



# L'électrophysiologie

Concepts de base  
Données moléculaires  
(canaux ioniques)

# Progression du cours

## I-Formalisme et connaissances de bases

1. Mouvements ioniques transmembranaires
2. La différence de potentiel électrique transmembranaire au repos
3. Le Potentiel d'action
4. La transmission synaptique

## II-Méthodes d'études électrophysiologiques des canaux ioniques

## III-Etude de quelques grandes familles de canaux ioniques

Bibliographie pour partie I et partie II

Biochimie et Biophysique des membranes E SCHECTER

Physiologie du neurone D TRITSCH

**Neurosciences PURVES 2019**

# Questions

Existe-t-il une différence de potentiel électrique transmembranaire dans toutes les cellules ?

Cette différence de potentiel peut elle varier dans toutes les cellules ?

Quelle définition donner à une cellule excitable?

Des exemples ?

# Un peu d'histoire

- **2600 ans avant JC**

Les Egyptiens étudient les phénomènes électriques liés à l'anguille électrique.



Galvani

- **1790 GALVANI: naissance de l'électrophysiologie**

Existence de phénomènes électriques au niveau de la matière vivante.

- **1827: Loi d'OHM.**

- **1868 BERNSTEIN:**

L'intérieur et l'extérieur des cellules sont composés d'électrolytes de différentes concentrations séparées par une membrane perméable à ces électrolytes.

- **1888 NERNST / CAJAL –GOLGI prix Nobel N 1906**

Loi de Nernst donnant le potentiel d'équilibre d'un ion

**1897 SHERRINGTON prix Nobel 1921**

Le concept de synapse./

Théorie neuronale (abandon de la théorie réticulaire)

- **1902 BERNSTEIN: Théorie de la membrane « électrique »:**

- le potentiel de repos est du à la membrane,

- notion de membrane électrique et de membrane biologique,

- les concentrations ioniques sont différentes de part et d'autre de la membrane

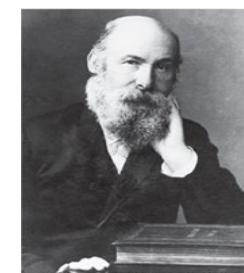
-au repos la membrane n'est perméable qu'au potassium.



Ohm



Nernst



Julius Bernstein (1839-1917)

Berstein

# Un peu d'histoire...suite

- **1921 LOEWI (pN 1936)**

Notion de neurotransmetteur

- **1920-1945:** 1 er essor de l'électrophysiologie, due aux améliorations techniques après la II nde guerre mondiale .

Oscilloscope, amplificateurs,

- **1937 HODGKIN:**

Théorie ionique du potentiel d'action

- **1952 HODGKIN-andrew HUXLEY (pN 1963):**

Technique du voltage clamp

- **1952 CORABOEUF:**

Naissance de l'électrophysiologie cardiaque en France

- **1960 HILL et AMSTRONG** hypothèse des canaux ioniques.

- **1981 NEHER – SAKMANN (pN 1991) :**

Technique de patch clamp. 2 ème essor théorie des canaux ioniques

- **1982 Noda et coll (Numa)**

1<sup>er</sup> clonage d'un canal ionique (récepteur à 1 acéthylcholine) et canal sodique voltage dépendant

- **1999 Jun et coll**

1<sup>ère</sup> souris KO pour un canal calcique

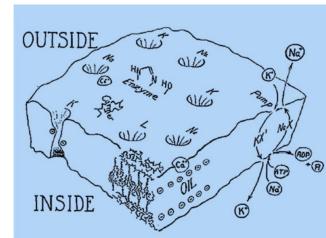
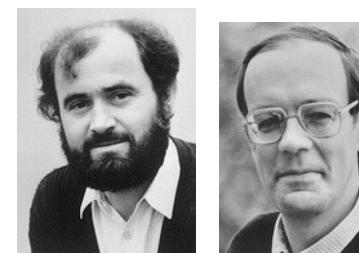
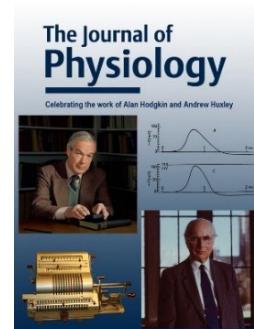
- **1998 Mac Kinnon (pN 2003)**

