



Faculté des Sciences de Rabat
S5 SVI M19 Physiologie animale
Pr. W. Benjelloun 2006/07

- ◆ Les cellules excitables et les potentiels membranaires
- ◆ Les récepteurs sensoriels et interactions neuronales
- ◆ Systèmes sensoriels: principes généraux de la discrimination sensorielle
- ◆ Niveaux de complexité:-Les sensibilités chimiques
-Audition et équilibre
- ◆ La sensation: une fonction de la réception et de la psychophysique

Références

- ◆ Clos & Muller (612.8 CLO)

Neurobiologie cellulaire

Nathan 1997

- ◆ Duboret & coll. (611.8:612.8 DUB)

Eléments d'anatomie et de physiologie du système nerveux central

Flammarion 1985

- ◆ Meunier & Shvaloff (611.8 MEU)

Neurotransmetteurs

Masson 1992

- ◆ Cabrol (611.8 KAH)

Anatomie 3: Système nerveux et organes des sens

Flammarion 1979

Sites web

- ◆ www.iac-usnc.org/overview.html
- ◆ www2.umdnj.edu/~neuro/schedule/SomatosensorySystemsHandout2002.pdf
- ◆ www.driesen.com/sensory_systems.htm
- ◆ Courses.biology.utah.edu/linton/2320/LectureNotes

Semaine du 4 septembre

	<i>0800-0930</i>	<i>0945-1115</i>	<i>1130-1300</i>	<i>1400-1530</i>
<i>Mardi 5/9</i>				
<i>Mercredi 6/9</i>			Cours Amphi B	
<i>Jeudi 7/9</i>	TD Grp 04 Annexe 2 Al Ghazali	TD Grp 02 Annexe 2 Al Ghazali		Cours Ibn Sina
<i>Samedi 9/9</i>	TD Grp 03 Annexe 2 Ibn Hayyan	TDGrp 01 Annexe2 Ibn Hayyan		

Semaine du 11 septembre

	0800-0930	0945-1115	1130-1300	1400-1530
Mardi 12/9	TD Grp 01 Annexe2 Al Ghazali			
Mercredi 13/9			Cours Amphi B	
Jeudi 14/9	TD Grp 04 Annexe 2 Al Ghazali	TD Grp 02 Annexe 2 Al Ghazali		Cours Ibn Sina
Samedi 16/9	TD Grp 03 Annexe 2 Ibn Hayyan			



Contrôle continu



Le mercredi 20 septembre 2006, 13h15 – 14h00

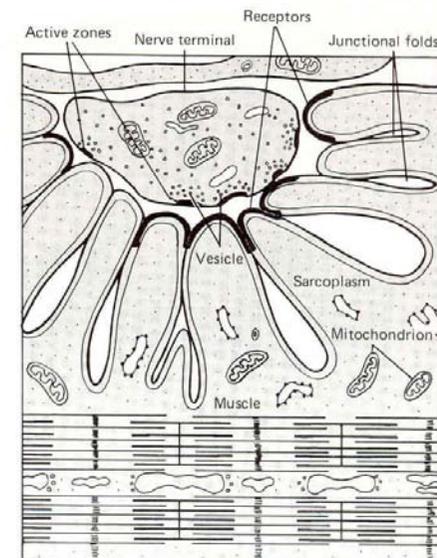
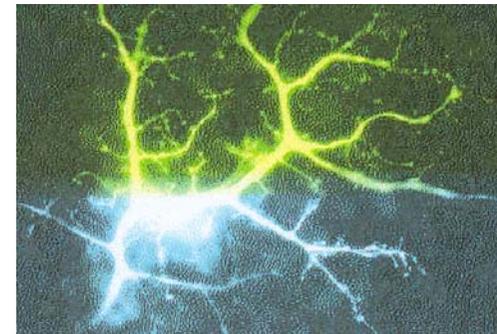
Groupes 01 et 02 Amphi A

Groupes 03 et 04 Amphi B

Les cellules excitables et les potentiels membranaires

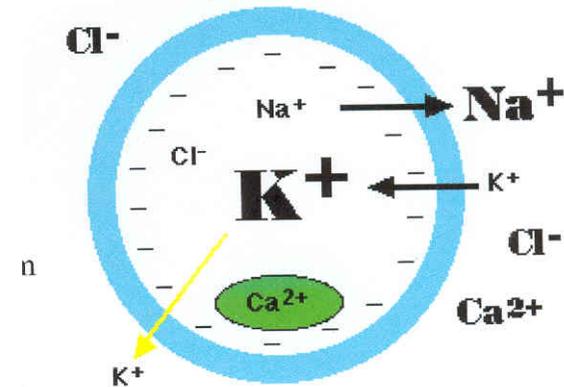
A cause d'une légère asymétrie dans la répartition des ions positifs et négatifs de part et d'autre de leur membrane, presque toutes les cellules des mammifères sont électriquement chargées par rapport au liquide extracellulaire environnant

- ◆ Les **cellules excitables** utilisent les changements de potentiel membranaires:
 - **Le neurone**: transmission et codage de l'information
 - **Le muscle**: la contraction



Répartition des ions

- ◆ **Potentiel de membrane**
 - Résultat de la séparation des charges négatives et positives de part et d'autre de la membrane
 - Peut changer chaque fois que des ions (ex: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-) passent au travers des pores spécialisés de la membrane appelés **canaux ioniques**
- ◆ **Potentiel membranaire de repos**
 - Enregistré en l'absence d'influx synaptiques, typiquement compris entre -70 et -60 mV
 - Due à la légère charge négative du cytoplasme par rapport au milieu extra-cellulaire environnant
- ◆ **Dépolarisation**
 - Diminution de la différence de charge de part et d'autre de la membrane à la suite de l'entrée d'ions positifs dans le cytoplasme (ou sortie de d'ions négatifs)
- ◆ **Hyperpolarisation**
 - Potentiel de membrane devient encore plus négatif en raison de l'entrée d'ions négatifs dans le cytoplasme (ou sortie d'ions positifs)



Concentrations ioniques dans le neurone et le muscle squelettique

Ions	Concentration intracellulaire (mM/L)	Concentration extracellulaire (mM/L)	Potentiel de Nernst (mV)
Potassium (K ⁺)	150	5,5	-86
Sodium (Na ⁺)	15	150	+60
Chlore (Cl ⁻)	10	125	-66
Calcium (Ca ²⁺)	0,0001	2	+180
Anions organiques*	130	1-2	...

* Les anions intracellulaires ne franchissent pas la membrane plasmique.

