaire.

Exemples de transport actif à travers un épithélium:

- l'absorption des substances dans le sang à partir **du tube digestif** :
 p.ex.: l'absorption de glucose dans l'intestin grêle: cotransport Na⁺/glucose (transport actif secondaire, SGLT 1) à travers la membrane apicale, transport actif de Na⁺ à travers la membrane basolatérale (la pompe Na⁺/K⁺), transport passif facilité de glucose à travers la membrane basolatérale (via les transporteur GLUT). Le transport des particules Na⁺/glucose dans l'espace basolatérale augmente la pression osmotique et l'eau diffuse vers ces espaces par les voies trans- et paracellulaires. A cause de l'augmentation de la concentration de Cl⁻ et l'origine d'un potentiel transépithélial négatif (négatif dans la lumière) à cause du transport Na⁺/gluc électrogène, les ions de Cl⁻ suivent la voie paracellulaire.
- le passage de substances dans le sang entre **les tubules rénaux** et le sang au cours de la formation de l'urine.
- la sécrétion de sels et de liquide par **diverses glandes**, des glandes exocrines (les produits de sécrétion s'écoulent à travers un canal et sont libérés dans la lumière d'un organe, ou à la surface de la peau (p.ex. la sueur); des glandes endocrines: les produits de sécrétion s'écoulent directement dans le liquide interstitiel, et à partir de ce point, la substance diffuse dans le sang qui la transporte dans tout l'organisme. Ces substances sont les hormones. D'autres cellules peuvent sécréter des substances de nutriments aux autres cellules: les acides gras et du glycérol sécrétés par les cellules adipeuses, du glucose, des acides aminés, des lipides et des protéines par les cellules hépatiques. Les substances sécrétées par les glandes entrent dans 2 catégories:
 - les substances organiques qui sont, pour la plupart, synthétisées par les cellules glandulaires.
 - les sels et l'eau qui déplacés d'un compartiment extracellulaire à l'autre à travers l'épithélium glandulaire. Les molécules organiques sont sécrétées par les cellules glandulaires par l'intermédiaire de toutes les voies déjà décrites: diffusion dans le cas des substances liposolubles, transport avec intermédiaire pour certaines substances polaires, et exocytose pour les très grandes protéines. Les sels sont transportés de façon active à travers l'épithélium glandulaire, produisant des changements de l'osmolarité extracellulaire et, par conséquent, des changements du flux osmotique de l'eau (dépend de la perméabilité de la paroi pour l'eau). Dans les glandes exocrines, quand le liquide sécrété passe le long du canal reliant la glande à la surface de la lumière, la composition du liquide peut être modifiée par suite de phénomènes d'absorption ou de sécrétion exercés par les cellules du canal. Souvent, la composition du produit de sécrétion à l'extrémité du canal varie selon le débit de sécrétion, reflétant ainsi la durée de son séjour dans le canal où il peut être modifié.

L'endocytose et l'exocytose

Voyez le cours d'histologie.

1.3. L'origine du potentiel de membrane.

Toutes les cellules au repos ont une différence à travers leur membrane plasmique de telle sorte que l'intérieur de la cellule a une charge négative par rapport à l'extérieur: c'est le potentiel de repos. Par convention on a assigné un voltage nul au liquide extracellulaire. L'importance du potentiel de repos varie de -30 mV à -90 mV, selon le type de cellule. Le potentiel de membrane peut changer rapidement en réponse à un stimulus, une propriété primordiale dans le fonctionnement cellulaire.

Le potentiel de membrane peut s'expliquer par le fait qu'il existe un léger excès d'ions négatifs à l'intérieur de la cellule et un excès d'ions positifs à l'extérieur. Les charges en excès se rassemblent en une mince couche sur les faces interne et externe de la membrane plasmique. En revanche, la masse des liquides

intracellulaire et extracellulaire est électriquement neutre. Le nombre de charges positives et négatives qui doivent être séparées de part et d'autre de la membrane pour créer le potentiel est une fraction infime du nombre total de charges dans la cellule ou dans le milieu extracellulaire.

On peut calculer cette quantité d'ions de l'équation: charge = capacité de la membrane x voltage

(p.ex.: 1 cm² de membrane a une capacité de 1 µF = 10⁻⁶ Farad; pour un potentiel de repos de 100 mV la séparation de charges nécessaire pour expliquer cette valeur serait: 10⁻⁶ x 10⁻¹V = 10⁻⁷ Coulomb; 96.485 Coulomb = 1 mol, 1 Coulomb = environ 10⁻⁵ mol; alors 10⁻⁷ Coulomb = 10⁻⁵ x 10⁻⁷ mol = 10⁻¹² mol. Si la surface d'une cellule est 10⁻⁴ cm² on a besoin de 10⁻¹² x 10⁻⁴ = 10⁻¹⁶ mol pour expliquer une différence de 100 mV).

Pour comprendre la manière dont ces gradients de concentration des ions Na⁺ et K⁺ créent les potentiels de membrane, considérons deux compartiments séparés avec une membrane qui est perméable aux ions K⁺ et imperméable aux ions Na⁺. Dans le compartiment 1 on a une concentration de KCl de 100 mM, dans le compartiment 2 100 mM de NaCl. Les deux compartiments sont électriquement neutres. En raison de canaux ouverts pour K⁺, les ions K⁺ diffusent du compartiment 1 vers le compartiment 2. Après le passage de quelques ions K⁺ le compartiment 1 a un excès de charges positives et, de ce fait, le compartiment 2 a un excès de charges négatives. Par conséquent, il existe une différence de potentiel à travers la membrane. A mesure que le compartiment 1 devient de plus en plus positif et le compartiment 2 de plus en plus négatif, la différence de potentiel membranaire commence elle-même à influencer le déplacement des ions K⁺. Ils sont attirés par la charge négative du compartiment 2 et repoussés par la charge positive du compartiment 1.

Le potentiel de membrane pour lequel les deux forces, et donc les deux flux de K⁺ (de 2 vers 1, de 1 vers 2), ont la même valeur mais sont de sens opposés porte le nom de potentiel d'équilibre.

La valeur du potentiel d'équilibre pour tout ion dépend du gradient de concentration de cet ion de part et d'autre de la membrane et est donnée par l'équation de Nernst:

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_{\text{extracellulaire}}}{[\text{ion}]_{\text{intracellulaire}}}$$

où

R	= la constante des gaz
T	= la température absolue
F	= la constante de Faraday (nombre de coulombs par mole de charge, 96.485)
z	= la valence de l'ion
ln	= logarithme naturel en base e

En passant du log naturel (ln) au log dans la base 10 et en remplaçant certaines des constantes par leur valeur, l'équation devient:

$$E_{\text{ion}} = 61.5 \log \frac{[\text{ion}]_{\text{extracellulaire}}}{[\text{ion}]_{\text{intracellulaire}}} \quad \text{si on fait la mesure à } 37 \text{ } ^\circ\text{C} \text{ et on exprime le potentiel en mV}$$

Plus le gradient de concentration est grand, plus le potentiel d'équilibre est grand, car un plus grand flux attribuable au gradient électrique est nécessaire pour contrebalancer le flux attribuable au gradient de concentration.

Si la membrane qui sépare les deux compartiments est remplacée par une membrane qui contient seulement des canaux Na⁺, le potentiel d'équilibre sera le même, mais le compartiment 1 est positif par rapport au compartiment 2.

Les potentiels d'équilibre de quelques ions importants sont par exemple:

E _{Na}	= + 60 mV
E _K	= - 90 mV
E _{Cl}	= - 70 mV
E _{Ca}	= +120 mV

Comme la membrane réelle est perméable jusqu'à un certain degré à la fois aux ions Na⁺ et K⁺, le potentiel de membrane de repos n'est égal à aucun de ces deux potentiels d'équilibre. Parce que la membrane est plus

perméable aux ions K^+ qu'aux ions Na^+ , le potentiel de repos est proche du potentiel d'équilibre des ions K^+ , mais pas égal au E_K . Un petit nombre de canaux Na^+ sont ouverts à l'état de repos et quelques ions Na^+ passent continuellement dans la cellule, contrebalançant l'effet d'un nombre équivalent d'ions K^+ qui le quittent. Les concentrations sont restaurées continuellement par l'action de la pompe Na^+/K^+ . Tant que les gradients de concentration restent stables et que les perméabilités ioniques de la membrane ne changent pas, le potentiel électrique de part et d'autre de la membrane demeure constant.

Le potentiel de repos est donné par l'équation de Goldman:

$$\text{potentiel de repos} = 61.5 \log \frac{P_K[K^+]_{\text{extra}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{extra}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{intra}}}{P_K[K^+]_{\text{intra}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{extra}} + P_{Cl}[Cl^-]_{\text{intra}}}$$

P_K , P_{Na} , P_{Cl} sont les perméabilités membranaires au K^+ , Na^+ et Cl^- respectivement. Si les ions Cl^- se distribuent passivement selon le potentiel repos (leur E_{Cl} devient alors égal au potentiel de repos; ce n'est pas le cas dans toutes les cellules), la valeur du potentiel de repos dépend de la contribution de K^+ et Na^+ , et l'équation est simplifiée à:

$$\text{potentiel de repos} = 61.5 \log \frac{P_K[K^+]_{\text{extra}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{extra}}}{P_K[K^+]_{\text{intra}} + P_{Na}[Na^+]_{\text{extra}}}$$

en divisant le numérateur et le dénominateur par P_K on a:

$$\text{potentiel de repos} = 61.5 \log \frac{[K^+]_{\text{extra}} + P_{Na}/P_K[Na^+]_{\text{extra}}}{[K^+]_{\text{intra}} + P_{Na}/P_K[Na^+]_{\text{extra}}}$$

Quand P_K est plus élevée que P_{Na} , P_{Na}/P_K est un petit nombre (0.000...) et aussi $P_{Na}/P_K[Na^+]_{\text{extra}}$ et $P_{Na}/P_K[Na^+]_{\text{extra}}$ sont négligeable par rapport $[K^+]_{\text{extra}}$ et $[K^+]_{\text{intra}}$, et l'équation de Goldman est réduite à l'équation de Nernst.

En addition, l'activité de la pompe $3Na^+/2K^+$ (pompe électrogène) et le contretransport $3Na^+/Ca^{2+}$ (contretransport électrogène) contribuent directement à la valeur du potentiel de membrane. Dans la plupart des cellules la contribution de ces transporteurs électrogènes est petite, mais pas nul. La contribution de la pompe $3Na^+/2K^+$ est plus important indirectement parce qu'elle maintient les gradients de concentration qui créent la séparation des charges et, par conséquent, le potentiel lui-même.

Donc, la valeur du potentiel de membrane dépend de:

- la diffusion passive des ions, qui dépend des concentrations transmembranaires des ions et des perméabilités de la membrane pour les différents ions: c'est le plus important.
- transports électrogènes.

Le flux net d'un ion dépend de la différence $E_{\text{ion}} - \text{potentiel de membrane}$ (= la force pour le mouvement net) et la perméabilité ou la conductivité de la membrane pour l'ion. La perméabilité dépend des canaux qui sont ouverts à un certain moment. Cette proportion dépend de la probabilité qu'un canal s'ouvre, le nombre de canaux, la durée de l'ouverture.

Alors, le flux net d'un ion (le courant ionique) =

le nombre de canaux dans la membrane x probabilité qu'un canal est ouvert x conductivité d'un canal x ($E_{\text{ion}} - \text{potentiel de repos}$)

Chapitre 2. Mécanismes homéostatiques et communication cellulaire.

L'**homéostasie** représente les conditions relativement stables du milieu intérieur, qui résultent des réponses compensatrices mises en jeu par **les systèmes homéostatiques**.

2.1. Définitions et quelques concepts importants:

- **équilibre dynamique**: veut dire qu'un variable particulière du système, p.ex. la température corporelle, ne change pas, mais au prix d'un apport constant d'énergie (la chaleur) afin de maintenir la constance de la variable.
- **point de réglage**: la valeur de la variable au point d'équilibre (p.ex. pour la température corporelle, 37 °C).
- **bilan entre input et output**: la stabilité d'une variable dépend de l'équilibre entre les inputs et les outputs, p.ex. pour la thermorégulation: la température reste constante parce que la production de chaleur par le métabolisme (l'input) est égale à la déperdition de chaleur par l'organisme (l'output).
- **rétroaction négative**: une augmentation ou une diminution de la variable régulée entraîne des réponses que tendent à amener la variable dans une direction opposée (négative) à celle du changement initial; p.ex. une diminution de la température corporelle par un abaissement rapide de la température ambiante amène des réponses qui tendent à l'augmenter, c'est-à-dire la ramener à sa valeur initiale. Au contraire, dans **la rétroaction positive** la perturbation initiale du système déclenche une succession de phénomènes qui amplifie davantage la perturbation (p.ex. pendant la phase initiale du potentiel d'action)
- **régulation** de beaucoup de fonctions par le système nerveux implique **un arc de réflexe** avec des neurones sensibles, une voie afférente, un centre contrôleur dans le système nerveux central, une voie efférente neurale ou hormonale.
- **signal d'erreur**: les systèmes de régulation homéostatique ne peuvent maintenir une constance complète du milieu intérieur vis-à-vis des changements incessants de l'environnement; ils ne peuvent que minimiser les variations: il reste toujours un signal d'erreur. La valeur du signal d'erreur dépend de l'importance du changement externe, de la sensibilité des détecteurs, de l'efficacité des connexions entre les composantes du système et de la réactivité de la composante final du système de régulation. P.ex. le système thermorégulateur est extrêmement sensible, de telle sorte que la température corporelle ne varie normalement que de 1 °C, même vis-à-vis de variations marquées de l'environnement.
- Le point de réglage de certaines variables peut être **réajusté** (p.ex. la tension artérielle pendant des exercices physiques; la fièvre par suite d'une infection).
- Les points de réglage de plusieurs variables régulées varient chaque jour sur **une base rythmique, les rythmes biologiques, rythmes circadien** (p.ex. le point de réglage de la température corporelle est plus élevée durant le jour que durant la nuit).
- Il n'est pas possible aux systèmes de régulation homéostatique de tout maintenir relativement constant. Il y a **une hiérarchie** établie selon l'importance accordée à chaque variable, si bien que la constance de certaines variables est modifiée de façon à maintenir d'autres variables relativement constantes.
- **la régulation prédictive**: prévoit les changements de la variable régulée (p.ex. la température corporelle interne), accélère les réponses homéostatiques de l'organisme et réduit au minimum les fluctuations de la valeur de la variable régulée (p.ex. les neurones sensibles à la température dans la peau détectent la température ambiante et transmettent cette information à l'encéphale avant que la température interne est changée).
- **l'acclimatation**: les systèmes de régulation homéostatiques sont des adaptations biologiques héréditaires. La capacité d'un individu de s'adapter à un stress environnemental particulier n'est pas invariable: elle peut s'accroître, sans changement génétique, par une exposition prolongée à ce stress (p.ex. l'augmentation de la transpiration après quelques jours dans un environnement chaud).
- la plupart des acclimatations sont réversibles. Si l'acclimatation se produit très tôt au cours de la vie, à une période critique du développement d'une structure ou d'une réponse, elle peut devenir irréversible. On parle **d'acclimatation développementale** (p.ex. le thorax en tonneau des sujets originaires de la cordillère des Andes).