1<sup>ère</sup> structure tridimensionnelle d'un canal

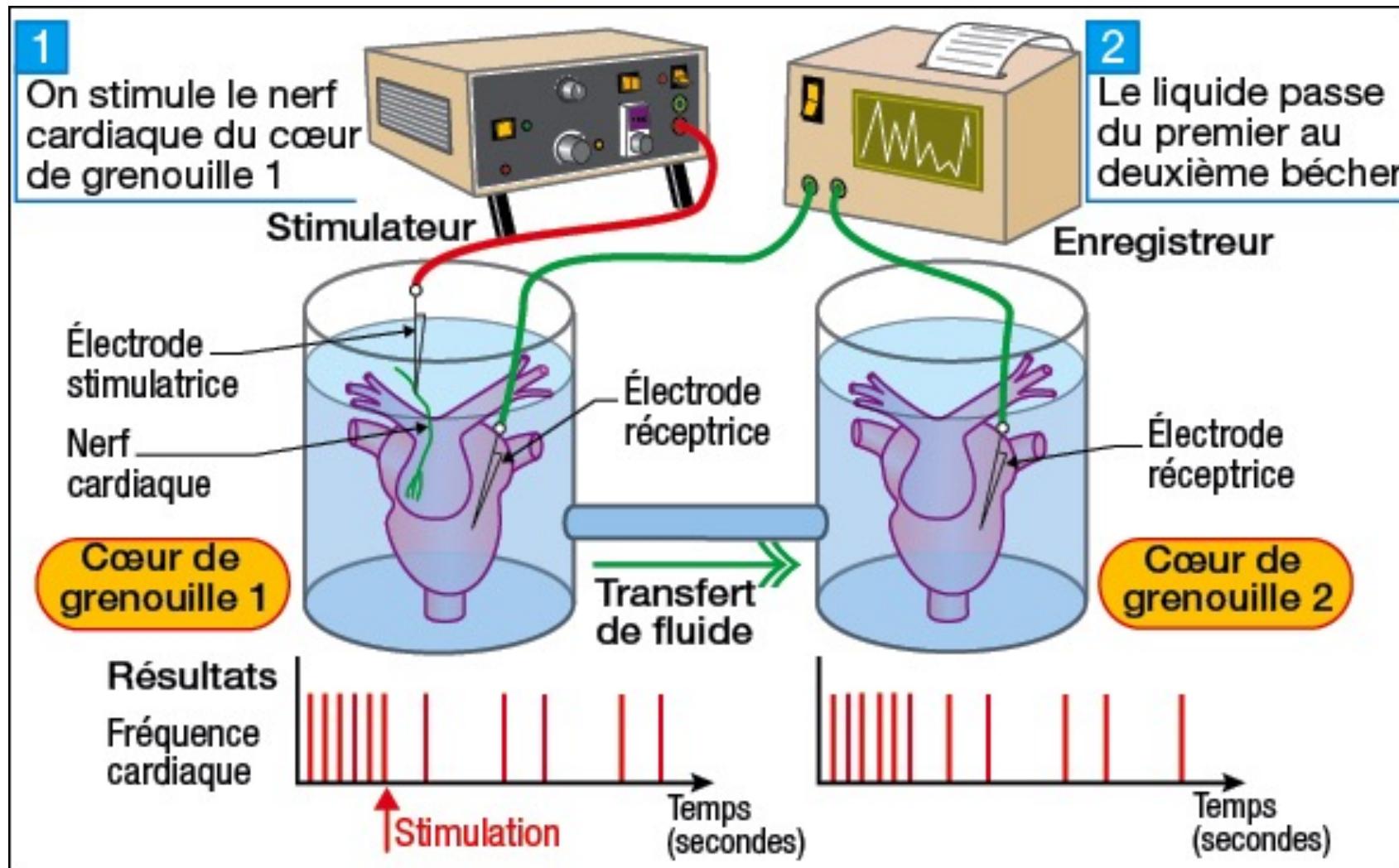
ionique potassique résolue à l'échelle Atomique.