TABLE 6-1. APPROXIMATE FREE ION CONCENTRATIONS IN MAMMALIAN SKELETAL MUSCLE

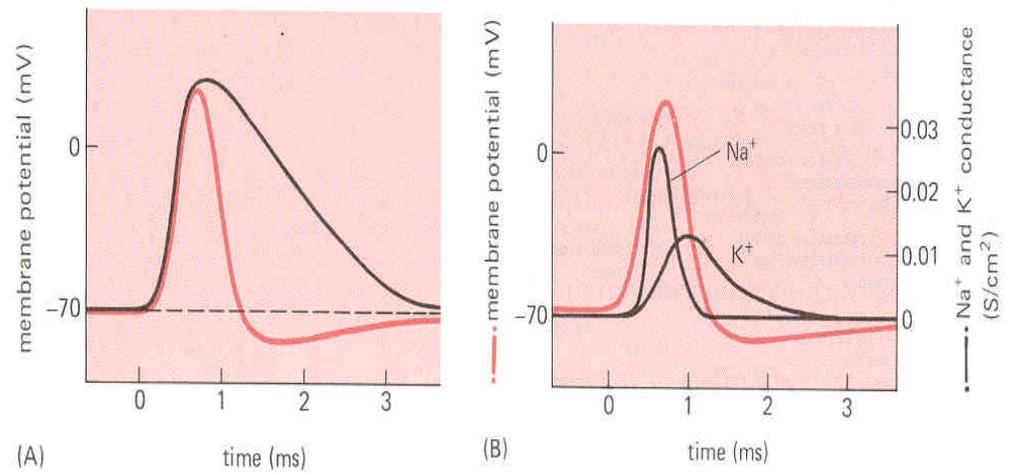
Ion	Extracellular concentration (mM)	Intracellular concentration (mM)	[Ion] _o /[Ion] _i	Nernst potential ^a (mV)
Na ⁺	145	12	12	+66
K ⁺	4	155	0.026	-97
Ca ²⁺	1.5	<10 ⁻³	>1,500	>97
Cl ⁻	120	4 ^b	30 ^b	-90 ^b

^aEquilibrium potentials calculated at 37°C from the Nernst equation.

^bCalculated assuming a -90 mV resting potential for the muscle membrane and that Cl⁻ ions are at equilibrium.

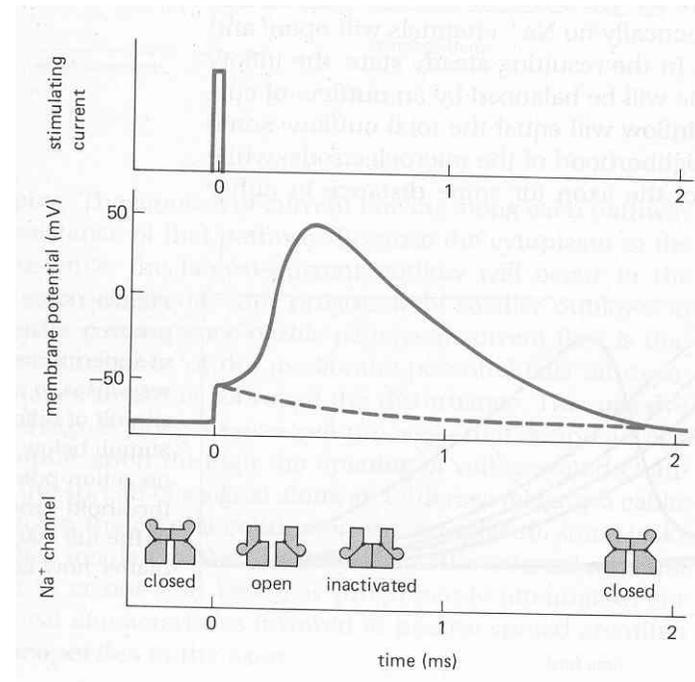
Dissection d'un potentiel d'action

- ◆ Les parts du Na^+ et du K^+ dans le potentiel d'action: les conductances relatives (B)



PPSE / PA

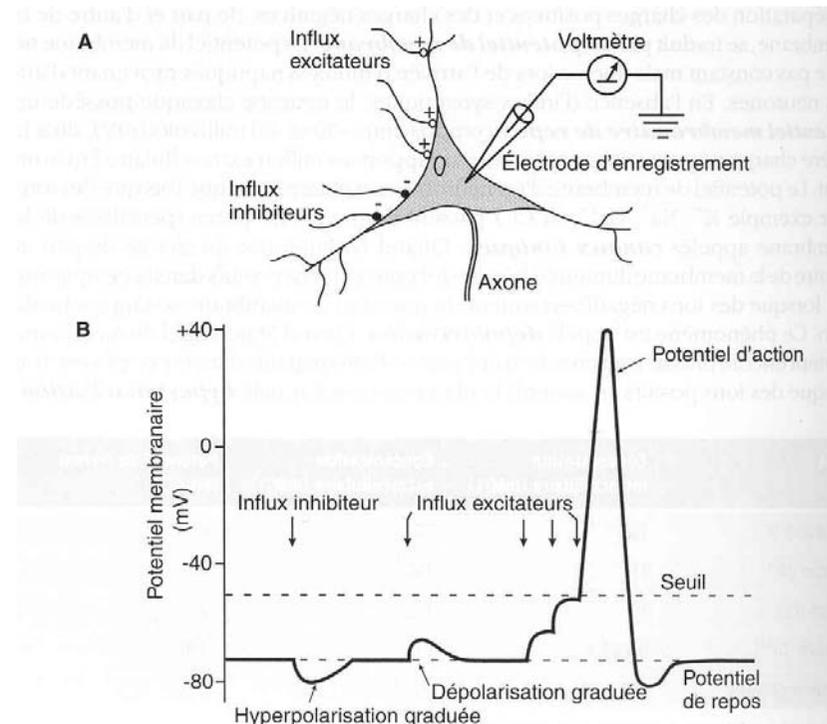
- ◆ Déclenchement d'un potentiel d'action une fois le seuil atteint



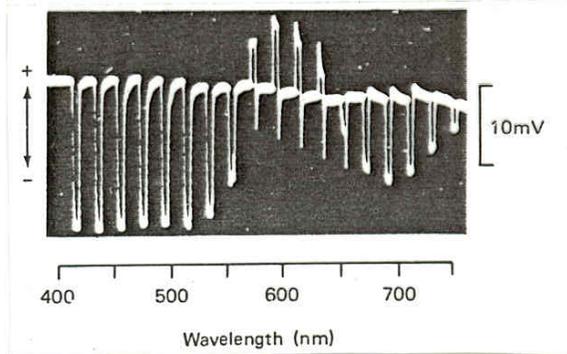
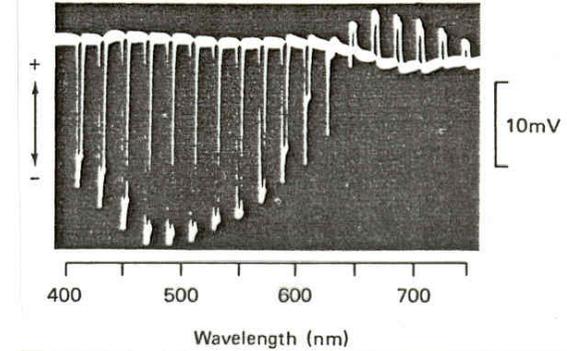
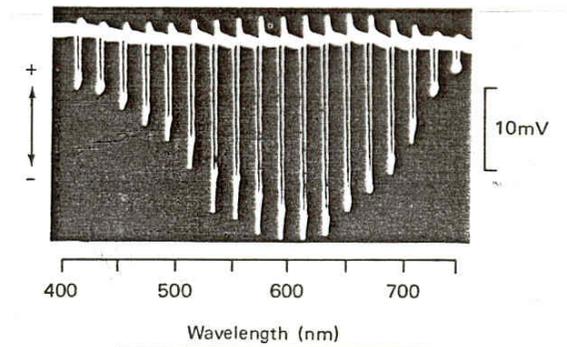
Les potentiels gradués