- **bilan négatif, bilan positif, bilan équilibré:** plusieurs systèmes s'occupent de l'équilibre d'une composante chimique. Pour toute substance chimique, trois bilans sont possible: quand les pertes excèdent les gains, de telle sorte que la quantité totale de la substance dans l'organisme diminue, on parle d'un bilan négatif; si les gains excèdent les pertes, c'est le bilan positif. Quand les gains sont égales aux pertes, c'est le bilan équilibré
p.ex. le bilan de sodium quand on augmente la consommation de sel (de 7 à 15 g par jour): les reins ont besoin de 3-4 jours avant que l'excrétion est égale à la consommation de sel augmentée. Au moment d'un nouveau bilan équilibré le sujet a environ 2-3 % de sodium en plus dans son organisme. Ce sont les 2 à 3 % de sodium en plus qui constituent le signe d'erreur continu aux systèmes de régulation qui amènent les reins à excréter 15 g NaCl par jour plutôt que 7 g.

2.2. Les composantes des systèmes homéostatiques.

2.2.1. Les réflexes.

Dans le sens le plus stricte, un réflexe est une réponse intégrée, non apprise et involontaire à un stimulus. En général, la plupart des réflexes, quelque fondamentaux qu'ils semblent, sont susceptibles d'être modifiés par l'apprentissage. Il est donc souvent difficile d'établir une distinction nette entre un réflexe fondamental et un réflexe qui a une composante acquise.

Les composantes de l'arc réflexe sont: la cellule réceptrice, la voie afférente, le centre d'intégration, la voie efférente et l'effecteur. Les voies peuvent être neuronales ou hormonales.

Les réponses homéostatiques locales sont aussi des enchaînements stimulus-réponse mais elles ne surviennent que dans le voisinage du stimulus et elles ne font intervenir ni les nerfs ni les hormones (p.ex. des substances libérées dans une zone lésée dans la peau qui aident la défense locales; des substances libérées par les muscles exerçants en augmentant le débit sanguin local). Elles sont la base des mécanismes d'autorégulation.

2.2.2. Les messagers chimiques intercellulaires: les messagers primaires.

Catégories de messages chimiques: les neurotransmetteurs, les neurohormones (p.ex. l'hormone antidiurétique), les hormones, les substances paracrines, les substances autocrines.

Un même messager peut parfois être défini comme neurotransmetteur, comme hormone, comme agent paracrine ou autocrine selon le type de cellules qui l'a sécrété et la situation des cellules cibles.

Dans la plupart des cas les messagers sont sécrétés dans le milieu extracellulaire sauf en cas de:

1. diffusion à travers des jonctions communicantes (p.ex. dans le coeur, certains muscles lisses).
2. le messager sécrété si situe à la face extérieure de la membrane plasmique de cette cellule. Dans ce cas la cellule s'unit à la cellule cible par l'intermédiaire du messager membranaire.

Exemple des messagers locaux: les eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes font partie d'une grande famille de messagers dérivés de l'acide arachidonique. Ils fonctionnent surtout comme agents paracrines et autocrines dans les réponses locales (p.ex. dans des réactions d'inflammation). La première étape de la production des eicosanoïdes est la scission, catalysée par la phospholipase A2, de l'acide arachidonique des phosphoglycérides de la membrane plasmique. Deux voies de synthèse sont issues de l'acide arachidonique: la première, catalysée par la cyclo-oxygénase, aboutit à la formation des **prostaglandines** et des thromboxanes; la seconde, catalysée par la lipoxygénase, aboutit à la formation des **leucotriènes**.

2.2.3. Les récepteurs dans les cellules cibles.

Terminologie.

Les récepteurs des messagers chimiques sont des protéines situées dans la membrane plasmique de la cellule cible, soit à l'intérieur de la cellule et avec laquelle le ligand se lie afin d'exercer ses effets. La liaison du messager au récepteur se caractérise par:

- **spécificité:** sélectivité ou capacité du récepteur de réagir à un seul type de molécules.
- **saturation:** degré d'occupation des récepteurs par le messager.
- **affinité:** puissance avec laquelle le messager chimique se lie au récepteur.
- **compétition:** capacité de différentes molécules de structure similaire de se lier au même récepteur.

Une substance **antagoniste** est une molécule qui se lie à un récepteur à la place du messager normalement présent dans l'organisme, mais qui ne déclenche pas de réponse cellulaire.

Une substance **agoniste** est un messager chimique qui se lie au récepteur et déclenche la réponse cellulaire. Ce terme désigne souvent un médicament qui imite l'action du messager normal.

La régulation à la baisse: diminution du nombre total de récepteurs de la cellule cible pour un messager donné en réponse à l'exposition prolongée à une forte concentration extracellulaire du messager.

La régulation à la hausse: hausse du nombre total des récepteurs de la cellule cible pour un messager donné en réponse à l'exposition prolongée à une faible concentration extracellulaire du messager.

Hypersensibilité: augmentation de la faculté de répondre d'une cellule cible à un messager donné par suite d'une régulation à la hausse.

2.2.4. Les mécanismes de transduction du signal pour les récepteurs de la membrane plasmique: les seconds messagers

La liaison du messager au récepteur entraîne un changement de la conformation du récepteur. Les réponses cellulaires au messager peuvent être:

1. des changements de la perméabilité, des propriétés de transport ou du potentiel de membrane.
2. des changements du métabolisme cellulaire.
3. des changements de l'activité sécrétrice de la cellule.
4. des changements de l'activité contractile dans le cas d'une cellule musculaire.

Classification des récepteurs de la membrane plasmique selon leur mécanisme de transduction du signal:

1. récepteurs qui fonctionnent eux-mêmes comme des canaux ioniques.
2. récepteurs qui fonctionnent eux-mêmes comme des protéines kinases comme les tyrosines kinases.
3. récepteurs qui activent des protéines G qui agissent sur des protéines effectrices dans la membrane plasmique. Les protéines effectrices comprennent:
 - a. adénylate cyclase, qui catalyse la formation de l'AMP_{cyclique}.
 - b. la guanylate cyclase, qui catalyse la formation de GMP_{cyclique}.
 - c. la phospholipase C, qui catalyse la formation de diacylglycérol et d'inositol triphosphate.
 - d. des canaux ioniques. Une protéine G peut aussi influencer le canal par l'intermédiaire d'un second messager.

De façon très courante, le récepteur peut activer, par l'intermédiaire d'une protéine G_s ou inhiber, par l'intermédiaire d'une protéine G_i, une enzyme effectrice membranaire.

A côté des seconds messagers AMP_c, GMP_c, DAG, IP₃, le calcium est un des messagers les plus répandus.

Le calcium comme second messager.

Mécanismes par lesquels la stimulation d'une cellule aboutit à une augmentation de la concentration de Ca²⁺ dans le cytosol:

1. activation du récepteur par un second messager.
 - a. l'ouverture des canaux Ca²⁺ de la membrane plasmique est réglé directement ou indirectement par des protéines G.
 - b. le réticulum endoplasmique libère le calcium. L'IP₃ est responsable pour cette libération.
 - c. un second messager inhibe le transport actif du calcium hors de la cellule.
2. ouverture de canaux Ca²⁺ dans la membrane plasmique sensibles au voltage.
3. ouverture de canaux Ca²⁺ dans le réticulum sarcoplasmique engendré par le calcium entrant dans la cellule (cellules cardiaques) ou par la dépolarisation de la membrane plasmique (muscle squelettique).

Mécanisme par lesquels une augmentation de la concentration du Ca²⁺ entraîne les réponses cellulaires:

1. le Ca²⁺ se lie à la calmoduline en produisant un changement de conformation ce qui lui permet de se combiner avec diverses enzymes et autres protéines. Un grand nombre de ces enzymes sont des protéines kinases.
2. Liaison avec d'autres protéines avec des effets comparables à la calmoduline.

Chapitre 3. L'influx nerveux.

3.1. L'échange d'information dans le système nerveux.

3.1.1. La morphologie fonctionnelle du neurone.

- **Les dendrites**, hérissées de petites protubérances en forme de boutons appelées **épines dendritiques**. Avec le **corps cellulaire** les dendrites sont la zone réceptrice d'information. On y a l'origine d'une **réponse électrique locale graduée** ('amplitude modulation', AM) sous l'influence d'une liaison entre un neurotransmetteur et un récepteur dans la membrane.
- Un neurone typique possède un long axone qui naît d'un endroit légèrement épaissi du corps cellulaire, le **cône d'implantation de l'axone**. La première portion de l'axone c'est le segment initial, c'est l'origine de l'influx nerveux. L'influx nerveux du type **tout-ou-rien est propagé** le long de l'axone.
- L'axone se ramifie en plusieurs branches terminales, chacune finissant par un certain nombre de **boutons synaptiques**. Ces boutons renferment des **granules ou vésicules** dans lesquels sont stockés les **neurotransmetteurs**.
- Les neurones périphériques peuvent être **myélinisés** ou non-myélinisés. Le neurone myélinisé est recouvert d'une gaine de myéline, un complexe protéolipidique, constitué de plusieurs couches de la membrane cellulaire des cellules de Schwann. La gaine de myéline est nécessaire pour la propagation rapide de l'influx nerveux. La perte de myéline s'accompagne d'un ralentissement ou d'un blockage de la conduction dans les axones touchés. Dans le système nerveux central la plupart des neurones sont myélinisés, mais les cellules qui forment la myéline sont des oligodendrocytes. La gaine de myéline recouvre tout l'axone, à l'exception de sa terminaison et des noeuds de Ranvier.
- des protéines (neurotransmetteurs protéiques, facteurs de croissances) sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi pour ensuite être transportées le long de l'axone jusqu'aux boutons synaptiques par le **processus de flux axoplasmique**. Si l'axone est coupé, sa partie distale dégénère. On a la possibilité d'un flux antérograde par médiation d'une protéine motrice, la kinésine, et d'un flux rétrograde, des terminaisons vers le soma, dépendant de la dynéine. Les vésicules synaptiques sont recyclées dans la membrane, mais après avoir servi, certaines sont ramenées dans le soma et déposées dans les lysosomes.

Les neurones possèdent 4 zones importantes pour la transmission de l'information:

- une zone réceptrice ou dendritique avec des changements du potentiel de membrane gradués.
- un site où sont générés les potentiels d'action propagés: le segment initial dans un motoneurone, le premier noeud de Ranvier dans des neurones sensitifs.
- un prolongement axonal qui transmet l'influx jusqu'à la terminaison nerveuse.
- des terminaisons nerveuses dans lesquelles le potentiel déclenche la libération des transmetteurs synaptiques.

Pour la transmission de l'information on a: une voie afférente (la voie sensible), un centre d'intégration avec des interneurons et une voie efférente.

3.1.2. Propriétés électriques passives.

La membrane cellulaire comme résistance et condensateur montés en parallèle.

Si on laisse passer un courant à travers la membrane plasmique, le potentiel transmembranaire se trouve modifié. Si le courant est faible, le changement de potentiel également faible et il cesse sitôt qu'on retire la source du courant, sans changer la polarité de membrane: un changement pareil est appelé une réponse passive. La réponse passive à un échelon rectangulaire du courant est un changement exponentiel du potentiel de membrane. Ceci peut s'expliquer si l'on suppose que la membrane plasmique se comporte comme un condensateur monté en parallèle avec une résistance. Ces deux éléments sont responsables de ce

qu'on appelle les propriétés passives de la membrane: la bicouche lipidique se comporte comme un condensateur entre deux conducteurs (les deux milieux, intra- et extracellulaire). Toute charge passant par les milieux conducteurs s'accumule sur les côtés du condensateur. La quantité de charges électriques accumulées est reliée au voltage V à travers la capacité électrique par l'équation: charge, $Q =$ capacité, $C \times$ voltage, V .

Puisque les passages ioniques à travers la membrane sont différents de la bicouche lipidique, ils constituent un élément électrique qui est en parallèle avec la capacité de la membrane.

Le courant I_m qui traverse la membrane est la somme du courant nécessaire pour charger le condensateur membranaire (courant capacitif, I_c) et du courant qui passe à travers la résistance membranaire (courant ionique, I_i) :

$$I_m = I_c + I_i$$

La quantité de charges électriques accumulées sur le condensateur va changer dans le temps selon:

$$I_c = C \, dV/dt$$

Donc le courant membranaire total est donné par:

$$I_m = C_m \times dV/dt + I_i$$

Où

$$I_m = C_m \times dV/dt + V_m/R_m$$

R_m est la résistance total de la membrane dépendant de l'état ouvert ou fermé des canaux ioniques.

Une résistance en parallèle avec une capacité explique pourquoi le potentiel transmembranaire change de façon exponentielle avec une constante de temps $= R_m \times C_m$.

L'application d'un stimulus inférieur pour déclencher un potentiel d'action via la cathode entraîne un changement de potentiel dépolarisant localisé. L'amplitude de cette réponse décroît rapidement entre les électrodes de stimulation et d'enregistrement. Pendant que le courant traverse la longueur de l'axone, une partie se dissipe à travers la membrane plasmique. La quantité de courant qui se dissipe de cette façon dépend des propriétés électriques passives de la membrane. Plus la résistance membranaire est élevée, moins le courant se dissipe à travers cette membrane et plus le courant peut atteindre des parties éloignées de l'axone.

$$V_x = V_0 \times e^{-x/\lambda}$$

où

V_x = le potentiel à distance x du site de stimulation

V_0 = le potentiel au site de la stimulation (distance 0)

x = la distance entre l'électrode de stimulation et d'enregistrement

λ = constante de longueur

λ est proportionnel à la racine carrée du rapport entre la résistance de la membrane sur la résistance intracellulaire (cytosol) et le diamètre de la cellule.

Quand λ est grand la diminution du changement de potentiel en fonction de la distance est moins; ça veut dire qu'un signal est moins atténué comme la résistance de la membrane est plus élevée (effet de myéline!), la résistance intracellulaire est moins (peut être appliqué aussi au niveau des **jonctions communicantes**, p.ex. dans le coeur) et le diamètre est grand □ les neurones dans lesquelles la propagation du potentiel d'action est le plus rapide sont des cellules à grand diamètre).