Le début 21 ème siècle :l l'obtention des structures 3D

*Prix nobel 2021 Julius et Patapoutian  
canaux TRPV sensibles à la température et canaux Piezo sensibles au toucher*



# L'expérience de Loewi: découverte de l'acétylcholine



# I. Formalisme

Quelle est l'origine de l'existence d'une différence de potentiel électrique au niveau de la membrane cytoplasmique des cellules animales?

1) Les mouvements ioniques transmembranaires

a) Qu'est-ce qui dicte le mouvement d'une particule en solution ?



La différence de potentiel chimique

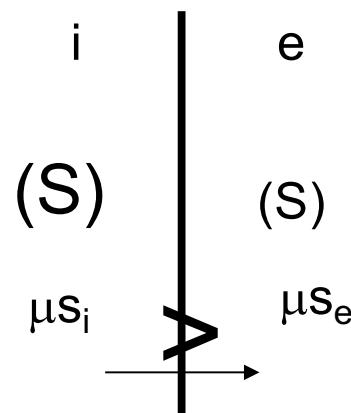
b) Qu'est-ce qui dicte le mouvement d'une particule chargée dans un champ électrique ?



La différence de potentiel électrochimique

La notion de potentiel de diffusion et de potentiel de Nernst

Le mouvement spontané d'un soluté est dicté par la différence de potentiel chimique



### a) Le potentiel chimique

$$\mu s_i = \mu s_i^0 + RT \ln (S)_i$$

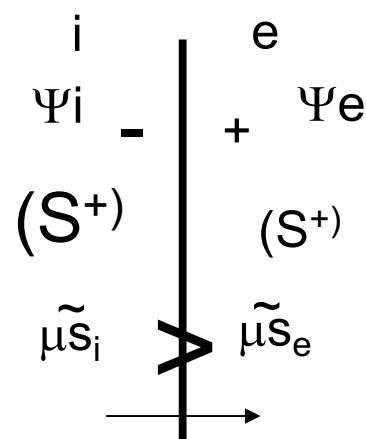
$$\mu s_e = \mu s_e^0 + RT \ln (S)_e$$

$$\Delta G = \Delta \mu_s = \mu s_e - \mu s_i = + RT \ln (S)_e/(S)_i$$

$$< 0$$

❖ À l'équilibre: égalité des concentrations

Le mouvement spontané d'un ion est dicté par la différ. de potentiel électrochimique



### b) Le potentiel électrochimique

$$\tilde{\mu} s_i = \tilde{\mu} s_i^0 + RT \ln (S)_i + \Psi_i$$

$$\mu s_e = \tilde{\mu} s_e^0 + RT \ln (S)_e + zF\Psi_e$$

$$\Delta G = \Delta \tilde{\mu}_s = + RT \ln (S)_e/(S)_i + zF\Delta \Psi$$

$$< 0$$

❖ À l'équilibre:  $\Delta G = \Delta \tilde{\mu}_s = 0$

$$\Delta \Psi = \Psi_i - \Psi_e = - RT/zF \ln (S)_i/(S)_e$$

Dit le potentiel d'équilibre de l'ion  
ou potentiel de Nernst

Transport passif  $\Delta G < 0$

Transport actif  $\Delta C > 0$

# I. Formalisme

2) L'origine de la différence de potentiel électrique transmembranaire d'une cellule animale. ( $ddp$ ,  $V_m$ ,  $\Delta\psi$ )