Les potentiels gradués

- ◆ Dépolarisation ou hyperpolarisation membranaire provoqué au niveau de la membrane de la cellule post-synaptique par l'arrivée d'un neurotransmetteur d'origine pré-synaptique
- ◆ Changements locaux du potentiel de membrane post-synaptique au niveau du dendrite au du soma
- ◆ Amplitude variable, monophasique, retrouve potentiel de repos assez rapidement (propagation passive)
- ◆ Selon le type de neurotransmetteur et les canaux ioniques mis en jeu: potentiel post-synaptique d'excitation PPSE ou potentiel post-synaptique d'inhibition PPSI



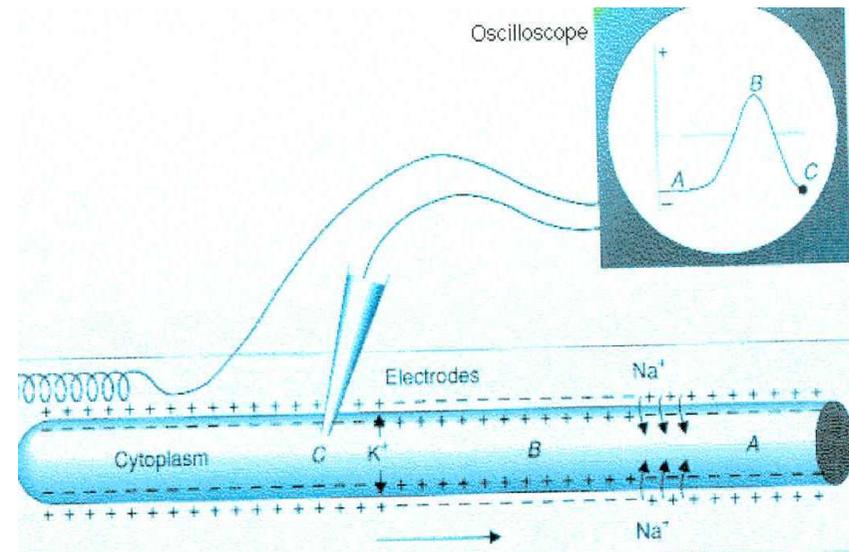
Potentiels générateurs des cellules bipolaires de la rétine



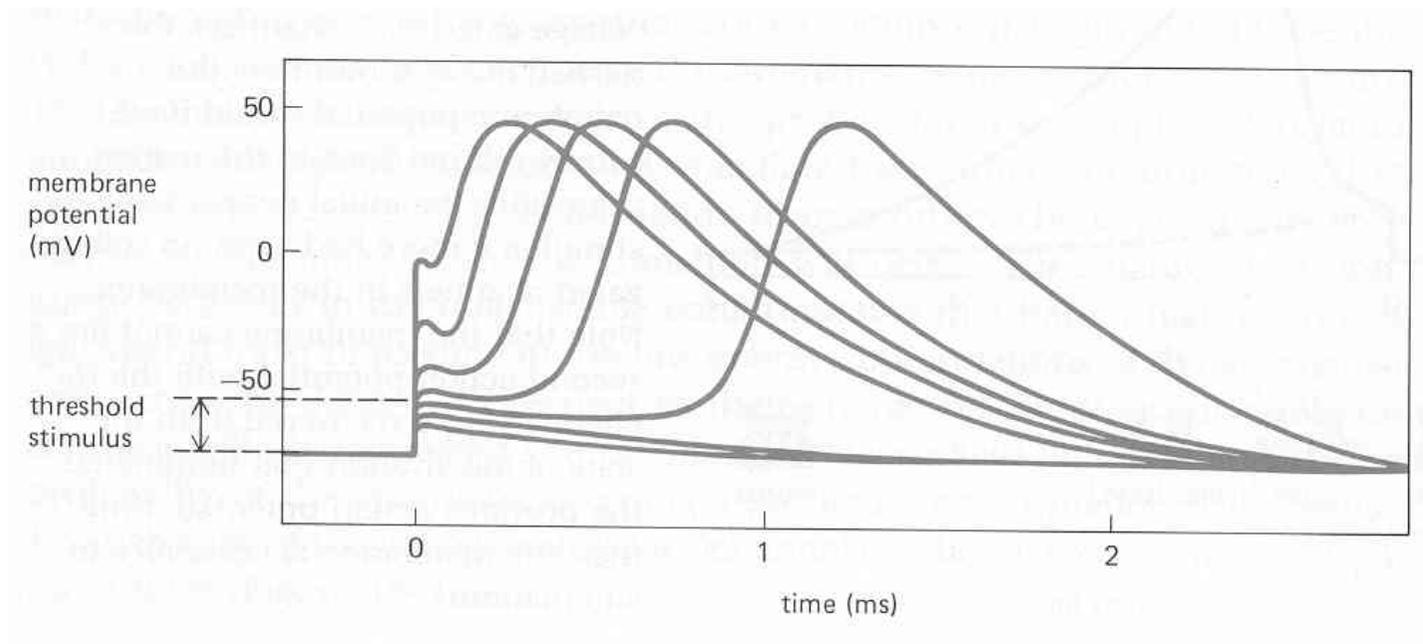
Le potentiel d'action

◆ Le potentiel d'action

- Influx électrochimique émis par le neurone quand le PPSE franchit un certain **seuil** spécifique au niveau du segment initial
- Variation biphasique du potentiel de membrane qui **se propage activement** le long de l'axone pour aboutir à la terminaison synaptique
- Obéit à **la loi du tout ou rien**: amplitude demeure constante tout au long du trajet axonal
- En atteignant la terminaison synaptique le PA induit une série d'évènements chimique qui aboutit à la libération de neurotransmetteurs par la membrane pré-synaptique
- La **fréquence** des PA est indispensable au codage des différents types d'information

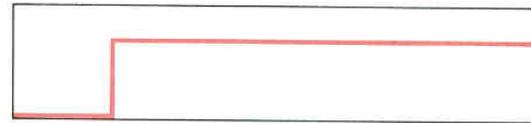


La loi du tout ou rien



Adaptation

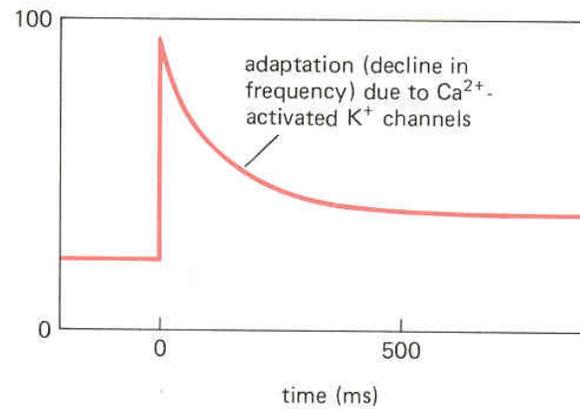
depolarizing stimulus (grand PSP)