Un courant anodique produit un changement de potentiel hyperpolarisant. Les changements locaux gradués du potentiel sont appelés potentiels électrotoniques. On dit que la membrane est **dépolarisée** quand la valeur de son potentiel est moins négative que la valeur de repos. La membrane est **hyperpolarisée** quand la valeur de son potentiel est plus négative que la valeur de repos.

Les potentiels électrotoniques sont confinés à des zones relativement petites de la membrane. Ils peuvent se manifester sous forme d'une dépolarisation ou d'une hyperpolarisation. Si cette zone est dépolarisée, le potentiel de cette petite zone est moins négatif que celui des zones voisines. A l'intérieur de la cellule, les ions positifs circulent dans le liquide intracellulaire à partir de la zone dépolarisée vers les zones au repos,

plus négatives. Simultanément, à l'extérieur de la cellule, les charges positives vont des zones plus positives au repos vers les zones moins positives tout juste créées par la dépolarisation. Plus le changement est grand, plus les courants sont grands. Le courant local enlève des charges positives aux zones voisines du site de dépolarisation le long de la face externe de la membrane et en ajoute aux zones voisines du site de dépolarisation le long de la face interne de la membrane. Il produit ainsi une dépolarisation dans les zones de la membrane voisines du site qui était dépolarisé à l'origine. Parce que le courant transmembranaire diminue en fonction de distance on dit que la propagation du potentiel électrotonique est **décroissante**.

Divers potentiels électrotoniques portent des noms différents selon la localisation du potentiel ou la fonction qu'il accomplit: **potentiels synaptiques, potentiels récepteurs, potentiels de la plaque motrice, potentiel entraîneur**.

À des dépolarisations basses les changements du potentiel sont linéaires avec l'intensité du stimulus dépolarisant ou hyperpolarisant. Avec le stimulus cathodique plus fort, les réponses cathodiques sont plus grandes que celles qu'on attendrait de l'intensité du stimulus. Enfin, lorsque le stimulus cathodique est assez forte pour générer environ 10-15 mV de dépolarisation (potentiel de seuil ou le seuil d'excitation), un potentiel d'action sera déclenché. Cette réponse proportionnellement plus forte aux stimuli cathodiques assez forts survient lorsque les canaux Na^+ commencent à s'ouvrir.

3.1.3. Le potentiel d'action.

La membrane de la cellule nerveuse est polarisée au repos, alors que les charges positives sont alignées du côté externe de la membrane et les charges négatives, du côté interne. Pendant le potentiel d'action, cette polarité est abolie et elle s'inverse même pendant un court instant.

Le potentiel de membrane peut être enregistré avec l'aide des microélectrodes intracellulaires, avec une microélectrode de verre positionnée à l'intérieur de la cellule. Un potentiel d'action montre deux phases caractéristiques:

1. **une phase rapide de dépolarisation** durant laquelle le potentiel intracellulaire perd sa négativité et devient positif, suivie par
2. **une phase de repolarisation**, relativement lente, au cours laquelle la membrane recouvre sa polarité négative. À la fin de la repolarisation, pendant une phase appelée '**posthyperpolarisation**' la membrane atteint temporairement des valeurs plus négatives que la valeur de son potentiel de repos.

Des cellules qui sont capables de déclencher un potentiel d'action sont appelées des **cellules excitables**: les neurones, les cellules musculaires et certaines cellules du système endocrinien.

Le potentiel d'action est le résultat d'un changement temporaire de la perméabilité de la membrane aux ions. Lors d'un seul potentiel d'action, le gradient de concentration des ions reste pratiquement inchangé. Une modification de la perméabilité membranaire conduit à une modification du potentiel de membrane; une modification de potentiel peut à son tour influencer la perméabilité (par médiation de canaux dépendant du voltage).

Ce processus a été étudié à l'aide de la technique du potentiel imposé. On introduit 2 électrodes dans la cellule: l'une sert à mesurer le potentiel de membrane, l'autre à injecter le courant. Le potentiel de membrane mesuré est comparé à une valeur du potentiel choisie et la différence entre les deux potentiels cause une injection de courant dans la cellule via la seconde électrode intracellulaire. Le courant alimenté dans le milieu cellulaire et trouve son chemin de retour à travers la membrane cellulaire: ainsi il correspond au courant de la membrane (loi de Ohm = courant $I = V/R$, ou $V = I \times R$; lorsque V est constant, imposé, $I \times R$ est constant aussi; quand R change par l'ouverture ou la fermeture de canaux ioniques I doit changer aussi; le courant mesuré 'suit' le courant ionique et le changement de R). On peut changer le potentiel de membrane d'une manière rectangulaire et on peut mesurer le courant dont on a besoin pour maintenir la membrane à des niveaux différents.

L'étude de la participation de canaux sodium (dépolarisation rapide) et potassium (repolarisation) est aidée aussi par la découverte de **toxines et des médicaments** qui influence sélectivement l'un ou l'autre canal. P.ex. la tétrodotoxine (TTX), une toxine isolée d'un poisson japonais, supprime le passage des ions Na^+ (courant entrant) en laissant intact le passage de K^+ (courant sortant). D'autre part le tétraéthyl ammonium (TEA) bloque le courant K^+ en laissant intact le courant entrant de sodium.

Pour chaque canal Na^+ , il existe deux sortes de portes qui doivent être ouvertes pour que le canal soit ouvert. Une porte appelé 'm' ou **porte d'activation** s'ouvre avec la dépolarisation et se ferme avec l'hyperpolarisation. L'autre type appelé 'h' ou **porte d'inactivation** s'ouvre avec l'hyperpolarisation et se ferme avec la dépolarisation. La probabilité pour la porte 'm' de s'ouvrir augmente comme une fonction

sigmoïde de la dépolarisation (elle est pratiquement 0 à des potentiels plus négatifs que -60 mV). La probabilité pour la porte 'h' de s'ouvrir augmente d'une manière sigmoïde avec l'hyperpolarisation (elle est pratiquement égale à 0 à des potentiels plus positifs que -50 mV). La cinétique de ces deux types de portes est également très différentes: les portes 'm' ont une cinétique très rapide, i.e. elles s'ouvrent et se ferment très rapidement tandis que les portes 'h' ont une cinétique plus lente.

Les canaux K^+ sont formés d'un seul type de portes, les portes 'n' qui, comme les portes m des canaux sodiques s'ouvrent avec une dépolarisation au-delà de -50 mV mais qui contrairement aux portes 'm' des canaux sodiques ont une cinétique plus lente.

Dans les conditions de repos (potentiel de membrane plus négatif que -50 mV), les canaux Na^+ sont fermés puisque, bien que la plupart de leurs portes h soient ouvertes, toutes les portes m sont fermées. Suite à dépolarisation, un certain nombre de portes m vont s'ouvrir rapidement. Puisque les portes h changent leur état plus lentement, il y aura une période pendant laquelle les portes m et h d'un certain nombre de canaux Na^+ seront ouvertes, permettant un influx des ions Na^+ en aval de leur gradient de concentration.

Donc, suite à une dépolarisation rectangulaire, les canaux Na^+ sont activés (ils s'ouvrent), mais ensuite ils deviennent inactivés (ils se ferment):

au repos → **activé** → **inactivé**
(fermé) **(ouvert)** **(fermé)**

La séquence des événements pendant un potentiel d'action se déroule comme une rétroaction positive, feedback positif, action régénérative):

1. dépolarisation	→	2. ouverture des portes m
↑		↓
4. courant sodique entrant	←	3. ouverture des canaux Na^+

Normalement, les canaux K^+ ne sont pas inactivés, parce qu'ils ont un seul type de porte, et lorsque cette porte s'ouvre suite à une dépolarisation, les canaux restent ouverts aussi longtemps que la dépolarisation est maintenue.

Le processus s'arrête à cause d'une diminution du courant Na^+ et d'une augmentation concomitante du courant K^+ . Le courant Na^+ décroît parce que: 1. La force motrice du mouvement de Na^+ décroît parce que le potentiel de membrane s'approche du potentiel d'équilibre de Na^+ , 2. Avec le temps plus de portes h ont atteint leur état de fermeture. La dépolarisation cause également une ouverture lente des portes n des canaux K^+ , et les ions K^+ sortent de la cellule en aval de leur gradient électrochimique. Lorsque l'efflux de K^+ contrebalance l'influx de Na^+ , le courant net devient sortant et initie la repolarisation.

Dépolarisation	diminution de la force motrice du Na^+	fermeture des portes h	ouverture des portes n
	↓	↓	↓
↑ (-)rétroaction négative ←	diminution du courant Na^+		augmentation du courant sortant K^+

Après la fermeture des canaux Na^+ , au moins certaines des canaux K^+ supplémentaires restent ouverts, ce qui provoque un léger dépassement hyperpolarisant dans les neurones (**posthyperpolarisation**).

Les flux ioniques associés au potentiel d'action sont très petits qu'ils ne produisent que des changements infinitésimaux des concentrations ioniques intracellulaires. Pourtant avec une répétition des potentiels d'action à haute fréquence les concentrations seront modifiées (augmentation de Na^+ dans les cellules, augmentation de K^+ dans les fentes intercellulaires). **L'activité continue de la pompe Na/K empêche l'accumulation des ions Na^+ et la perte de K^+ .**

3.1.4. Excitabilité nerveuse.

Le seuil

Toutes les dépolarisations amorcées par un stimulus ne déclenchent pas toujours la réaction positive qui conduit à un potentiel d'action. Les potentiels d'action se produisent seulement quand la membrane est assez suffisamment dépolarisée, et donc quand un nombre suffisant de canaux Na^+ sont ouverts, de telle sorte que l'entrée des ions Na^+ dépasse la sortie des ions K^+ . Si le nombre des canaux Na^+ ouverts est faible, le courant Na^+ qui est généré peut ne pas être suffisant pour contrebalancer le courant K^+ au repos. Dans ce cas, le potentiel de membrane retourne à son niveau de repos si le stimulus cesse (réponse locale). Si, au contraire, le nombre de canaux Na^+ ouverts par le stimulus est assez grand, une dépolarisation ultérieure aura lieu, même si il n'y a plus de stimulus (**réponse régénérative**). Le seuil désigne le potentiel de membrane pour lequel le flux net des ions à travers les canaux ioniques change de sens et s'effectue vers l'intérieur. Les stimuli juste assez puissants pour dépolariser la membrane jusqu'au seuil sont des **stimuli liminaux**. Pour les dépolarisations inférieures au seuil, le flux des ions K^+ vers l'extérieur excède toujours l'entrée des ions Na^+ , et la boucle de réaction positive génératrice du potentiel d'action ne peut pas être enclenchée. Ces dépolarisations faibles sont des **potentiels subliminaux** et les stimuli sont des **stimuli subliminaux**. Les stimuli supraliminaux déclenchent des potentiels d'action qui ont exactement la même amplitude que ceux qui sont causés par les stimuli liminaux. Les potentiels d'action suivent la règle **de tout-ou-rien**.

En raison de cette règle un seul potentiel d'action ne peut pas apporter d'information sur l'intensité de la stimulation qui l'a déclenché. **Cette information dépend en partie de la fréquence des potentiels d'action, et non de leur amplitude.**

L'intensité pour atteindre le seuil varie selon la durée d'application du stimulus: un stimulus faible doit être appliqué plus longtemps et un stimulus fort, moins longtemps. La relation entre l'intensité et la durée du stimulus est appelée courbe intensité-durée. La rhéobase signifie l'intensité minimale pour atteindre le seuil; la chronaxie c'est la durée d'un stimulus qui a une intensité qui est 2x l'intensité de la rhéobase.

Les périodes réfractaires.

Au cours du potentiel d'action, un 2^e stimulus – quelle que soit l'intensité – ne peut pas produire un 2^e potentiel d'action, car la membrane est en **période réfractaire absolue**. Après cette période, il y a un intervalle au cours duquel un stimulus peut produire un second potentiel d'action seulement si son intensité est nettement plus grande que le seuil. C'est la **période réfractaire relative**. L'incapacité pour un nerf de répondre à un stimulus qui dans les conditions normales est efficace peut s'expliquer en termes d'état des canaux Na^+ et K^+ . Pendant la dépolarisation les canaux Na^+ sont inactivés. Après la repolarisation du nerf, de plus en plus de portes h auront le temps de rétablir leur état ouvert, ce qui rend ainsi quelques canaux Na^+ disponibles pour une ouverture lors d'un stimulus dépolarisant. Cependant, à cause 1/ du nombre limité de canaux Na^+ disponibles et 2/ de la présence d'une perméabilité élevée au K^+ due aux canaux K^+ non encore fermés par la lente désactivation (= fermeture des portes n), un stimulus plus intense que la normale sera nécessaire pour mobiliser suffisamment de canaux Na^+ de façon à contrebalancer le courant K^+ .

Les périodes réfractaires limitent le nombre de potentiels d'action qu'une membrane excitable peut produire dans un intervalle donné. La plupart de neurones répondent à des fréquences atteignant 100 potentiels d'action par seconde.

L'adaptation et l'accommodation.

Le seuil d'excitation ne dépend pas seulement de l'excitabilité du nerf, mais aussi des caractéristiques du stimulus. Lorsque la vitesse de croissance du stimulus diminue, l'intensité maximale du stimulus nécessaire pour atteindre le seuil d'excitation augmente. Ce phénomène est appelé **accommodation**. Il résulte de la fermeture de beaucoup plus de portes h lors d'un stimulus induisant une lente dépolarisation. Il devient nécessaire de dépolariser le nerf à un niveau moins négatif pour recruter suffisamment de canaux Na^+ . L'**adaptation** est une diminution de la fréquence des potentiels d'action dans un neurone en dépit du maintien du stimulus à une intensité constante. Pendant le stimulus constant, la proportion de portes h, qui restent dans un état fermé, augmente.

La propagation des potentiels d'action.

Une fois qu'un potentiel d'action est produit, il produit un courant local qui est assez puissant pour servir de stimulus qui dépolarise la membrane voisine jusqu'au potentiel de seuil. La boucle de réaction positive

prend la suite et un nouveau potentiel d'action apparaît. Alors, les potentiels d'action ne se propagent pas de façon décroissante comme le font les potentiels électrotoniques. Comme les zones membranaires qui viennent de subir un potentiel d'action sont réfractaires et ne peuvent pas en produire un autre immédiatement, le seul sens de propagation du potentiel d'action est celui qui est opposé à la zone de la membrane qui vient d'être stimulée.