Formation de liposomes

- a) Cas d'école 1: la membrane est perméable aux ions potassiums
- b) Cas d'école 2: la membrane est perméable aux ions chlorures
- c) Cas d'école 3: la membrane est perméable aux deux ions



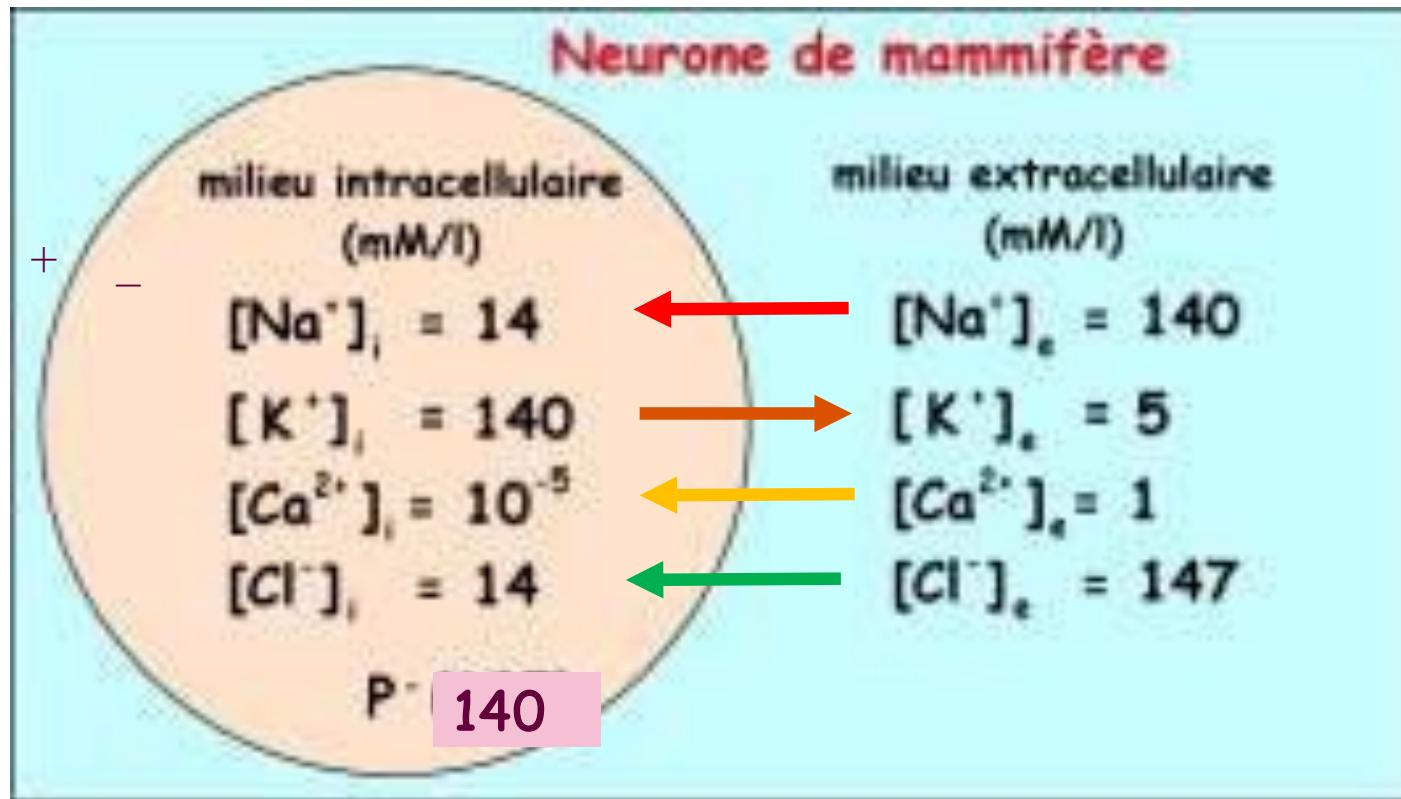
L'équation de Goldman Hodgkin Katz GHK

d) Cas de la cellule animale: arrêt sur le neurone

3) Les origines moléculaires et les propriétés du potentiel d'action

4) La transmission synaptique

# Dans la vraie vie



?