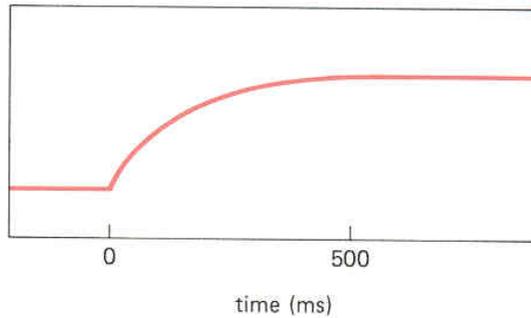
resulting train of action potentials generated



frequency of firing (action potentials per second)



number of Ca^{2+} -activated K^+ channels open





Les flux ioniques

Le flux d'ions au travers de la membrane neuronale est contrôlé par deux mécanismes fondamentaux:

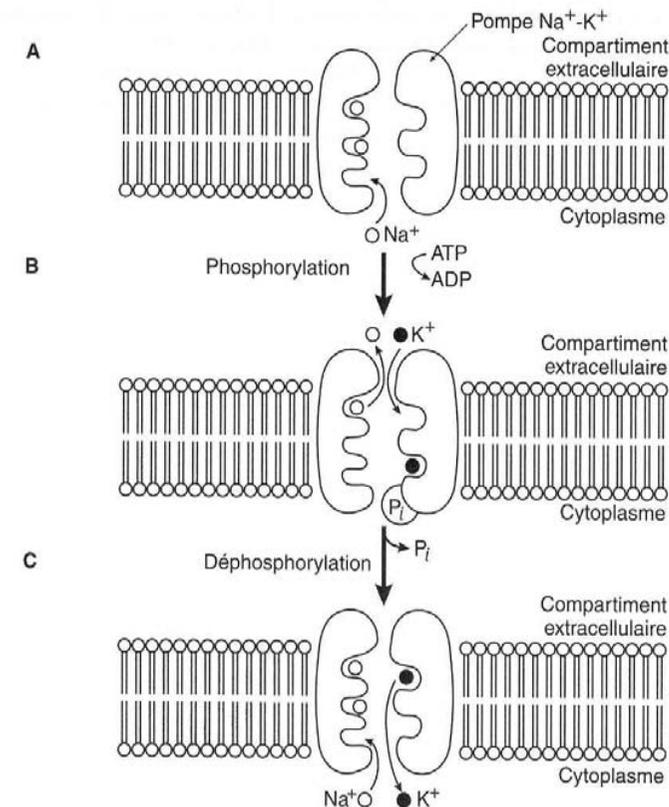
- ◆ **Les pompes ioniques** (transport actif)
- ◆ **Les canaux ioniques** (diffusion passive)

Les pompes ioniques

- Une **molécule protéique** pouvant concentrer certains ions dans le cytoplasme neuronal ou dans le liquide extracellulaire
- Mécanisme de transport actif nécessitant de l'énergie chimique pour déplacer les ions **contre leur gradient de concentration**
- La pompe Na^+K^+ est tributaire de l'**hydrolyse de l'adénosine triphosphate ATP** pour transporter les ions au travers de la membrane

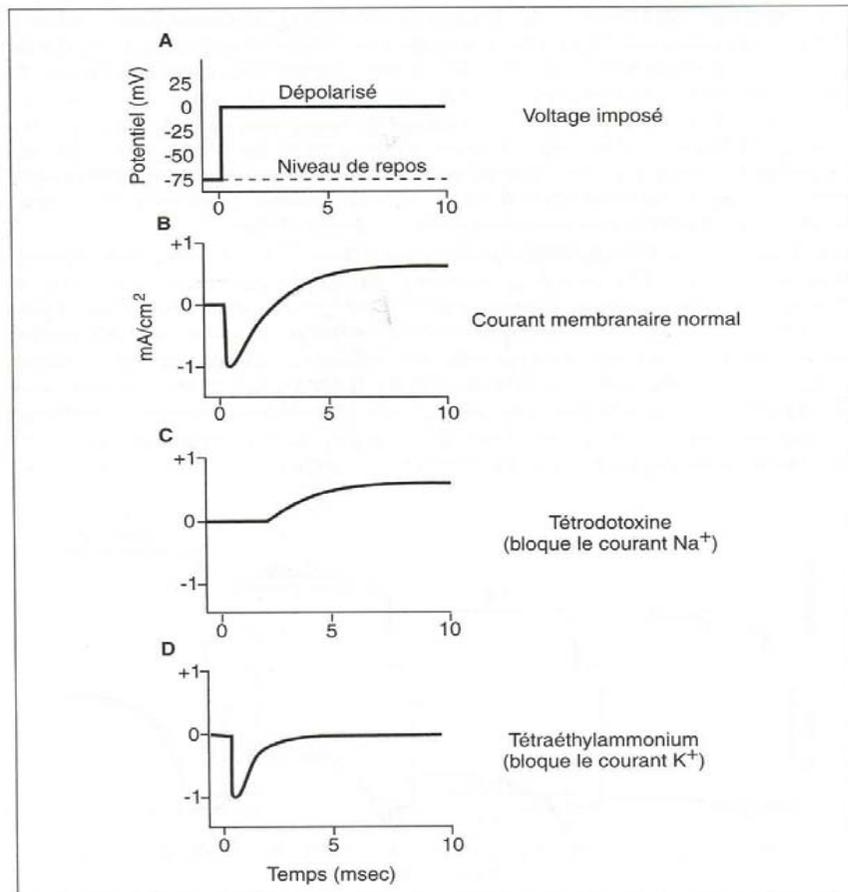
La pompe Na^+K^+ ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$)

- ◆ **Pompe échangeuse d'ions** qui déplace simultanément le Na^+ du cytoplasme vers l'extérieur et le K^+ du liquide extracellulaire vers l'intérieur de la cellule
- ◆ L'échange se fait de manière **interdépendante**: retirer le K^+ du milieu extracellulaire empêche l'expulsion du Na^+ hors du cytoplasme
- ◆ La pompe **expulse 3 ions Na^+** du cytoplasme et **réintègre 2 ions K^+**
 - Des ions Na^+ quittent le cytoplasme et se lient aux sites spécifique de la pompe (A)
 - La pompe est phosphorylée par la conversion de l'ATP en ADP et libère trois ions Na^+ dans le milieu extracellulaire au moment où 2 ions K^+ se lient à la pompe (B)
 - La déphosphorylation de la pompe provoque la libération de 2 ions K^+ dans le cytoplasme
- ◆ Rôle principal est de **maintenir les gradients de concentration** qui permettent une grande diffusion de Na^+ et de K^+ quand la membrane devient spécifiquement perméable à ces ions