La vitesse de propagation augmente lorsque:

- la résistance membranaire augmente: la myéline est un isolant qui rend plus difficile la circulation du courant entre les compartiments extra- et intracellulaire.
- la résistance intracellulaire diminue, p.ex. par une augmentation du diamètre du neurone.
- l'amplitude du potentiel d'action est élevée.
- la vitesse de dépolarisation pendant la dépolarisation rapide augmente.

Dans les fibres myélinisées la densité de canaux Na^+ est faible dans la zone myélinisée de l'axone. Les potentiels d'action ne se produisent donc pas dans les segments de membrane couverts de myéline. Ils se produisent seulement aux noeuds de Ranvier où la gaine de myéline est interrompue et la densité des canaux Na^+ est élevée. Ainsi, les potentiels d'action sautent d'un noeud de Ranvier à l'autre au cours de leur propagation le long d'une fibre myélinisée (**conduction saltatoire**).

La vitesse de conduction varie de 0.5 m/sec dans les fibres amyéliniques de petit diamètre à 100 m/sec dans les fibres myélinisées de gros diamètre.

Le déclenchement des potentiels d'action.

Dans les neurones afférents, la dépolarisation initiale jusqu'au seuil est atteinte par un potentiel électrotonique engendré dans les récepteurs situés aux extrémités périphériques des neurones. Dans tous les autres neurones, la dépolarisation jusqu'au seuil est attribuable soit à un potentiel électrotonique engendré par l'input synaptique parvenant au neurone, soit un changement spontané du potentiel de membrane du neurone, **un potentiel entraîneur**, ou potentiel 'pacemaker'.

La production spontanée des potentiels d'action par les potentiels entraîneurs a lieu en l'absence de tout stimulus externe. C'est une propriété inhérente de certains neurones et d'autres cellules excitables comme certaines cellules cardiaques et muscles lisses. Dans ces cellules, les canaux ioniques s'ouvrent et se ferment suivant un mécanisme intrinsèque dont l'effet net est une dépolarisation électrotonique de la membrane. Si le seuil est atteint, un potentiel d'action se produit. La membrane se repolarise ensuite et recommence à se dépolariser. Ces cellules n'ont pas de potentiel de repos stable. La vitesse avec laquelle la membrane se dépolarise jusqu'au seuil détermine la fréquence des potentiels d'action. Les potentiels entraîneurs interviennent dans plusieurs comportements rythmiques comme la respiration, les battements cardiaques et les mouvements des parois de l'estomac et des intestins.

3.2. Transmission synaptique.

Une jonction synaptique est le lieu de juxtaposition entre un nerf et une autre cellule (nerveuse, sécrétoire, musculaire), au niveau duquel il existe des mécanismes permettant à l'excitation électrique de passer du nerf vers l'autre cellule. Trois éléments contribuent à la formation d'une jonction synaptique: **une membrane présynaptique, une membrane postsynaptique et le milieu extracellulaire séparant ces deux membranes (fente synaptique)**. Au niveau de la plupart des synapses, le passage d'excitation est réalisé grâce à une substance chimique stockée dans des vésicules synaptiques appelée neurotransmetteur ou neuromédiateur (**synapses chimiques**).

L'élévation de la concentration de neurotransmetteur dans la fente synaptique entraîne **une liaison** des molécules de transmetteur avec des récepteurs protéiques présents sur la face externe de la membrane postsynaptique. Cette liaison aux récepteurs initie une modification (**excitatrice ou inhibitrice**) de la fonction de la cellule postsynaptique.

Suite à une ramification des terminaisons de son axone, un seul neurone peut établir des contacts synaptiques avec plusieurs cellules postsynaptiques (phénomène de **divergence**). Une seule cellule postsynaptique peut également recevoir des influences de plusieurs autres neurones présynaptiques (phénomène de **convergence**).

Il existe un délai entre l'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison présynaptique et les changements de potentiel dans la cellule postsynaptique. Ce **délai synaptique** dure environ 1 ms.

3.2.1. Libération de neurotransmetteurs au niveau de la membrane présynaptique.

Le neurotransmetteur est libéré lorsque un potentiel d'action atteint les terminaisons nerveuses. Ceci peut être démontré en enregistrant simultanément l'activité électrique des neurones pré- et postsynaptiques. Chaque potentiel d'action au niveau de la membrane présynaptique est associé à une réponse postsynaptique. Si le potentiel d'action présynaptique est supprimé aucune réponse n'est enregistrée au niveau postsynaptique. La libération du transmetteur est due à un influx de Ca^{2+} . Le rôle du potentiel d'action est de fournir une dépolarisation qui active des canaux spécifiques au Ca^{2+} présents au niveau de la membrane présynaptique. Les ions Ca^{2+} activent des sites membranaires impliqués dans la libération du transmetteur. En absence de toute stimulation du neurone présynaptique, on a observé des modifications de potentiel spontanées, de faible amplitude, qu'on a appelé '**potentiels miniatures de la plaque motrice**', indiquant que le transmetteur est libéré en 'paquets'. Les paquets libérés par la membrane présynaptique sont constitués par les vésicules présynaptiques. Lorsque la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est augmentée dans la terminaison présynaptique, la probabilité de fusion des vésicules avec la surface intérieure de la membrane présynaptique augment. Le contenu des vésicules fusionnées est déversé dans la fente synaptique par **exocytose**.

3.2.2. Les synapses chimiques excitatrices.

Dans une synapse excitatrice, la réponse postsynaptique au neurotransmetteur est une dépolarisation (**potentiel postsynaptique excitateur, PPSE**), ce qui a pour effet de rapprocher le potentiel de membrane de seuil. L'effet du neurotransmetteur sur le récepteur est l'ouverture de canaux cationiques non spécifiques, perméables aux ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} . Le PPSE est un potentiel électrotonique qui se propage de façon décroissante en s'éloignant de la synapse. Sa seule fonction consiste à amener le potentiel de membrane du neurone postsynaptique plus près du seuil.

3.2.3. Les synapses chimiques inhibitrices.

Dans les synapses inhibitrices, le changement de potentiel dans le neurone postsynaptique est un potentiel **électrotonique hyperpolarisant appelé potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI)**. L'activation d'une synapse inhibitrice diminue la probabilité de la dépolarisation de la cellule jusqu'au seuil et, par conséquent, la production d'un potentiel d'action.

Dans les synapses inhibitrices, l'activation des récepteurs de la membrane postsynaptique ouvre des canaux Cl^- , et parfois des canaux K^+ . Le potentiel d'équilibre pour les ions Cl^- est plus négatif que (ou égal au) le potentiel de repos dans les neurones. Une élévation de la perméabilité aux ions Cl^- augmente l'influence des ions Cl^- sur le potentiel de membrane. Cela rend plus difficile aux autres types d'ions de modifier le potentiel de membrane: il en résulte une stabilisation du potentiel de membrane à sa valeur de repos, même sans la production d'une hyperpolarisation.

Les potentiels synaptiques peuvent s'additionner par la **sommation temporelle** ou/et la **sommation spatiale**.

3.2.4. L'activation de la cellule postsynaptique.

Par l'intermédiaire des mécanismes des courants locaux décrits précédemment, la membrane plasmique de tout le corps cellulaire et du cône d'implantation sera influencée. Le cône d'implantation a un seuil faible que le seuil du corps cellulaire et des dendrites. Le cône d'implantation est le premier à atteindre le seuil chaque fois qu'un nombre suffisant de PPSE s'additionne, et le potentiel d'action qui en résulte se propage à partir de ce point tout le long de l'axone.

Les potentiels postsynaptiques durent beaucoup plus longtemps que les potentiels d'action. Aussi longtemps que la membrane est dépolarisée jusqu'au seuil, il y a production de potentiels d'action. C'est la base de la transition de l'information d'amplitude dans une information de fréquence.

La transmission synaptique peut être inhibée (**inhibition présynaptique**) ou facilitée (**facilitation présynaptique**) sous l'influence de synapses axo-axonales qui influencent la quantité de transmetteurs libérés. Aussi la présence de **autorécepteurs** (comme un effet autocrine) dans la membrane présynaptique

est un important mécanisme de rétroaction qui permet au neurone de réguler lui-même la libération de son neurotransmetteur.

3.2.5. Les modifications de la transmission synaptique par les agents pharmacologiques, des toxines et des maladies.

Les grandes majorité des agents pharmacologiques agissent sur le système nerveux en modifiant les mécanismes synaptiques en interférant avec:

1. la synthèse du neurotransmetteur.
2. stockage du neurotransmetteur.
3. L'influx de calcium pendant le potentiel d'action.
4. L'exocytose du neurotransmetteur.
5. Les enzymes de dégradation dans la terminaison présynaptique et au niveau de la membrane postsynaptique.
6. Les récepteurs dans la membrane postsynaptique.
7. La recapture du neurotransmetteur ou des précurseurs par la terminaison présynaptique.

Les agents pharmacologiques dont la liaison au récepteur produit une réponse comparable à l'activation normale du récepteur porte le nom d'**agonistes**. Les agents dont la liaison au récepteur est incapable d'activer une réponse portent le nom d'**antagonistes**.

Plusieurs types de récepteurs existent pour un transmetteur. Plusieurs de ces types peuvent encore être subdivisés en sous-types. Les divers types de récepteurs utilisent différents mécanismes de transduction et ont différentes effets –parfois même opposés- sur les canaux qu'ils régissent. En outre, différents transmetteurs peuvent utiliser un mécanisme de transduction donné.

Le nombre de récepteurs n'est pas constant et il varie selon **les régulations à la hausse ou à la baisse**. La capacité d'un récepteur de répondre à un transmetteur peut aussi varier. Dans un grand nombre de systèmes, le récepteur répond une fois, puis ne répond plus temporairement en dépit de la présence continuelle du neurotransmetteur, un phénomène qui porte le nom de **désensibilisation** du récepteur.

2.3.6. Neuromodulateurs.

Neuromodulateurs sont des substances que **modifient la réponse de la cellule postsynaptique** à certains neurotransmetteurs spécifiques, amplifiant ou atténuant l'efficacité de l'activité synaptique en cours.

Ils peuvent modifier la synthèse, la libération, la recapture ou le métabolisme du neurotransmetteur dans la cellule présynaptique.

La membrane des neurones au repos est quelque peu perméable au Ca^{2+} . Une modification de l'influx de Ca^{2+} suite à une dé- ou une hyperpolarisation est accompagnée d'un changement de l'abitilité qu'aura un potentiel d'action de produire une libération de neurotransmetteur.

Suite à **une activité à fréquence élevée** du neurone présynaptique, le Ca^{2+} peut s'accumuler dans le milieu intracellulaire. Un potentiel d'action subséquent sera plus efficace à produire une libération de neurotransmetteur que ne l'est un potentiel d'action après une période de repos ou lors d'une stimulation à basse fréquence.

2.3.7. Neurotransmetteurs.

Il y a différents groupes de substances jouant le rôle certain ou probable de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs. En général, un neurone donné ne libère qu'un seul transmetteur, mais dans quelques cas on a trouvé deux transmetteurs peuvent être stockés et libérés ensemble.

1. **Acétylcholine (ACh)**: sert de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central, de la jonction nerf-muscle squelettique, dans le système autonome (libérée par les neurones pré-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques, et par les neurones post-ganglionnaires parasympathiques). Après la libération ACh est dégradée par l'acétylcholinestérase, localisée dans les membranes présynaptiques et postsynaptiques, en choline et acétate. La choline ensuite captée activement par les terminaisons axonales cholinergiques dans lesquelles elle est réutilisée pour la synthèse d'acétylcholine. Certains récepteurs cholinergiques répondent à la nicotine et sont par conséquent dénommés **récepteurs nicotiques**. La conformation du récepteur nicotinique est telle qu'il constitue un canal ionique à

travers lequel des ions Na^+ ET K^+ peuvent passer. Le récepteur est bloqué par le curare (utilisé pour empoisonner des flèches) et l'alfa-bungarotoxine (poison de serpents). D'autres récepteurs sont stimulés par la muscarine, un poison contenu dans les champignons du type amanite, ce sont les **récepteurs muscariniques**, inhibés par l'atropine. Ces récepteurs sont liés aux protéines G. Les fibres qui libèrent l'Ach portent le nom de **fibres cholinergiques**.

Un des systèmes cholinergiques de l'encéphale joue un rôle primordial dans l'apprentissage et la mémoire. Les neurones de ce système dégèrent chez les personnes atteintes de la démence sénile (maladie de Alzheimer).

2. **les amines biogènes: les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), sérotonine, histamine** (contiennent un radical aminé $-\text{R}-\text{NH}_2$).

Les corps cellulaires des neurones catécholaminergiques se trouvent dans une région de l'encéphale qui s'appelle 'tronc cérébral'. Leurs axones sont très ramifiés et innervent presque toutes les parties de l'encéphale et de la moelle épinière. **La noradrénaline** joue aussi un rôle important dans le système autonome orthosympathique. **L'adrénaline** agit principalement comme une hormone. Les fibres nerveuses qui libèrent la noradrénaline et l'adrénaline sont dites adrénergiques. Il existe 2 types de récepteurs adrénergiques: **les récepteurs alpha-adrénergiques et les récepteurs beta-adrénergiques**, avec des sous-types $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$. L'activation des récepteurs beta entraîne la formation de l'AMPc, alors que l'activation des récepteurs alpha inhibe la formation de l'AMPc et entraîne l'activation de la phospholipase C ou influence directement des canaux Ca^{2+} et K^+ par médiation des protéines G.

Le mécanisme d'action de leurs récepteurs est couplé, par l'intermédiaire des protéines G, à des canaux et aux seconds messagers comme l'AMPc et les métabolites du phosphatidylinositol. Les catécholamines sont captées par leurs terminaisons axonales. La cocaïne interfère avec la recapture. Les catécholamines sont dégradées par deux enzymes: la monoamine oxydase dans la terminaison présynaptique et le catéchol-O-méthyltransférase dans le liquide extracellulaire de la fente synaptique.

La sérotonine: elle se trouve surtout dans des neurones du tronc cérébral, qui innervent presque toutes les autres régions du système nerveux central. En général, la sérotonine a un effet excitateur sur les voies qui participent à la régulation musculaire et un effet inhibiteur sur les voies sensorielles. L'activité des neurones sérotoninergiques est faible ou nulle au cours du sommeil, et maximale au cours des états de veille et de vigilance. L'activité accrue des neurones sérotoninergiques favorise la capacité de réponse des voies qui interviennent dans la régulation musculaire et atténue les influx provenant des systèmes sensoriels afin de filtrer les stimuli qui distraient l'attention. La sérotonine peut aussi jouer un rôle important dans les voies neuronales qui commandent l'humeur. Plusieurs substances reliées chimiquement à la sérotonine, ont des effets psychiques puissants (des hallucinogènes). Le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) est une drogue hallucinogène la plus importante. Certains médicaments antidépresseurs, comme le Prozac, favorisent la transmission sérotoninergique en bloquant le système de recapture de la sérotonine. Les voies sérotoninergiques jouent aussi un rôle dans la régulation de la prise alimentaire et de certains autres systèmes homéostatiques, et elles interviennent dans l'alcoolisme et les troubles obsessionnels compulsifs. La sérotonine se trouve aussi dans plusieurs cellules non nerveuses comme les plaquettes sanguines et les mastocytes.