- Canaux Ioniques
- Sodiques
  - Potassiques
  - Calciques
  - Chloures

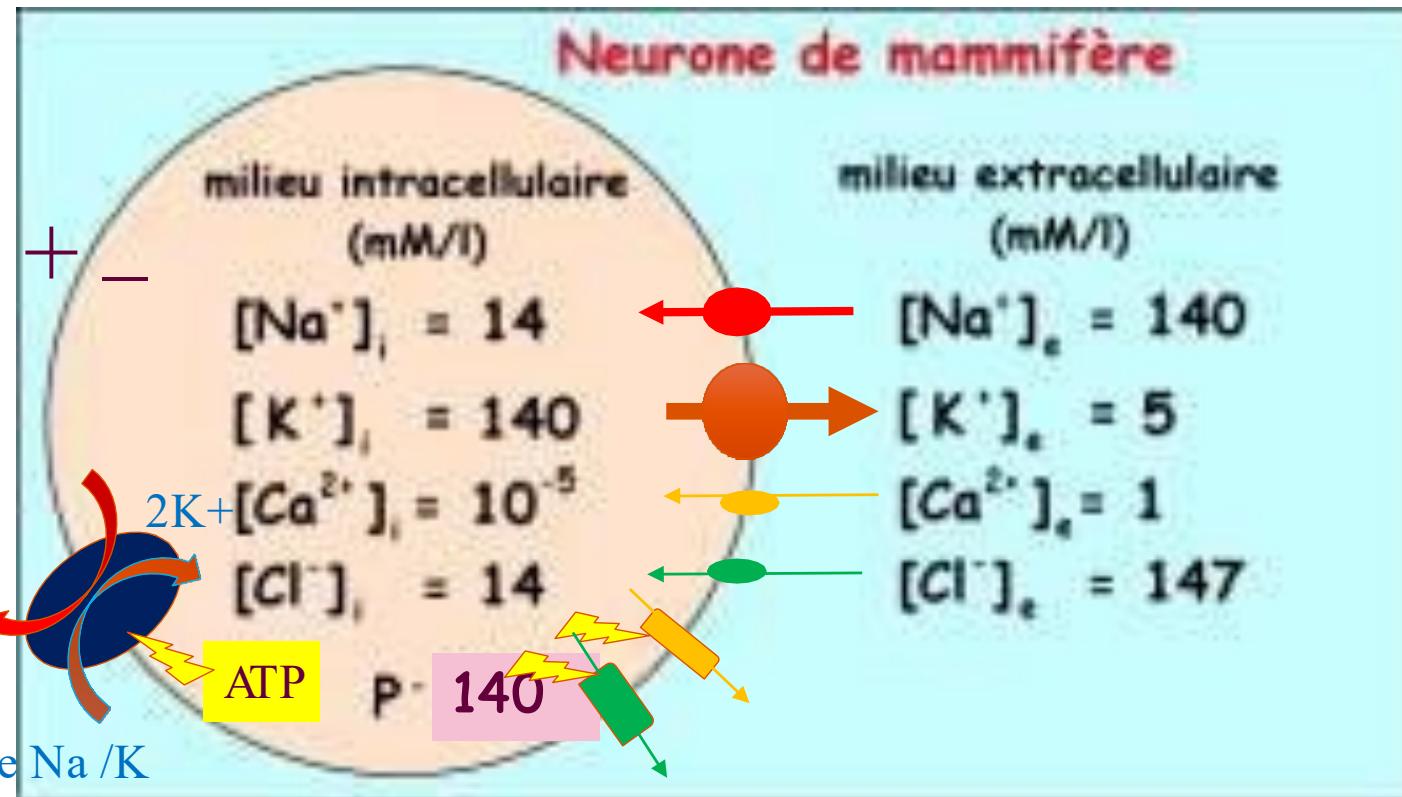
Cas de la cellule animale

$P^-$  = Molécules organiques chargées négativement (glut., Asp., Ac.Am., protéines...) mais également  $HCO_3^-$ ,  $PO_3^{2-}$