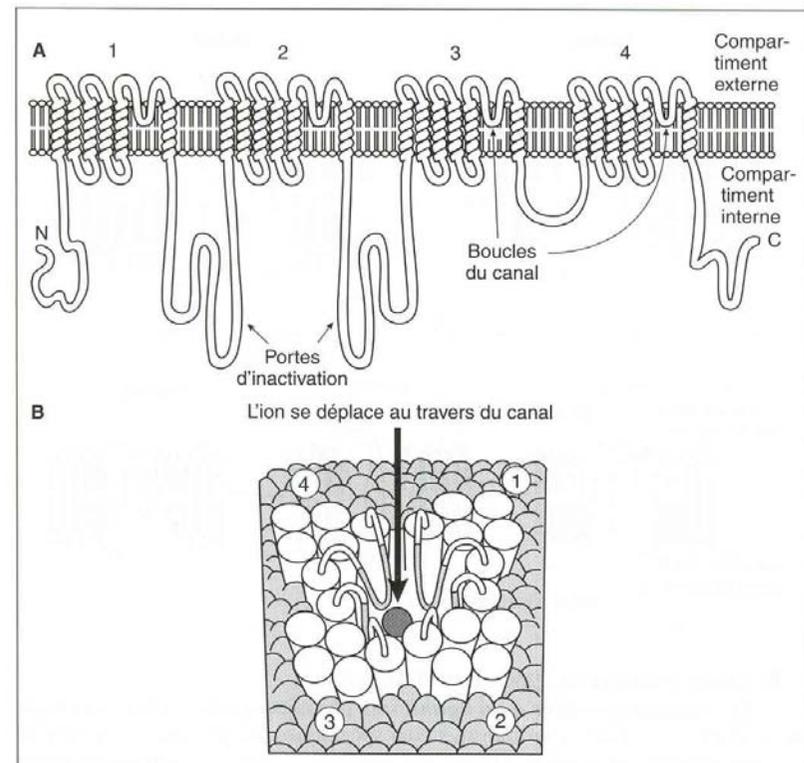
Séparation des mécanismes Na^+/K^+

- ◆ Suite à un voltage imposé, il est possible de bloquer sélectivement les canaux Na^+ ou K^+



Les canaux ioniques

- ◆ Constitués de plusieurs sous-unités protéiques liées à la membrane plasmique lipidique par des résidus d'acides aminés lipophiles neutres
- ◆ Chaque sous-unité est une molécule glycoprotéique formée de plusieurs domaines transmembranaires reliés les uns aux autres par des boucles d'acides aminés intra- et extracellulaires
- ◆ Quand elles sont regroupées, les sous-unités forment une structure cylindrique qui entoure un canal traversant la membrane
- ◆ La sélectivité d'un canal est déterminée par sa structure géométrique, le diamètre de son pore et la distribution des groupes ionisés des acides aminés situés à l'intérieur du pore
- ◆ Les boucles d'acides aminés servent de portes d'accès aux pores, sous l'influence des forces électrostatiques de part et d'autre de la membrane



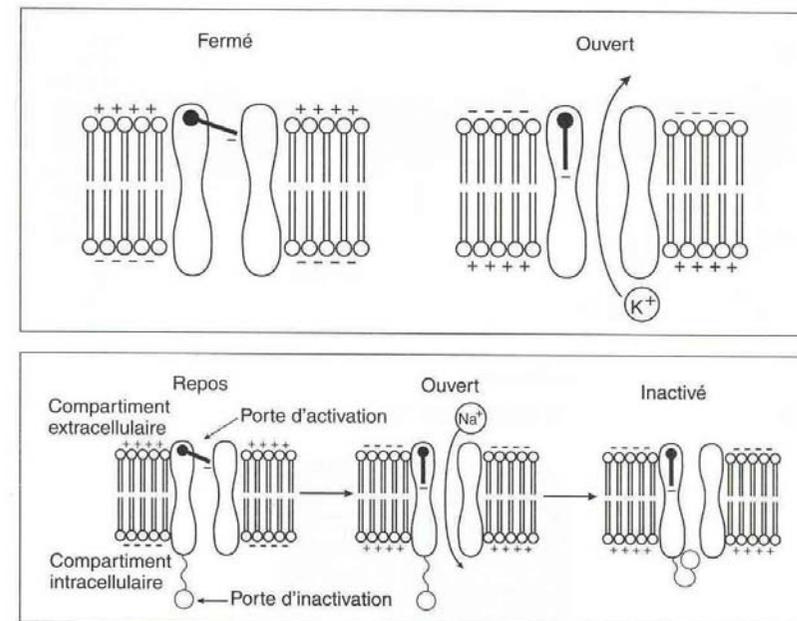
Les canaux ioniques voltage-dépendants

- ◆ Se trouvent sur toute la membrane du neurone y compris l'axone et sont nécessaires à la propagation du potentiel d'action vers les terminaisons axonales
- ◆ Contrôlés par l'amplitude et la polarité de la différence de potentiel existant de part et d'autre de la membrane plasmique
- ◆ Leurs 'portes' contiennent des charges électriques qui sont soit repoussées soit attirées par les charges ioniques bordant les surfaces membranaires du neurone
- ◆ Lorsque le potentiel de membrane inverse sa polarité, l'état de la porte bascule vers l'ouverture ou la fermeture selon la polarité
- ◆ Certains canaux voltage-dépendants (ex: K^+) ne possèdent qu'une porte, alors que d'autres (ex: Na^+) en ont plusieurs. Ces derniers ont des propriétés biophysiques particulières, car chaque porte est contrôlée par des mécanismes différents.

Les canaux ioniques voltage-dépendants

Activation et désactivation

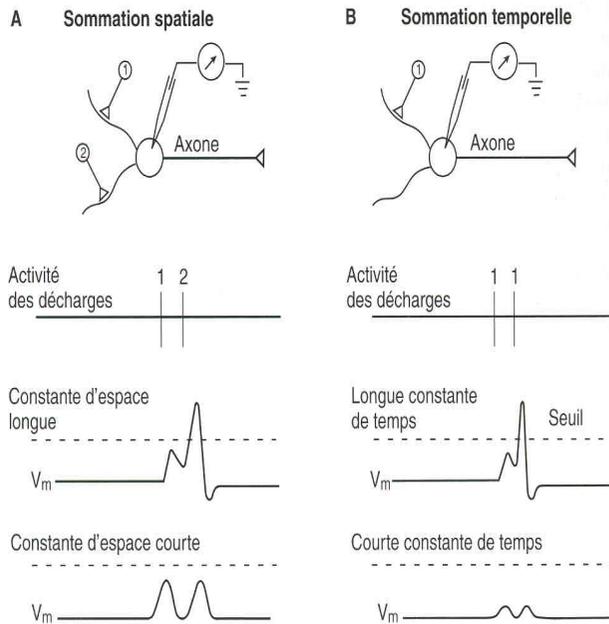
- ◆ Canaux à potassium
- ◆ Canaux à sodium