3. **les acides aminés.**

Les acides aminés excitateurs: l'aspartate et le glutamate, servent de neurotransmetteurs pour la très grande majorité des synapses excitatrices du système nerveux central. Les récepteurs de ces substances fonctionnent comme des canaux ioniques pour le Ca^{2+} , le Na^+ et le K^+ ou activent le système de second messenger de la phospholipase C. Les acides aminés excitateurs ont un rôle dans l'apprentissage, la mémoire et le développement neuronal. Ils interviennent aussi dans l'épilepsie, la maladie de Parkinson et la maladie de Alzheimer, ainsi que dans les lésions neurales consécutives à un accident vasculaire cérébral, à un traumatisme crânien et d'autres situations conduisant à l'anoxie.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et glycine sont les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs du système nerveux central. Les récepteurs du GABA et de la glycine ont des effets inhibiteurs parce qu'ils font fonction eux-mêmes de canaux Cl^- ou parce qu'ils régissent, par l'intermédiaire d'une protéine G, l'ouverture de canaux K^+ . Il en résulte l'hyperpolarisation de la membrane ou la stabilisation de son potentiel à sa valeur de repos.

4. **les neuropeptides.**

Sont constitués d'au moins deux acides aminés. On a trouvé plus que 50 neuropeptides. Beaucoup de neuropeptides ont d'abord été mis en évidence dans le tissu non neural dans lequel ils font fonction d'agents paracrines et d'hormones. Les neurones qui libèrent un ou plusieurs peptides sont qualifiés

collectivement de peptidergiques. Dans plusieurs cas, les neuropeptides sont cosécrétés avec un autre type de neurotransmetteur.

Les **neuropeptides opiacés**, repartis en trois familles (les endorphines, les dynorphines et les enképhalines) ont des récepteurs qui sont le site d'action des médicaments opiacés comme la morphine et la codéine. Se sont de puissants analgésiques. Des données indiquent qu'ils ont un rôle dans la régulation de la douleur, dans les comportements alimentaires et dipsétiques (reliés à la soif), dans la régulation centrale de l'appareil cardiovasculaire, dans l'humeur et les émotions.

La substance P est un neuropeptide servant de neurotransmetteur aux neurones afférents qui relaient l'information sensorielle vers le système nerveux central. La substance P joue un rôle dans la transmission de la douleur.

5. **les gaz NO et CO**: ne sont pas libérés par des vésicules présynaptiques et n'activent pas de récepteurs postsynaptiques. Ils diffusent simplement depuis leur sites de formation dans une cellule jusqu'aux cellules voisines. NO active la guanylate cyclase et augmente la concentration de GMPc. Joue un rôle dans l'apprentissage et est produit dans diverses cellules non nerveuses.

3.3. Les récepteurs sensoriels.

Les récepteurs sensoriels engendrent l'activité neurale à la frontière entre le système nerveux et le monde extérieur et le milieu intérieur. L'information concernant le monde extérieur et le milieu intérieur existe sous diverses formes d'énergie: la pression, la température, la lumière, les ondes sonores, la composition chimique... Les récepteurs à l'extrémité périphérique des neurones afférents traduisent ces formes d'énergie en **potentiels électrotoniques** (potentiel électrotonique est proportionnel à l'intensité (parfois log Intensité, p.ex. l'audition) du stimulus: modulation par l'amplitude). Les potentiels électrotoniques peuvent déclencher des potentiels d'action qui se propagent jusqu'au système nerveux central avec une fréquence qui proportionnelle à la dépolarisation électrotonique (transformation de l'information d'amplitude dans une information par fréquence). Les récepteurs sont soit des terminaisons spécialisées des neurones afférentes soit des cellules distinctes qui agissent sur les extrémités des neurones afférentes.

La forme d'énergie qui influence et active un récepteur porte le nom de stimulus. La transduction est processus par lequel le stimulus –un photon lumineux ou l'étirement d'un muscle – est transformé en réponse électrique par le récepteur.

Il existe plusieurs types de récepteurs. Le type d'énergie auquel un récepteur répond normalement constitue son stimulus approprié. La plupart des récepteurs sont extrêmement sensibles à leur forme d'énergie spécifique.

Le potentiel de récepteur.

Dans tous les récepteurs, le processus de transduction nécessite l'ouverture ou la fermeture de canaux ioniques dans une membrane réceptrice spécialisée. Ces canaux ioniques spécialisés ne se trouvent pas sur une membrane axonale ordinaire. Le changement des perméabilités produit à leur tour un changement du potentiel de repos. Ce changement du potentiel de membrane constitue un potentiel électrotonique qui porte le nom **potentiel récepteur** ou quelquefois de **potentiel générateur**. Au niveau du récepteur on n'a pas des potentiels d'action (par manque de canaux sodiques spécifiques). En fait, si la membrane sensible se trouve sur la terminaison d'un neurone afférent, le courant local circule sur une courte distance depuis la membrane réceptrice jusqu'à une région de l'axone où le seuil membranaire est moins élevé. Comme pour tous les potentiels électrotoniques, la valeur du potentiel récepteur décroît avec la distance à partir de son point d'origine. Toutefois, si la dépolarisation qui atteint le premier noeud de Ranvier est suffisante pour amener le potentiel de membrane jusqu'au seuil, il y a production de potentiel d'action. Les potentiels d'action se propagent ensuite le long de la fibre nerveuse. La seule fonction des potentiels récepteurs est le déclenchement de potentiels d'action.

Tant que le neurone afférent demeure dépolarisé jusqu'au seuil, la création des potentiels d'action et leur conduction le long de l'axone se poursuivent. Plus la dépolarisation est grande, plus le seuil est atteint rapidement et plus la fréquence des potentiels d'action est grande. Par conséquent, l'amplitude du potentiel électrotonique détermine la fréquence des potentiels d'action dans le neurone afférent. Bien que la valeur du potentiel récepteur soit un facteur déterminant de la fréquence des potentiels d'action, elle ne détermine pas leur amplitude. Comme le potentiel d'action est un phénomène tout ou rien, son amplitude est indépendante de l'intensité du stimulus déclenchant.

Les facteurs qui régissent l'importance du potentiel récepteur sont l'intensité du stimulus, la vitesse de changement d'application du stimulus, la sommation temporelle des potentiels récepteurs successifs.

3.4. Les neuromédiateurs dans le système nerveux somatique et autonome.

Les fibres nerveuses qui vont du système nerveux central aux cellules musculaires squelettiques forment **la partie somatique** de la composante efférente du système nerveux périphérique. Les corps cellulaires de ces neurones se trouvent en groupes dans le tronc cérébral ou dans la moelle épinière. Leurs axones myélinisés de gros diamètre quittent le système nerveux central et se rendent directement, sans aucune synapse, aux cellules musculaires squelettiques. Ces neurones libèrent l'acétylcholine. Comme leur activité provoque la contraction musculaire, ces neurones sont souvent appelés 'neurones moteurs' ou 'motoneurones'.

L'innervation efférente de tous les tissus autres que le muscle squelettique s'effectue par l'intermédiaire du système nerveux **végétatif ou autonome**. Le système végétatif relie le système nerveux central aux cellules effectrices par l'intermédiaire de deux neurones et d'une synapse. Cet arrangement s'oppose à celui du **système nerveux somatique qui utilise un seul neurone** pour faire le lien entre le système nerveux central et les cellules musculaires squelettiques. Le corps cellulaire du premier neurone se trouve dans le système nerveux central. La synapse entre les deux neurones se trouve à l'extérieur du système nerveux central, dans un amas cellulaire appelé **ganglion végétatif**. Les fibres qui vont du système nerveux central aux ganglions portent le nom de fibres **préganglionnaires**; celles qui vont des ganglions aux cellules effectrices sont les fibres **postganglionnaires**.

Des différences anatomiques et physiologiques sont à l'origine de la division du système nerveux végétatif en système **sympathique, ou orthosympathique, et en parasymphatique**. La plupart des ganglions sympathiques sont situés près de la moelle épinière et forment deux chaînes, une de chaque côté de la moelle, les chaînes sympathiques latérovébrales. Les autres ganglions sympathiques, les ganglions prévébraux, se trouvent loin de la moelle, près de l'organe innervé. Les ganglions parasymphatiques se trouvent dans les organes innervés par les neurones postganglionnaires.

Les neurones préganglionnaires, aussi bien dans le système sympathique que dans le système parasymphatique, libèrent de l'acétylcholine comme neurotransmetteur. L'acétylcholine est aussi le principal neurotransmetteur que libèrent les fibres postganglionnaires parasymphatiques sur les cellules effectrices. Les fibres postganglionnaires sympathiques libèrent la noradrénaline.

Quelques terminaisons postganglionnaires sympathiques libèrent l'acétylcholine.

Types de récepteurs cholinergiques et adrénergiques

1. Récepteurs cholinergiques

récepteurs nicotiniques

- sur les neurones postganglionnaires dans les ganglions autonomes
- aux jonctions neuromusculaires dans le muscle squelettique
- sur certains neurones du système nerveux central

Récepteurs muscariniques

- sur le muscle lisse
- sur le muscle cardiaque
- sur les cellules glandulaires
- sur certains neurones du système nerveux central
- sur certains neurones des ganglions végétatifs (bien que la grande majorité de ce site soient nicotiniques)

2. Récepteurs adrénergiques

- sur le muscle lisse
- sur le muscle cardiaque
- sur les cellules glandulaires
- sur certains neurones du système nerveux central

Quelques effets de l'activité du système nerveux végétatif.

organe effecteur	type de récepteur	effet sympathique	effet parasympathique
yeux			
muscles de l'iris	$\alpha 1$	dilatation de la pupille	constriction de la pupille
muscles ciliaires	$\beta 2$	relaxation (accomodation du cristallin pour la vision de loin)	contraction (pour la vision de près)
coeur			
noeud sino-auriculaires	$\beta 1$	fréquence cardiaque \uparrow	fréquence cardiaque \downarrow
oreillette	$\beta 1$	contractilité \uparrow	contractilité \downarrow
noeud auriculo-ventriculaire	$\beta 1$	vitesse de conduction \uparrow	vitesse de conduction \downarrow
ventricules	$\beta 1$	contractilité \uparrow	contractilité \downarrow (effet faible)
artérioles			
coronaires	$\alpha 1, \alpha 2$ $\beta 2$	constriction dilatation	dilatation
peau	$\alpha 1, \alpha 2$	constriction	
muscle squelettiques	$\alpha 1$ $\beta 2$	constriction dilatation	
viscères abdominales	$\alpha 1$ $\beta 2$	constriction dilatation	
glandes salivaires	$\alpha 1, \alpha 2$	constriction	dilatation
veines	$\alpha 1, \alpha 2$ $\beta 2$	constriction dilatation	
poumons			
muscles bronchique	$\beta 2$	dilatation	contraction
glandes bronchique	$\alpha 1$ $\beta 2$	inhibition de la sécrétion stimulation de la sécrétion	stimulation de la sécrétion
glandes salivaires	$\alpha 1$ β	stimulation de la sécrétion stimulation de la sécrétion enzymatique	stimulation de la sécrétion
estomac			
motilité, tonus	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 2$	diminution	augmentation
sphincters	α	contractions	relaxation
sécrétion			stimulation
intestin			
motilité	$\alpha 1, \alpha 2$ $\beta 1$ et 2	diminution diminution	augmentation
sphincters	$\alpha 1$	contraction	relaxation
sécrétion	$\alpha 2$	inhibition	stimulation
vésicule biliaire	$\beta 2$	relaxation	contraction
foie	$\alpha 1, \beta 2$	glycogénolyse	
pancréas			

glandes exocrines	α	inhibition de la sécrétion	stimulation
glandes endocrines	α_2	inhibition de la sécrétion d'insuline	stimulation
adipocytes	α, β_1	augmentation de la dégradation des lipides	
reins	β_1	augmentation de la sécrétion de rénine	
vessie			
muscle vésical	β_2	relaxation	contraction
sphincter	α_1	contraction	relaxation
utérus	α_1	contraction au cours de la grossesse	
	β_2	relaxation	
voies génitales (mâles)	α_1	éjaculation	érection
glandes lacrimales	α	sécrétion	sécrétion

Chapitre 4. Les muscles

4.1. Le muscle squelettique

4.1.1. Succession des phénomènes entre le potentiel d'action dans le motoneurone et la contraction de la fibre musculaire squelettique

1. le potentiel d'action déclenché dans le motoneurone se propage dans l'axone.
2. Le potentiel d'action provoque la libération de l'Ach par les terminaisons axonales à la jonction neuromusculaire.
3. L'Ach diffuse depuis la terminaison axonale jusqu'à la plaque motrice sur la fibre musculaire.
4. L'Ach se lie à ses sites récepteurs sur la plaque motrice et ouvre des canaux ioniques perméables aux ions Na^+ et K^+ .
5. Un plus grand nombre d'ions Na^+ entre dans la fibre quel le nombre d'ions K^+ qui en sort, dépolarisant la membrane et produisant un potentiel de plaque motrice.
6. Les courants locaux dépolarisent la membrane plasmique voisine jusqu'au potentiel de seuil, engendrant un potentiel d'action qui se propage à la surface de la fibre musculaire et à l'intérieur de la fibre le long des tubules transverses. Un seul potentiel d'action dans un motoneurone suffit à engendrer un potentiel d'action dans la fibre musculaire squelettique.
7. Le potentiel d'action dans les tubules transverses provoque la libération de Ca^{2+} par les sacs latéraux du réticulum sarcoplasmique.
8. Le Ca^{2+} se lie à la troponine sur les filaments fins, provoquant le déplacement de la tropomyosine de sa position inhibitrice et décrouvrant ainsi les sites de liaison des ponts transversaux sur l'actine.
9. Les ponts transversaux de myosine chargée d'énergie sur les filaments épais se lient à l'actine:
$$\text{A} + \text{M}^* - \text{ADP} - \text{Pi} \rightarrow \text{A} - \text{M}^* - \text{ADP} - \text{Pi}$$
10. La liaison des ponts transversaux libère l'énergie mise en réserve dans la myosine et produit le mouvement de rotation de chaque pont transversal:
$$\text{A} - \text{M}^* - \text{ADP} - \text{Pi} \rightarrow \text{A} - \text{M} + \text{ADP} - \text{Pi}$$
11. L'ATP se lie à la myosine et rompt le lien entre l'actine et la myosine, permettant ainsi au pont transversal de se dissocier de l'actine:
$$\text{A} - \text{M} + \text{ATP} \rightarrow \text{A} + \text{M} - \text{ATP}$$

12. L'ATP à la myosine est hydrolysé et l'énergie est transférée à la myosine du pont transversal:
- $$\text{M-ATP} \rightarrow \text{M}^*\text{-ADP-Pi}$$
13. La répétition des étapes 9-12 par les ponts transversaux produit le déplacement des filaments fins au-delà des filaments épais. Les cycles de glissement des ponts transversaux se poursuivent tant que le Ca^{2+} est lié à la troponine.
14. La concentration cytosolique de Ca^{2+} diminue à mesure que le Ca^{2+} est transporté activement dans le réticulum sarcoplasmique par l'ATPase Ca^{2+} .
15. La dissociation du Ca^{2+} de la troponine restaure l'effet inhibiteur de la tropomyosine.
16. L'enzyme l'acétylcholinestérase dégrade l'acétylcholine. Quand les récepteurs ne sont plus occupés par l'Ach, les canaux ioniques de la plaque motrice se ferment. La plaque motrice dépolarisée revient à son potentiel de membrane de repos.