Principe de l'électroneutralité macroscopique

# Au repos

- 60 mV  
=  $V_m$



Transporteurs

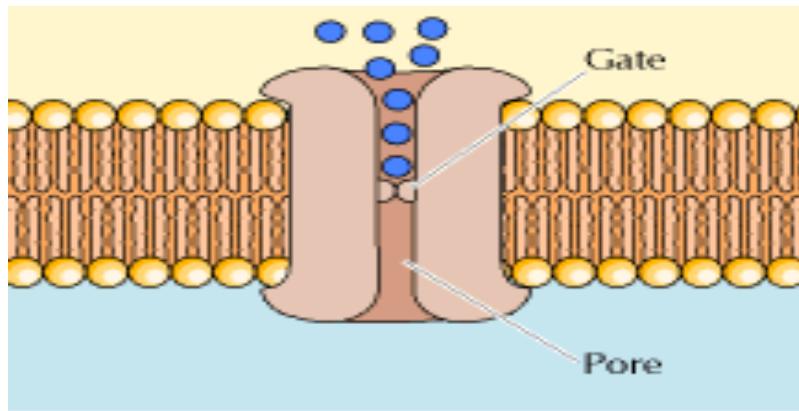
Cotransporteur du chlore  $K^+/Cl^-$

Calcium ATPase et cotransporteur  $Na/Ca$

Pompe  $Na/K$