Les canaux ioniques ligand-dépendants

- ◆ Sont physiquement liés à des récepteurs qui sont activés par des neurotransmetteurs spécifiques ou par d'autres ligands de structure voisine
- ◆ Quand la molécule neurotransmettrice se lie au récepteur d'un canal ligand-dépendant, la structure conformationnelle du canal se modifie pour permettre aux 'portes' de s'ouvrir
- ◆ La densité de ce type de canal est plus importante au niveau des sites post-synaptiques impliqués dans l'induction des PPSE et PPSI

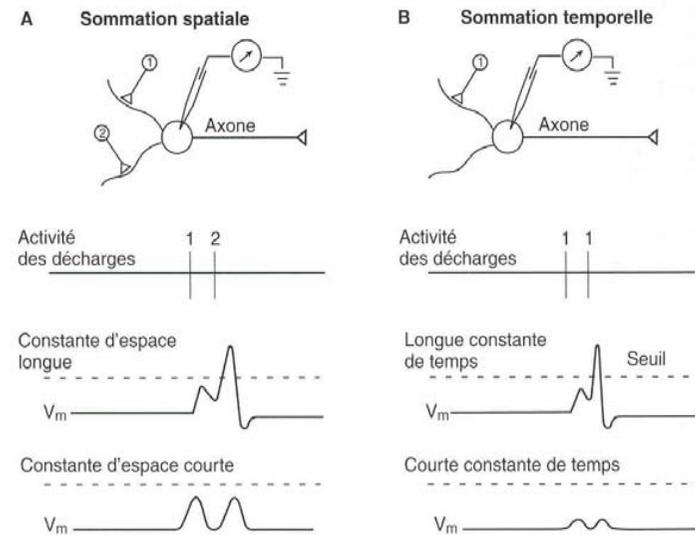
Propriétés passives de la membrane du neurone



- ◆ **La constante de temps de la membrane:** le temps nécessaire à la membrane pour atteindre **63%** du pic de dépolarisation
- ◆ $\tau_m = R_m \times C_m$
- ◆ $\tau_m = \text{Résistance} \times \text{Capacitance}$
- ◆ La **résistance membranaire** représente sa capacité à s'opposer au passage des ions (fermeture/ ouverture des canaux)
- ◆ La **capacitance** représente l'aptitude d'une membrane à retenir les charges positives ou négatives (membranes fines/épaisses: proportionnalité inverse des forces électrostatiques)
- ◆ Avantages d'un τ_m important: se dépolarise plus lentement et la dépolarisation dure plus

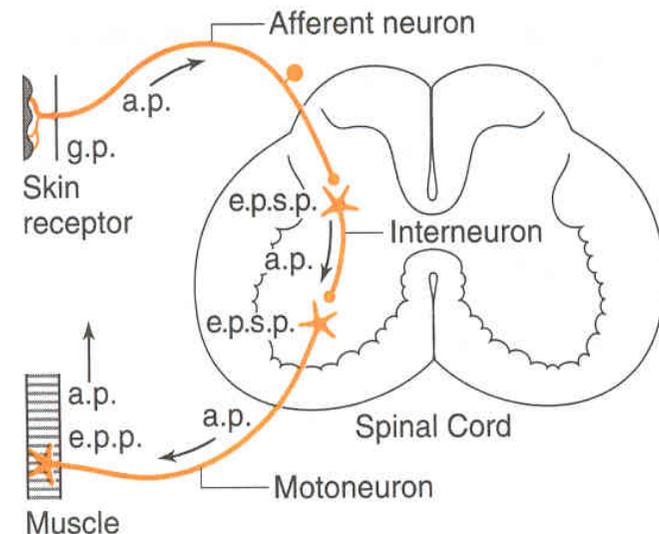
Propriétés passives de la membrane du neurone

- ◆ **La constante d'espace de la membrane:** la distance séparant le site de dépolarisation produite par l'entrée de Na^+ et le point où la dépolarisation chute à 37% de la valeur du pic
- ◆ $\lambda = (R_m/R_i)^{1/2}$
- ◆ Mesure de la diffusion passive du courant sodique tout au long de l'axone
- ◆ Le courant Na^+ diffuse d'autant plus loin dans l'axone que la **résistance de la membrane est > à celle du cytoplasme**
- ◆ Influence du **diamètre de l'axone:** >dia axone, $<R_m$ et R_i
(plus grand membrane et plus de canaux)
- ◆ Avantages d'un λ important: augmente la probabilité qu'ont de multiples dépolarisations infraliminaires à s'additionner pour atteindre le seuil du PA

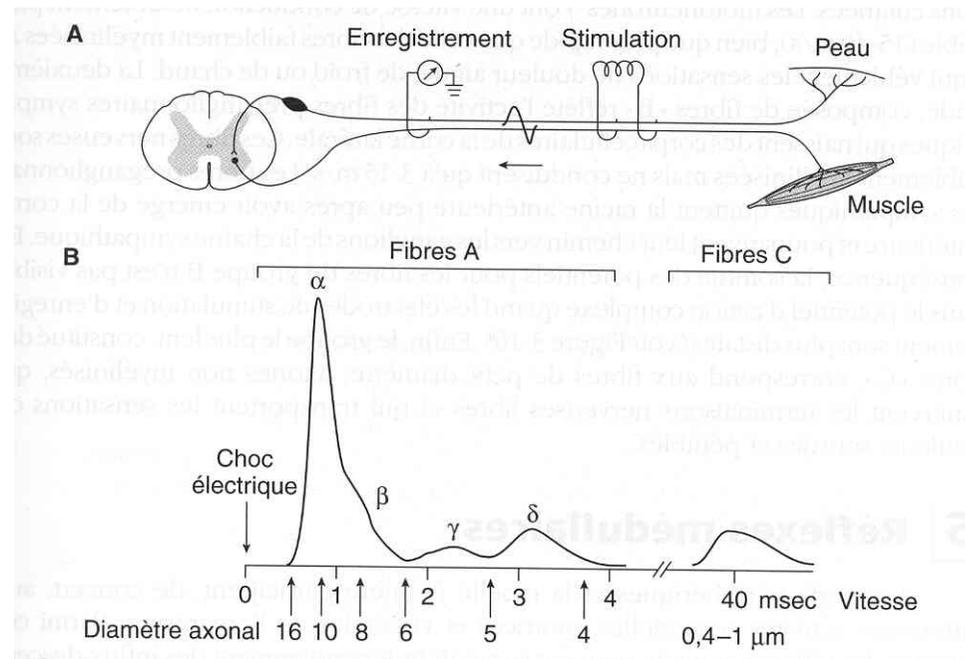


Potentiels neuronaux

- ◆ Potentiel générateur
- ◆ Potentiel post-synaptique d'excitation
- ◆ Potentiel d'action
- ◆ Potentiel de plaque