4.1.2. Mécanique de la contraction de la fibre musculaire.

La contraction se rapporte à la mise en jeu du cycle de glissement des ponts transversaux. Les forces externes s'exerçant sur le muscle déterminent s'il y a ou non changement dans la longueur du muscle:

Au cours d'une activation d'une fibre musculaire, trois types de contraction peuvent se produire. Une contraction isométrique se produit quand le muscle engendre une tension, mais ne change pas de longueur. Une contraction isotonique se produit quand le muscle raccourcit et déplace une charge. Un étirement passif se produit quand la charge externe exercée sur le muscle est supérieure à la tension musculaire, ce qui entraîne l'allongement du muscle au cours de la période d'activité contractile.

On donne le nom secousse à la réponse mécanique d'une fibre musculaire à un seul potentiel d'action. L'augmentation de la fréquence des potentiels d'action dans la fibre musculaire augmente la réponse mécanique (tension ou raccourcissement) jusqu'au niveau de la tension tétanique maximale.

La tension tétanique isométrique maximale se produit pour la longueur optimale quand le chevauchement des filaments fins et épais est maximal. L'étirement d'une fibre au-delà de sa longueur optimale diminue le chevauchement des filaments et la tension engendrée. La réduction de la longueur de la fibre sous la longueur optimale diminue aussi la tension produite en raison de l'interférence dans la liaison des ponts transversaux.

La vitesse de raccourcissement d'une fibre musculaire diminue à mesure que la charge augmente. La vitesse est maximale pour une charge nulle.

Plusieurs facteurs, comme des changements internes de l'acidité, la concentration de phosphate, l'épuisement des réserves de glycogène, la défaillance du couplage excitation-contraction, peuvent causer la fatigue musculaire. Néanmoins, le manque de l'ATP n'est pas une cause de la fatigue musculaire.

4.1.3. Types de fibres musculaires squelettiques.

Toutes les fibres musculaires squelettiques ne possèdent pas les mêmes propriétés mécaniques, métaboliques et morphologiques. On peut classer les fibres en fibres 1. lentes et rapides, selon leur vitesse maximale de raccourcissement et 2. fibres oxydatives ou glycolytiques, selon la principale voie génératrice d'ATP.

Sur la base de ces deux propriétés générales, on peut distinguer trois types de fibres musculaires squelettiques:

1. **fibres oxydatives lentes**, contiennent une myosine d'une faible activité ATPasique et possèdent une capacité oxydative élevée.

2. **les fibres oxydatives rapides** contiennent une myosine dotée d'une forte activité ATPasique et possèdent une capacité oxydative élevée.
3. **les fibres glycolytiques rapides** contiennent une myosine dotée d'une forte activité ATPasique et possèdent une capacité glycolytique élevée.

Caractéristiques:

	Fibres oxydatives lentes	Fibres oxydatives rapides	Fibres glycolytiques rapides
principale source de la production d'ATP	phosphorylation oxydative	phosphorylation oxydative	glycolyse
mitochondries	beaucoup	beaucoup	peu
capillaires	beaucoup	beaucoup	peu
teneur en myoglobine	élevée muscle rouge	élevée muscle rouge	faible muscle blanc
activité enzymes glycolytiques	faible	moyenne	élevée
teneur en glycogène	faible	moyenne	élevée
vitesse de fatigabilité	lente	moyenne	rapide
activité ATPasique de la myosine	faible	élevée	élevée
vitesse de contraction	lente	rapide	rapide
diamètre des fibres	petit	moyen	grand
dimension des unités motrices	petite	moyenne	grande
dimension des motoneurones innervant les fibres	petite	moyenne	grande

4.1.4. La contraction du muscle entier.

Un motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constituent **une unité motrice**. Les fibres musculaires d'une unité motrice sont toutes situées dans le même muscle, bien qu'ils soient dispersés dans tout le muscle et ne soient pas voisins les uns des autres. Quand un potentiel d'action est produit dans un motoneurone, toutes les fibres musculaires qui appartiennent à son unité motrice se contractent. La région de la membrane plasmique de la fibre musculaire qui se trouve directement sous la partie terminale de l'axone possède des propriétés spéciales (récepteurs cholinergique nicotinique, molécules cholinestérases). Elle porte le nom plaque motrice. On donne le nom jonction neuromusculaire à la jonction entre une terminaison axonale et **la plaque motrice**.

La plupart des muscles sont constitués de trois types d'unités motrices entremêlées les unes avec les autres. Selon les proportions des trois types de muscles présentes, les muscles diffèrent considérablement du point de vue de vitesse de contraction maximale, de leur force et de leur résistance à la fatigue. P.ex. les muscles du dos et des jambes doivent maintenir leur activité pendant de longues périodes sans fatigue afin de supporter la station debout. Ces muscles contiennent une grande quantité de fibres oxydatives lentes qui ont une grande résistance à la fatigue. Les muscles du bras peuvent être appelés à engendrer de grandes quantités de tension pendant de courtes périodes. Les muscles des bras possèdent donc une grande proportion de fibres glycolytiques rapides.

La régulation de contraction musculaire.

Dépend de deux facteurs: la quantité de tension engendrée par chaque fibre et le nombre de fibres se contractant à tout moment.

Facteurs déterminant la tension musculaire:

1. tension engendrée par chaque fibre musculaire:

- fréquence des potentiels d'action (relation entre la fréquence et la tension)
- longueur des fibres (relation entre la longueur et la tension)
- diamètre des fibres
- fatigue

2. nombre de fibres actives:

- nombre de fibres par unité motrice
- nombre d'unités motrices actives

On donne le nom de **recrutement** au processus qui permet d'augmenter le nombre d'unités motrices actives dans un muscle.

L'exercice peut modifier la force et la résistance à la fatigue d'un muscle:

- un exercice de longue durée et de faible intensité augmente le nombre de mitochondries dans les fibres et le nombre de vaisseaux sanguins irriguant le muscle. Il en résulte une augmentation de l'endurance et de la capacité des fibres de produire de l'ATP par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative.
- un exercice de courte durée et de forte intensité augmente le diamètre des fibres par l'intermédiaire d'une synthèse accrue d'actine et de myosine, ce qui augmente la force.

4.2. Le muscle cardiaque.

4.2.1. Potentiels de repos et d'action.

Comme toute autre cellule, les cellules cardiaques présentent une différence entre les faces extra- et intracellulaires de la membrane cellulaire. La différence de potentiel au repos ou potentiel diastolique est faible (-40 à -60 mV) dans les cellules automatiques des noeuds sinusal et auriculoventriculaire, mais élevée (-75 à -90 mV) dans les cellules contractiles des oreillettes et des ventricules, tout comme dans les cellules des fibres conductives du système His-Purkinje. Dans les cellules contractiles, le potentiel de repos est stable, alors que dans les cellules nodales et conductives il y a une dépolarisation spontanée entre les potentiels d'actions (dépolarisation diastolique).

Comme dans le nerf, une dépolarisation de la membrane, lorsqu'elle atteint un certain seuil, met en action des mécanismes ioniques qui causent une dépolarisation supplémentaire et rapide qui résulte en un inversion de la polarité membranaire, i.e. un potentiel d'action. A la différence avec les nerfs et les muscles striés où le potentiel d'action ne dure que 1-5 msec, le potentiel d'action des cellules cardiaques dure quelques centaines de msec (150-500 msec).

La phase de la dépolarisation rapide dépend de l'entrée de Na^+ dans la cellule. Les canaux sodiques cardiaques se comportent grossièrement comme les canaux sodiques des neurones. Dans la membrane des cellules cardiaques, il y a des canaux sélectivement perméables au Ca^{2+} . **La cinétique d'activation et d'inactivation est plus lente** par comparaison avec les canaux sodiques. Ils sont activés par des dépolarisations plus grandes (positives à -40 mV). L'ouverture des canaux calciques cause une entrée de Ca^{2+} ('courant entrant lent') qui permet de maintenir un état dépolarisé sous forme de **plateau**. Ce Ca^{2+} de l'origine extracellulaire est important puisqu'il constitue le mécanisme par lequel la contraction est déclenchée. Les canaux calciques sont bloqués par un certain nombre de drogues ('antagonistes du calcium), parmi lesquelles certaines sont utilisées actuellement dans le traitement de l'hypertension artérielle (parce qu'il y a des canaux calciques dans le muscle lisse vasculaire également).

Des canaux à K^+ s'ouvrent avec le temps lors d'une dépolarisation prolongée (mais ils ne sont pas inactivés) au delà de -40 mV. Leur ouverture pendant le potentiel d'action, assistée de l'inactivation des canaux à Ca^{2+} cause la repolarisation.

Au repos et pendant toutes les phases du potentiel d'action, d'autres canaux K^+ sont toujours ouverts et influencent le cours du potentiel d'action (les canaux K^+ I_{K1} , courant K^+ type 1). D'autres types de canaux, actionnés par des substances peuvent influencer les potentiels de repos et d'action: le premier $\text{I}_{\text{K-Ach}}$ est présent dans les cellules auriculaires et celles du système de conduction et est activé par la présence de Ach dans le milieu extracellulaire. L'ouverture de ce canal cause une hyperpolarisation et une augmentation de la conductance de la membrane des cellules nodales. Ceci éloigne le potentiel diastolique du seuil d'excitation et est la cause du ralentissement de l'activité cardiaque (effet chronotrope négatif). Deux autres canaux à K^+ sont activés dans des circonstances pathologiques, lorsque la concentration intracellulaire d'ATP diminue ($\text{I}_{\text{K-ATP}}$) ou lorsque la concentration intracellulaire de Na^+ augmente anormalement ($\text{I}_{\text{K-Na}}$).

Automaticité.

L'automaticité cardiaque est due à la présence de dépolarisation spontanées dans les cellules du noeud sino-atrial. Cette activité est aussi présente (à une fréquence inférieure) dans les autres cellules du système de conduction. Les facteurs responsables de l'automacité sont multiples et comprennent:

1. une ouverture des canaux I_{f} perméables au Na^+ et K^+ . Ces canaux sont activés par une hyperpolarisation à des potentiels plus négatifs que -60 mV. Le courant augmente par une augmentation de la concentration intracellulaire de l'AMPc (stimulée par ex. par la noradrénaline via beta-1 récepteurs), suivie d'une augmentation de la fréquence cardiaque. (effet chronotrope positif). Une stimulation des récepteurs muscariniques diminue la concentration d'AMPc.
2. une ouverture des canaux à Ca^{2+} de type T (différent de ceux responsables du plateau).
3. Une fermeture, suite à la repolarisation, des canaux I_{K} (canaux K qui étaient ouverts à cause de la dépolarisation précédente).

Période réfractaire.

Comme les cellules cardiaques restent dépolarisées pendant quelques centaines de msec, les canaux à Na^+ et Ca^{2+} qui sont à la base des courants dépolarisants restent inactivés (et donc non disponibles) pendant toute la durée du potentiel d'action. La période réfractaire dans le muscle cardiaque est donc plus longue que dans le nerf. On distingue également un période réfractaire absolue et une période réfractaire relative. Cette période réfractaire longue évite une sommation des contractions et évite des contractions tétaniques comme dans le muscle squelettique.

Conduction de l'excitation électriques.

Les mécanismes de conduction du potentiel d'action sont essentiellement les mêmes que ceux des neurones. Une zone dépolarisée sert de source de courants locaux vers les zones non dépolarisées. La présence de nombreux nexus (ou 'gap junctions', jonctions communicantes) entre les cellules cardiaques leur permet d'être électriquement couplées: du point de vue électrique le tissu cardiaque fonctionne comme un syncytium. La résistance des jonctions communicantes contribue à la résistance totale

intracellulaire (voyez R_i dans l'équation de la valeur du potentiel en fonction de la distance d'une source de courant). Si la concentration calcique augmente à un ou deux côtés d'une jonction communicante la jonction se ferme. Lorsque une cellule cardiaque est détruite toutes les jonctions communicantes se ferment face à la cellule dépolarisée; de telle façon la cellule normale (et toutes les autres cellules communicantes avec cette cellule) évite que son milieu intérieur reste ouvert vers le milieu extracellulaire.

4.2.2. La séquence de l'excitation.

La dépolarisation du noeud sino-auriculaire engendre normalement le courant qui conduit à la dépolarisation de toutes les autres cellules cardiaques. C'est sa fréquence de décharge qui détermine la fréquence cardiaque. Si l'activité du noeud sino-auriculaire est inhibée ou si la conduction à partir du noeud est bloquée, une autre portion du système de conduction prend la relève comme centre d'automatisme et détermine la fréquence cardiaque (noeud auriculo-ventriculaire ou le système His-Purkinje). Le potentiel d'action déclenché dans le noeud SA se propage dans tout le myocarde, passant d'une cellule à l'autre par les jonctions communicantes. La propagation dans toute l'oreillette droite et de l'oreillette droite à la gauche ne dépend pas des fibres du système de conduction. La propagation est suffisamment rapide pour permettre la dépolarisation et la contraction des deux oreillettes presque en même temps. La propagation des ventricule exige la participation du système de conduction: le noeud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His, se divisant en branches gauche et droite, les fibres de Purkinje. Les fibres de Purkinje établissent des contacts avec des cellules ventriculaires qui n'appartiennent pas au système de conduction. La conduction rapide le long des fibres de Purkinje et la distribution diffuse de ces fibres entraînent la dépolarisation de toutes les fibres ventriculaires gauche et droites plus ou moins en même temps et assurent ainsi l'apparition d'une seule contraction coordonnée.