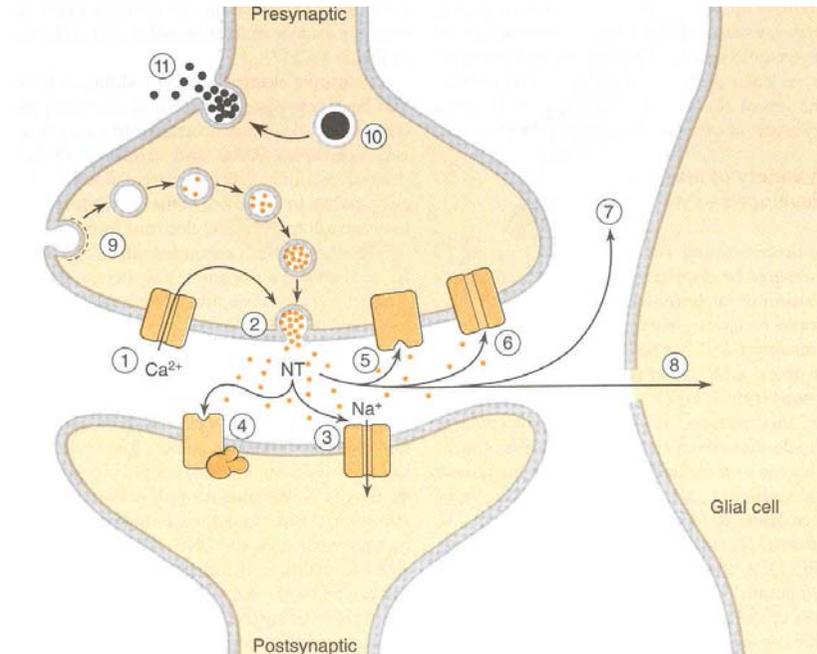


Potentiels complexes

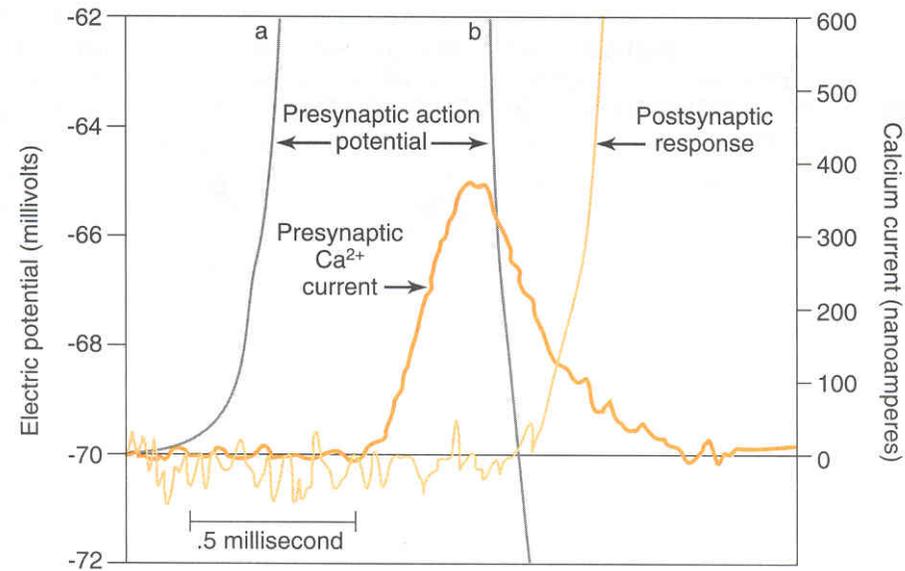


Libération et devenir des neurotransmetteurs

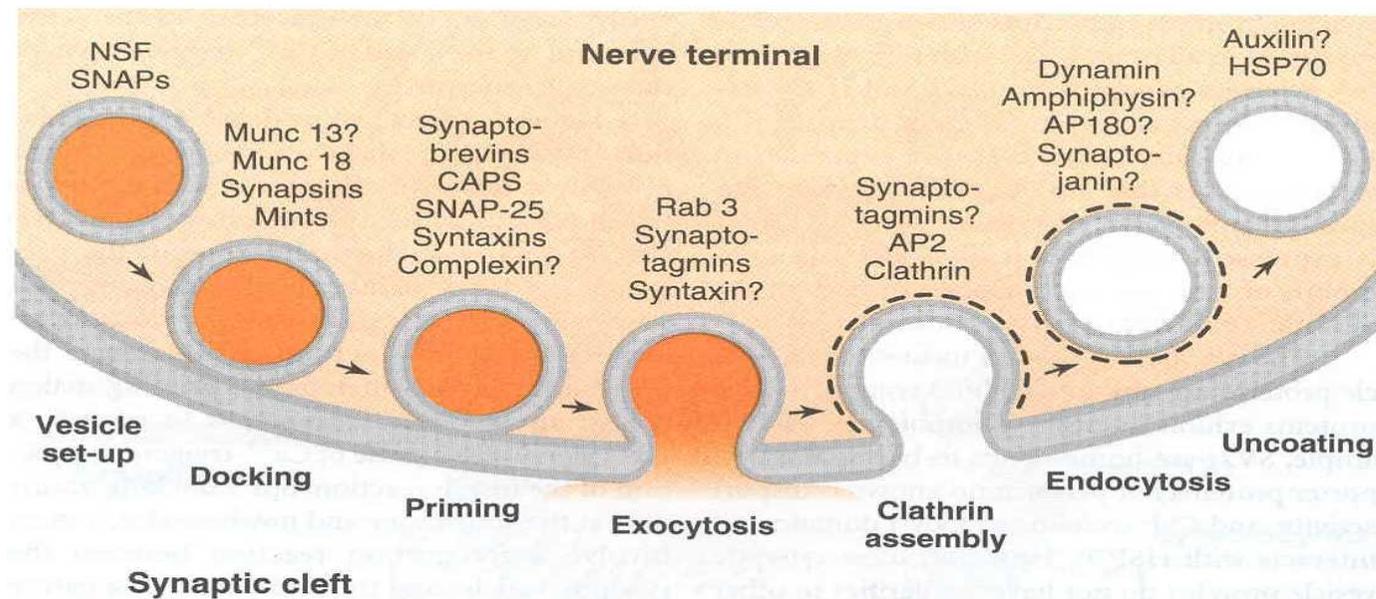
- 1) Dépolarisation pré-synaptique ouvre les canaux Ca^{2+} voltage-dépendant
- 2) La concentration élevée de Ca^{2+} déclenche l'exocytose et libération du NT
- 3) NT interagit avec des récepteurs post-synaptiques couplés à des canaux ioniques et
- 4) avec des récepteurs agissant via un second messager (ex: ceux couplés aux protéines G)
- 5) Des récepteurs pré-synaptiques du neurotransmetteur soit inhibent ou facilitent l'exocytose à l'arrivée d'une dépolarisation subséquente
- 6) NT libéré est repris par le terminal pré-synaptique grâce à une protéine de transport couplée au gradient Na^+ (DA, NE, Glu, GABA)
- 7) NT libéré est dégradé (Ach, peptides)
- 8) NT libéré est capté et métabolisé par une cellule gliale (Glu)
- 9) La membrane de la vésicule synaptique est reconstituée par endocytose médié par la clathrine
- 10) Les neuropeptides et les protéines sont stockés dans des granules denses dans la terminaison pré-synaptique
- 11) Ces granules sont libérés à partir de régions autres que la zone active, suite à la stimulation répétitive



Courant calcique pré-synaptique



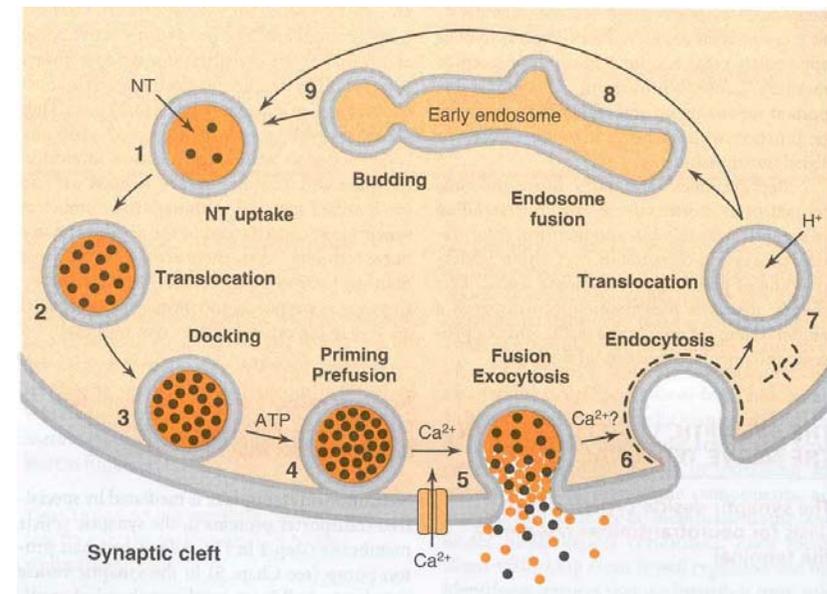
Protéines de l'exocytose



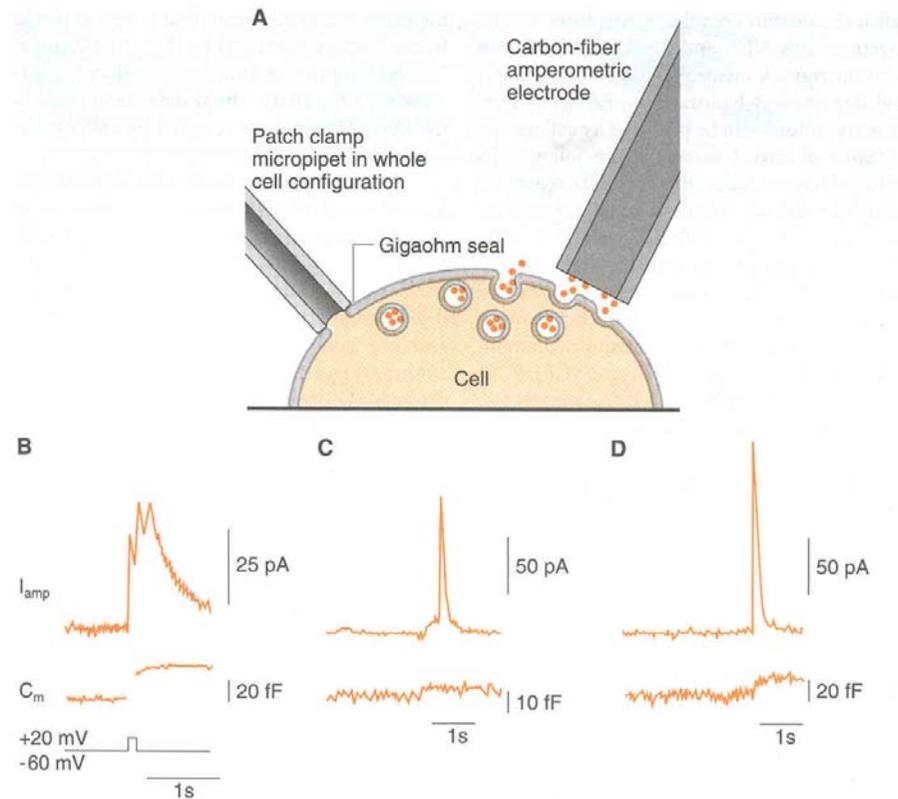
- ◆ Protéines essentielles à l'exocytose des vésicules synaptiques, avec leur sites probables d'activité

Cycle de la vésicule synaptique

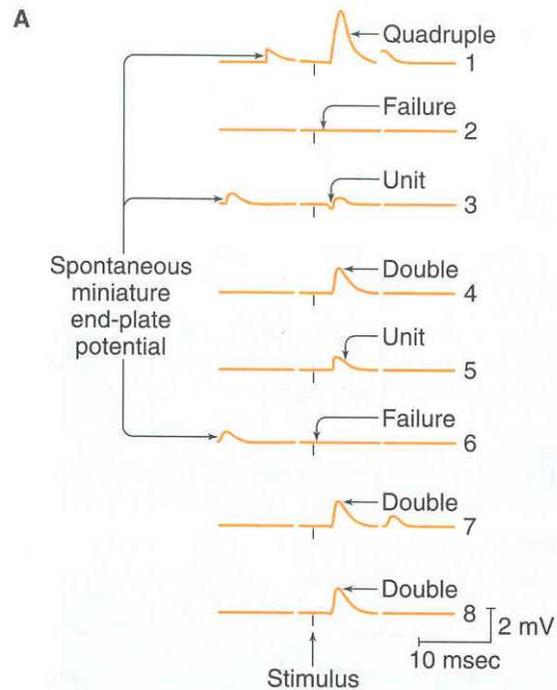
- 1) **Vésicules captent le neurotransmetteur** par un mécanisme actif (pompe à protons)
- 2) **Translocation** des vésicules pleines vers la zone active
- 3) **Amarrage** des vésicules à la membrane présynaptique au niveau de la zone active
- 4) **Préparation à la fusion** avec la membrane présynaptique
- 5) Entrée des ions Ca^{2+} via des **canaux voltage-dépendant** complète la fusion et déclenche la **libération** du neurotransmetteur (en moins de 1 msec)
- 6) Les vésicules vidées sont couvertes d'une **couche protéique (clathrine)**: trois chaînes lourdes et trois légères pour former des 'triskelions'
- 7) Vésicules vides se débarrassent de la couche de clathrine, deviennent acides grâce à la pompe à protons, se déplace en profondeur
- 8) **Fusion des vésicules avec l'endosome précoce**, permettant ainsi l'éventuelle élimination de molécules protéiques âgées ou mal-formées
- 9) **Nouvelles vésicules bourgeonnent** à partir de l'endosome



Potentiels miniatures pré-synaptiques



Potentiels spontanés miniatures de plaque



Potentiels spontanés miniatures de plaque (2)