Le noeud auriculo-ventriculaire et le faisceau de His constituent le seul lien électrique entre les oreillettes et les ventricules.

4.2.3. L'électrocardiogramme (ECG).

L'ECG est un outil clinique pour évaluer les événements électriques à l'intérieur de coeur. On peut comparer les potentiels d'action des cellules musculaires cardiaques à des piles électriques qui provoquent le déplacement des charges dans les liquides de l'organisme. Ces déplacements de charges, ou ces courants, représentent la somme des potentiels d'action qui surviennent en même temps dans plusieurs cellules. On peut détecter ces courants sur la surface de la peau à l'aide d'électrodes d'enregistrement. La première déflexion du potentiel enregistrée, l'onde P, correspond au courant de dépolarisation des oreillettes. La deuxième déflexion, le complexe QRS, résulte de la dépolarisation des ventricules. La dernière déflexion, l'onde T, résulte de la repolarisation ventriculaire. La repolarisation des oreillettes n'apparaît pas en général sur l'ECG parce qu'elle survient en même temps que le complexe QRS.

4.2.4. L'innervation.

Des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques innervent richement le coeur. Les fibres nerveuses parasympathiques proviennent du nerf vague. Les fibres postganglionnaires orthosympathiques libèrent principalement la noradrénaline et les fibres parasympathiques l'acétylcholine. Dans les fibres cardiaques, les récepteurs de l'adrénaline sont surtout du type beta-1. L'adrénaline, une hormone sécrétée par la glande surrénale, se lie aux mêmes récepteurs que la noradrénaline. Les récepteurs de l'acétylcholine sont du type muscarinique.

4.2.5. Le couplage excitation-contraction.

Un potentiel d'action dans la membrane plasmique des cellules musculaires cardiaques déclenche la contraction des cellules. Comme c'est le cas aussi dans le muscle squelettique, le calcium libéré se lie à une protéine régulatrice, la troponine, ce qui déclenche la formation de ponts transversaux entre l'actine et la myosine. La phase de dépolarisation du potentiel d'action ouvre des canaux Ca^{2+} sensibles au voltage

dans la membrane du tubule transverse. Le calcium entrant agit sur le réticulum sarcoplasmique voisin pour stimuler la libération d'une quantité encore plus grande de calcium par cet organite. Nous avons un effet d'amplification: la pénétration du calcium extracellulaire entraîne directement une petite augmentation de la concentration cytosolique. Cette petite augmentation en provoque ensuite une bien plus grande en stimulant la libération de calcium par des canaux calciques dans la membrane du réticulum sarcoplasmique.

La contraction se termine lorsque la concentration de calcium cytosolique retourne à sa valeur d'origine par médiation de transport actif du calcium dans le réticulum et le transport $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dans la membrane plasmique. De cette manière, le contenu cellulaire total en calcium demeure constant.

Le degré d'augmentation de la concentration cytosolique de calcium est un déterminant majeur de la puissance de la contraction de la cellule musculaire cardiaque.

Une contraction supplémentaire qui est déclenchée trop tôt (contraction extrasystolique) dans le cycle cardiaque est plus faible que la contraction normale; la première contraction qui suit est plus forte (potentiation postextrasystolique). La contraction extrasystolique est faible parce que les canaux calciques dans la membrane du réticulum sarcoplasmique s'inactivent aussi et prennent du temps pour se récupérer; la contraction postextrasystolique est plus forte parce le contenu du réticulum en calcium est un peu élevé (effet transitoire) dû à l'influx de calcium pendant le potentiel d'action extrasystolique.

La relation entre la longueur de muscle cardiaque et la force de la contraction est la base de la loi de Starling: le volume éjecté pendant le systole (volume systolique) augment en fonction du volume télédiastolique (le volume de remplissage à la fin de la période diastolique). Le mécanisme expliquant la relation longueur – force de contraction est différent pour le muscle squelettique et le coeur: l'affinité de la troponine pour le calcium augmente avec la longueur des cellules musculaires cardiaques. Plus de calcium se lie à la troponine quand le muscle cardiaque est étiré, ce qui entraîne une contraction puissante.

4.3. Muscle lisse.

Chaque fibre musculaire lisse est une cellule fusiforme dont le diamètre s'étend de 2 μm à 10 μm , alors que la cellule squelettique s'étend de 10 à 100 μm . A la différence des fibres musculaires squelettiques, les cellules précurseurs de fibres lisses ne fusionnent pas au cours du développement embryologique. Alors que les fibres musculaires squelettiques sont des cellules multinucléées incapables de se diviser, les fibres musculaires lisses contiennent un seul noyau et peuvent se diviser.

On peut trouver deux types de filaments dans le cytoplasme des fibres musculaires lisses: des filaments épais de myosine et des filaments fins d'actine. Ces derniers sont ancrés dans la membrane plasmique, soit dans des structures cytoplasmiques qui portent le nom **corps denses**. Les corps denses sont analogues aux lignes Z des fibres musculaires squelettiques. Les filaments fins et épais ne sont pas organisés en myofilaments comme c'est le cas dans les muscles striés. Les filaments ne sont pas alignés de façon régulière dans des sarcomères ce qui explique l'absence d'aspect strié dans les fibres lisses. Les filaments fins dans le muscle lisse sont dépourvus de troponine, protéine se liant au calcium. Dans le muscle lisse, le cycle de glissement des ponts transversaux est sous l'influence d'une enzyme régulée par le calcium et phosphorylant la myosine. Seule la forme phosphorylée de la myosine du muscle lisse peut se lier à l'actine et subir le cycle de glissement des ponts transversaux. Le calcium se lie à la calmoduline et le complexe calcium-calmoduline se lie à une protéine kinase, la kinase de chaîne légère de la myosine. La protéine kinase activée phosphoryle la myosine à l'aide de l'ATP.

De plus, si la concentration cytosolique de calcium reste élevée, la vitesse de scission de l'ATP diminue même si une tension isométrique est maintenue. Les ponts transversaux entrent dans un état semblable à celui de la rigidité. Ils sont fixés aux filaments fins et maintiennent la tension, mais leur cycle progresse à une vitesse très lente. Comme la quantité d'ATP utilisée est minimale, c'est un moyen très économique de maintenir la tension.

La myosine du muscle lisse a une activité ATPasique très faible, de 10 à 100 fois inférieure à celle de la myosine du muscle squelettique. Comme la vitesse de scission de l'ATP détermine la vitesse du cycle de glissement des ponts transversaux, la vitesse de raccourcissement du muscle lisse est inférieure à celle du muscle squelettique et cardiaque.

Il existe une longueur optimale pour laquelle la tension produite est maximale comme chez les muscles striés. Toutefois, les limites de longueur entre lesquelles le muscle lisse est capable d'engendrer une tension sont plus étendues que pour le muscle squelettique. Les muscles lisses sont alors capable de produire une tension aussi lorsqu'ils sont étirés à une longueur très élevée (p.ex. très important pour la vessie au cours d'une accumulation d'urine).

Activité électrique.

L'activité du muscle lisse est variable selon le tissu examiné. Dans certains muscles lisses (p.ex. muscle lisse vasculaire) il n'y a pas de potentiel d'action, mais des dépolarisations de faible amplitude. D'autres muscles lisses (p.ex. muscle lisse viscéral) présentent des ondulations spontanées de potentiel auxquelles sont superposés des potentiels d'action.

La membrane du muscle lisse contient des canaux calciques qui s'ouvrent lors de la dépolarisation et laissent entrer le Ca^{2+} . Ce Ca^{2+} d'origine extracellulaire est important puisqu'il constitue la source majeure de Ca^{2+} pour l'activation des myofilaments.

Types de muscles lisses.

Le muscle lisse unitaire.

Les muscles du tube digestif, de l'utérus et des vaisseaux sanguins de petit diamètre constituent des exemples de muscles lisses unitaires. Toutes les fibres musculaires dans un muscle lisse unitaire subissent une activité synchrone électrique autant que mécanique: le muscle répond comme une unité. Il en est ainsi parce que des jonctions communicantes relient les fibres les unes aux autres. Les potentiels d'action se propagent d'une cellule à l'autre par des courants locaux qui passent par les jonctions communicantes.

Certaines fibres dans un muscle unitaire sont des cellules entraîneurs (pacemaker) qui engendrent spontanément de potentiels d'action; les jonctions communicantes permettent le passage de ces potentiels d'action dans les cellules qui n'engendrent pas spontanément de potentiels d'action.

Les nerfs, les hormones et les facteurs locaux peuvent modifier l'activité contractile des muscles lisses unitaires. Les terminaisons nerveuses sont souvent confinées à de petites régions du muscle qui contiennent les cellules entraîneurs. L'étirement du muscle peut souvent provoquer sa contraction.

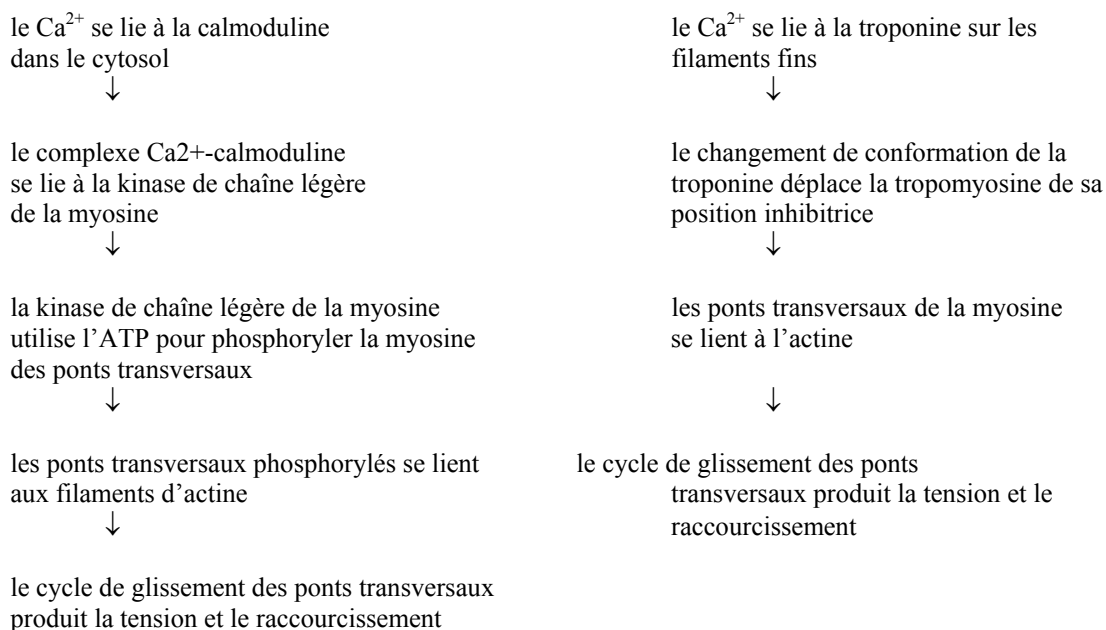
Le muscle lisse multi-unitaire.

Les muscles lisses dans les parois des voies aériennes des poumons ou dans les parois des grosses artères, et ceux qui sont attachés aux poils de la peau constituent des exemples de muscles lisses multi-unitaires. Comme ces muscles ont peu de jonctions communicantes, chaque fibre musculaire répond de façon indépendante de ses voisines. Le muscle se comporte comme s'il était composé de plusieurs unités. Les muscles multi-unitaires sont richement innervés par des branches du système nerveux végétatif. L'étirement ne produit pas de contractions.

La contraction

Voies menant de l'augmentation du calcium cytosolique au cycle de glissement des ponts transversaux dans les fibres musculaires lisses et squelettiques:





Inputs modifiant l'activité contractile du muscle lisse:

1. activité électrique spontanée dans la membrane plasmique de la fibre.
2. les neurotransmetteurs libérés par les neurones du système nerveux végétatif.
3. les hormones.
4. les modifications provoquées par les changements locaux de la composition chimique (agents paracrines, oxygène, osmolarité et concentrations ioniques) du liquide extracellulaire baignant la fibre.
5. l'étirement.

Caractéristiques des fibres musculaires:

caractéristique	muscle squelettique	muscle lisse		muscle cardiaque
		unitaire	non-unitaire	
filaments fins et épais	oui	oui	oui	oui
sarcomères, aspect strié	oui	non	non	oui
tubules transverses (tubules T)	oui	non	non	oui
réticulum sarcoplasmique, RS (+ indique l'importance relative du RS)	++++	+	+	++
jonctions communicantes entre les fibres	non	oui	peu	oui
source du calcium	RS	RS et extracellulaire	RS et extracellulaire	RS + extra cellulaire
site de régulation du calcium	troponine	myosine	myosine	troponine
vitesse de contraction	rapide à lente	très lente	très lente	lente

production des potentiels d'action spontanés par des entraîneurs	non	oui	non	oui (mais la plupart n'est pas spontanément activés)
tonus (faible niveau de tension maintenue en l'absence de stimuli externes)	non	oui	non	non
effet de la stimulation nerveuse	excitation	excitation ou inhibition	excitation ou inhibition	excitation ou inhibition
effets physiologiques des hormones sur l'excitabilité et la contraction	non	oui	oui	oui
induction de la contraction de la fibre par son étirement	non	oui	non	non

Chapitre 5. Régulation du bilan énergétique et la température de l'organisme

5.1. La dépense énergétique et le bilan thermique

L'énergie interne libérée (ΔE) au cours de la dégradation d'une molécule organique peut soit apparaître sous forme de chaleur C ou être utilisée pour accomplir un travail (T):

$$\Delta E = C + T$$

Au cours du métabolisme environ 60 % de l'énergie libérée par les molécules organiques apparaît immédiatement sous forme de chaleur et le reste est utilisée pour le travail. Il faut d'abord que l'énergie utilisée pour le travail soit incorporée à des molécules d'ATP. C'est en effet la dégradation des molécules d'ATP qui sert de source immédiate d'énergie pour le travail. La chaleur libérée par les réactions chimiques sert au maintien de la température corporelle.

Le travail biologique se divise en deux catégories générales: **le travail externe**, qui correspond au déplacement des objets par la contraction musculaire, et **le travail interne**, qui comprend toutes les autres formes de travail, incluant l'activité des muscles squelettiques, qui ne sert pas à déplacer les objets. En fin de compte, tout le travail interne se transforme aussi en chaleur, à l'exception des périodes de croissance, p.ex.: 1/ l'énergie du travail interne accompli au cours des contractions cardiaques apparaît finalement sous forme de chaleur engendrée par la friction du débit sanguin contre les parois des vaisseaux. 2/ le travail interne accompli au cours de la synthèse d'une protéine plasmatique est récupéré sous forme de chaleur au cours du catabolisme de la protéine car à quelques exceptions près, tous les constituants de l'organisme sont constamment formés, puis dégradés.

dépense totale d'énergie = chaleur produite par l'organisme + travail externe accompli + énergie mise en réserve

L'unité d'énergie est le kilojoule (kJ). Le kJ correspond à la quantité d'énergie que produit une force de 1 newton dont le point d'application se déplace de 1 m dans la direction de la force (1 kcal = 1 Cal = 4.2 kJ).

La dépense énergétique totale par unité de temps porte le nom de **taux de métabolisme**.

On peut le mesurer directement en indirectement. Dans les deux cas la mesure est plus simple quand le sujet est à jeun et au repos. La dépense énergétique totale devient alors égale à la production de chaleur, car on a éliminé la mise en réserve d'énergie et le travail externe.

La mesure directe est aussi facile à comprendre que difficile à réaliser. On place le sujet dans un calorimètre assez grand pour le contenir et on mesure sa production de chaleur selon les changements de la température de l'eau qui s'écoule à travers le calorimètre.

Dans **la méthode indirecte**, on détermine la consommation d'oxygène du sujet par unité de temps en mesurant la ventilation totale et la teneur en oxygène dans l'air inspiré et expiré, ou en mesurant la diminution de la quantité d'oxygène (= consommation par le sujet) dans un spiromètre à tonneau (voyez cours pratiques). A partir de cette valeur, on calcule la production de chaleur en se basant sur le principe fondamental que la quantité d'énergie libérée par le catabolisme des aliments à l'intérieur de l'organisme est la même que celle qui serait libérée par leur catabolisme à l'extérieur de l'organisme. On connaît exactement la quantité de chaleur qui est libérée par l'utilisation d'un litre d'oxygène pour l'oxydation des lipides, des glucides et des protéines à l'extérieur de l'organisme. Les quantités de chaleur produites par litre d'oxygène consommé sont à peu près équivalents pour les lipides, les glucides et les protéines, à savoir 20.1 kJ/litre d'oxygène en moyenne. Quand des calculs plus exacts sont nécessaires, on utilise des techniques supplémentaires pour estimer la quantité relative de chaque nutriment.

Les déterminants du taux de métabolisme

Le métabolisme basal: le métabolisme d'un sujet au repos physique et intellectuel dans une pièce dont la température ambiante est agréable; il est à jeun depuis au moins 12 heures. On qualifie ces conditions 'basales', même si le taux de métabolisme au cours du sommeil peut être inférieur au taux de métabolisme de base.

Quelques facteurs qui influencent le taux de métabolisme:

- Age
- Sexe
- Taille, masse et surface corporelle
- Grossesse, menstruation, allaitement
- Infection ou autres maladies
- Température corporelle
- Ingestion récente d'aliments
- Modification prolongée de la quantité de l'apport alimentaire
- Activité musculaire
- État émotif
- Sommeil
- Température ambiante
- Concentrations plasmatiques de diverses hormones, spécialement l'adrénaline et les hormones thyroïdiennes

On dit souvent que le métabolisme basal correspond au 'coût métabolique de la vie'. La majeure partie sert aux besoins du cœur, du foie, des reins et de l'encéphale.

Les hormones thyroïdiennes

Elles constituent le plus important facteur déterminant du métabolisme basal, quels que soient la taille, l'âge et le sexe. Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène de la plupart des tissus, l'encéphale constituant une importante exception. Cette capacité d'augmenter le métabolisme basal

porte le nom **d'effet calorigène**. On se sait pas par quel mécanisme les hormones thyroïdiennes exercent leur effet calorigène.

Un excès prolongé d'hormones thyroïdiennes, comme c'est le cas des sujets atteints d'hyperthyroïdie, provoque une foule d'effets secondaires à l'effet calorigène (voyez cours d'endocrinologie). La production de chaleur plus importante active des mécanismes de déperdition de la chaleur (vasodilatation cutanée et transpiration) et le sujet souffre d'intolérance marquée à la chaleur ambiante. En revanche, les individus souffrant d'hypothyroïdie se plaignent d'intolérance au froid.

L'adrénaline

La stimulation de catabolisme du glycogène et des tracylglycérols par l'hormone a un effet calorigène. L'effet d'adrénaline explique en parité l'augmentation de la production de chaleur qui accompagne le stress émotionnel, bien que l'augmentation du tonus musculaire y contribue aussi.

La thermogénèse provoquée par les aliments

L'ingestion des aliments augmente nettement le taux de métabolisme de 10 à 20 % pendant quelques heures après le repas. A cet égard, les protéines produisent l'effet le plus grand, les glucides et les lipides en produisent un plus petit. La majeure partie de l'augmentation de la production de chaleur est consécutive au traitement par le foie des nutriments absorbés.

L'activité musculaire

Même une augmentation minime de l'activité musculaire élève le taux de métabolisme. Un exercice intense peut élever la thermogénèse de plus de 15 fois.

Dépense énergétique pour différents types d'activité chez une personne de 70 kg

Au repos, allongée	320 kJ/heure
Au repos, assise	420
Marche sur terrain plat (4.3 km/heure)	840
Bicyclette sur terrain plat (9km/heure)	1.270
Marche sur une pente de trois degrés (4.3 km/heure)	1.500
Course 9 km/h	2.400

Ration d'entretien: estimation des besoins nutritifs quotidien, exemple de calcul

10 h de dépense de fond:	2.900 kJ (690 kcal)
8 h de travail léger:	4.300 (1.024)
6 h d'activités diverses:	2.600 (619)
thermogénèse post-prandiale	1.000 (238)
thermorégulation	1.000 (238)
total:	11.800 kJ (= 2.810 kcal)

Bilan énergétique total de l'organisme

Energie contenue dans les aliments ingérés = chaleur interne produit + travail externe + énergie mise en réserve

Energie mise en réserve = énergie contenue dans les aliments ingérés – (chaleur interne produite + travail externe)

Trois états possibles du bilan énergétique

Etat	Résultat
1. apport d'énergie = production de chaleur interne + travail externe	pas de changement du contenu énergétique de l'organisme (la teneur en lipides de l'organisme reste constante)
2. apport d'énergie > production de chaleur interne + travail externe	augmentation du contenu énergétique (la teneur en lipides augmente)
3. apport d'énergie < production de chaleur interne + travail externe	diminution du contenu énergétique (la teneur en lipides de l'organisme diminue)

Le taux de métabolisme augmente ou diminue jusqu'à un certain degré selon que l'on augmente ou diminue de façon chronique l'apport alimentaire. Si on diminue l'apport le taux de métabolisme diminue aussi. Cette diminution est attribuable en partie à une réduction de l'activité physique (sujets devenus plus apathiques) et une diminution du métabolisme basal. Ces effets expliquent pourquoi certains sujets qui suivent un régime perdent 5 kg de graisse assez facilement et puis se trouvent bloqués, les pertes de masse additionnelles se faisant beaucoup plus lentement.. Cela peut aussi expliquer pourquoi il est difficile à certains sujets très minces de gagner un peu de masse. Ce sont des effets importants mais relativement petits.

La régulation de l'apport alimentaire

Le système dépend de signaux qui sont étroitement reliés à l'apport d'aliments et à la mise en réserve de l'énergie totale. Ces signaux comprennent la glycémie et les concentrations plasmatiques des hormones qui régissent le métabolisme organique. On pense que ces signaux constituent le signaux de satiété qui amène une personne à sentir rassasiée et qui déterminent le délai avant la réapparition de la sensation de faim. La glycémie et le taux d'utilisation cellulaire du glucose s'élèvent au cours de l'alimentation à mesure que les glucides ingérés sont digérés et absorbés.

De la même manière, les variations des concentrations plasmatiques des hormones qui régissent le métabolisme des glucides et des lipides pourraient constituer d'importants signaux de satiété transmis vers les centres cérébraux d'intégration. L'insuline par ex. supprime la sensation de faim. Peut-être l'augmentation de la température après un repas peut jouer un rôle aussi, ainsi que la stimulation des récepteurs à l'étirement et des chémorécepteurs dans l'estomac et du duodénum ainsi que plusieurs hormones (la cholécystokinine, par exemple) libérées par l'estomac ou le duodénum au cours d'un repas. La nature des récepteurs en régulant le contenu énergétique total de l'organisme reste inconnue.

L'obésité

A été défini comme un excès de masse ayant pour conséquence une détérioration sensible de la santé en raison de diverses maladies, notamment l'hypertension, les maladies cardiaques athérosclérotiques et le diabète.

Les personnes dont la masse dépasse de 20 % la valeur de la masse 'idéale' sont obèses et leur santé justifie une intervention médicale.

Une méthode simple qui est actuellement la méthode de choix pour mesurer le degré d'obésité est l'indice de masse corporelle qui se calcule en divisant la masse en kilogrammes par le carré de la taille en mètres. Ainsi une personne qui pèse 70 kg et mesure 1.8 m a un indice de masse corporelle de 21.6 soit $70 \text{ kg}/(1.8 \text{ m})^2$. L'indice de masse corporelle normal est de 19 à 25. On considère que les personnes qui présentent un indice de masse corporelle supérieur à 27.8 pour les hommes et 27.3 pour les femmes sont obèses.

Les deux facteurs les plus importants pour l'obésité sont : l'hérédité et des facteurs d'environnement ; p.ex. pour la dernière : la prévalence de l'obésité dans les pays industrialisés est liée aux conditions socio-économiques. Ainsi aux Etats-Unis, l'obésité est six fois plus fréquente dans les classes socio-économiques défavorisées que dans les classes les plus riches.

5.2. La régulation de la température corporelle

On appelle 'homéothermes' les animaux capables de maintenir leur température corporelle dans des limites étroites. Le maintien d'une température corporelle relativement élevée exige des mécanismes régulateurs précis, car des élévations plus importantes de la température entraînent un mauvais fonctionnement nerveux et la dénaturation des protéines. Certaines personnes souffrent de convulsions à une température corporelle de 41 °C. Une température de 43 °C constitue la limite absolue de la plupart des personnes.

La différence nette entre les gains de chaleur et la déperdition de chaleur détermine le contenu thermique total. Le maintien d'une température constante signifie qu'à l'état d'équilibre dynamique la production de chaleur est égale à la déperdition.

La surface du corps peut perdre de la chaleur vers l'environnement par :

- Radiation (émission sous forme d'ondes électromagnétiques ; le taux de déperdition dépend de la différence de température entre les surfaces).
- Conduction (la surface corporelle perd ou gagne de la chaleur par conduction par l'intermédiaire d'un contact direct avec des substances plus froides ou plus chaudes, y compris l'air et l'eau).
- Convection : le processus par lequel le mouvement de l'air ou de l'eau près du corps facilite le gain ou la perte de chaleur par conduction. L'air près du corps est réchauffé par conduction, se déplace et emporte avec lui la chaleur que le corps lui avait transmise. L'air qui s'est déplacé est remplacé par de l'air frais qui répète le même cycle.
- Evaporation de l'eau par la peau et les membranes qui tapissent les voies respiratoires.

Réflexes thermorégulateurs

Thermorécepteurs :

- **périphériques** dans la peau : fournissent l'information nécessaire à la régulation prédictive.
- **centraux** dans l'hypothalamus, la moelle épinière et les organes abdominaux : ce sont les thermorécepteurs centraux qui assurent la composante essentielle de la rétroaction négative des réflexes.

Une zone de l'hypothalamus sert **d'intégration principal** des réflexes.

Mécanismes effecteurs de la thermorégulation

Effet recherché

Mécanisme

Stimulé par le froid

Diminution de la déperdition de la chaleur

- vasoconstriction des vaisseaux cutanés
- réduction de la surface (se recroqueviller)
- réponse comportementale (se vêtir chaudement...)

Augmentation de la production de chaleur

- augmentation du tonus musculaire
- frisson et augmentation de l'activité volontaire
- augmentation de la sécrétion des hormones

- thyroïdiennes et de l'adrénaline
- augmentation de l'appétit

Stimulé par la chaleur

- | | |
|---|--|
| Augmentation de la déperdition de chaleur | <ul style="list-style-type: none"> - vasodilatation des vaisseaux cutanés - transpiration - réponse comportementale (se vêtir légèrement...) |
| Diminution de la production de chaleur | <ul style="list-style-type: none"> - diminution du tonus musculaire et de l'activité volontaire - diminution de la sécrétion des hormones thy. et de l'adrénaline - diminution de l'appétit |

L'acclimatation à la chaleur s'effectue par :

- une apparition plus rapide de la transpiration
- une augmentation du volume de la sueur
- une diminution de la concentration de sodium dans la sueur

Les causes les plus fréquentes de l'**hyperthermie** sont la fièvre et l'exercice. **La fièvre** est attribuable à une modification du point de réglage, de telle sorte que la production de chaleur augmente et la déperdition diminue de façon à élever la température corporelle jusqu'à la nouvelle valeur et à la maintenir à cette valeur. Le pyrogène endogène, qui pourrait être l'interleukine 1 (libérée par les monocytes et des macrophages en cas d'infection ou/et inflammation) et probablement d'autres peptides aussi, constitue le stimulus. L'hyperthermie qui fait suite à l'**exercice** n'est pas attribuable à une modification du point de réglage, mais à une augmentation de la chaleur produite par les muscles.

L'épuisement dû à la chaleur est un état de collapsus qui prend souvent la forme d'un évanouissement attribuable à l'hypotension amenée par :

La réduction du volume plasmatique par suite de la transpiration

Une dilatation extrême des vaisseaux sanguins. Comme les mécanismes de déperdition de chaleur sont très actifs, la température corporelle ne s'élève que modérément.

A l'inverse de l'épuisement dû à la chaleur, **le coup de chaleur** représente un dérèglement complet des systèmes thermorégulateurs, si bien que la température corporelle ne cesse de s'élever. Un facteur de ce dérèglement est la perturbation de la circulation cérébrale attribuable à la déshydratation. C'est une situation extrêmement dangereuse, caractérisée par un collapsus, du délire, des convulsions et une perte de connaissance prolongée, tous attribuables à l'élévation marquée de la température corporelle. Dans la plupart des cas, il survient à la suite d'un épuisement dû à la chaleur prolongé et non traité.

Livres de références

Physiologie Humaine

A.. Vander, J.H. Sherman, D.S. Luciano, R.Brière

Ed. Chenelière/McGraw-Hill. 3^e édition 1995 (traduction de la 6^e édition américaine 1994)

Physiologie médicale

W.F. Ganong

Ed. De Boeck Université 2001. (traduction de la 19^e édition américaine 1999)