# Les canaux ioniques

Un canal ionique existe dans deux états

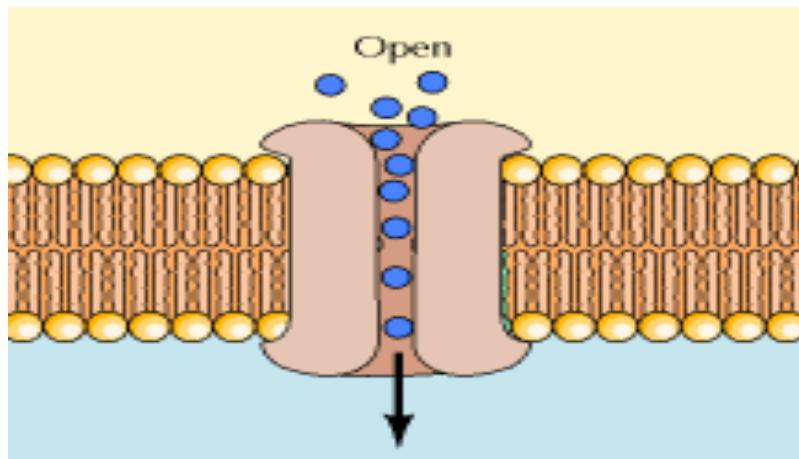


Fermé

Deux états

Vitesse  $10^7$  ions par s

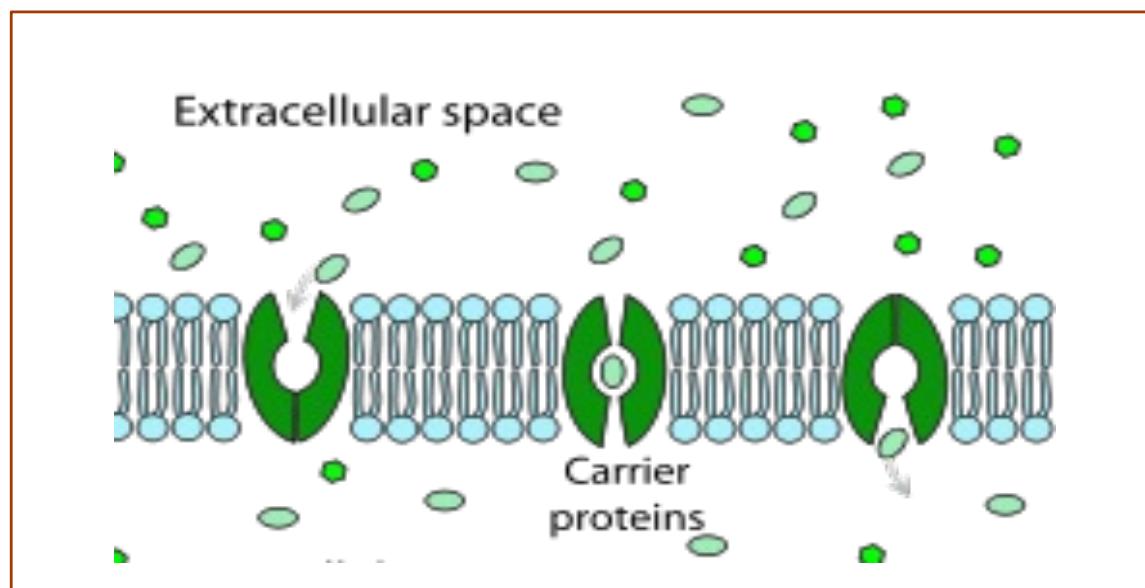
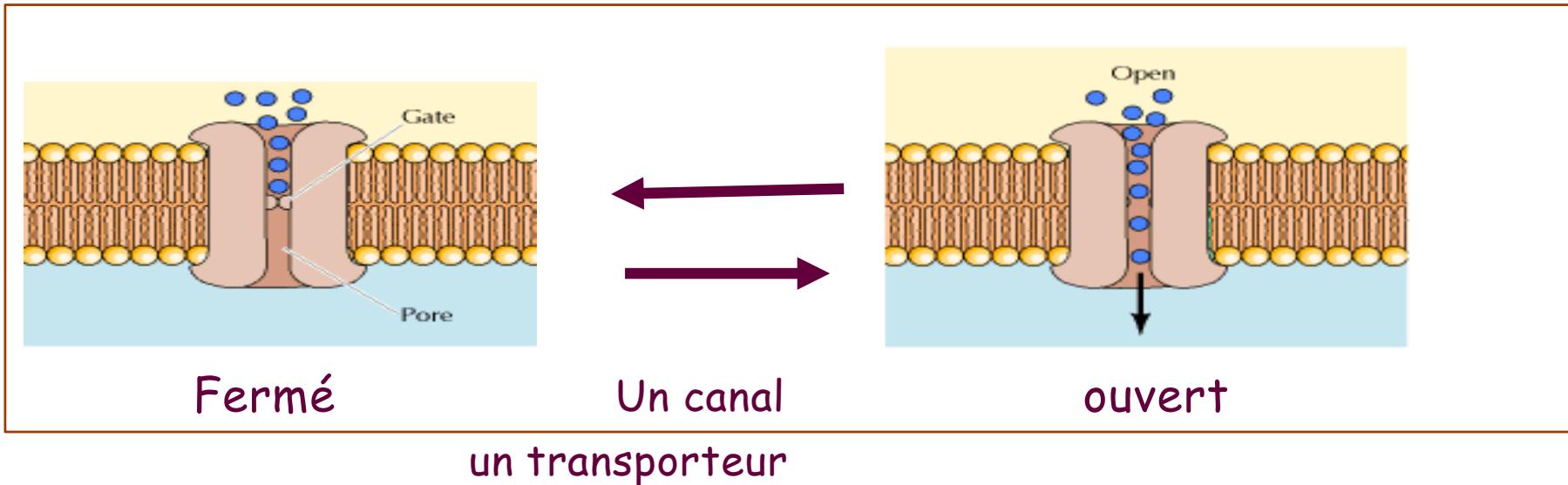
Sites simultanément accessibles sur les 2 faces



ouvert

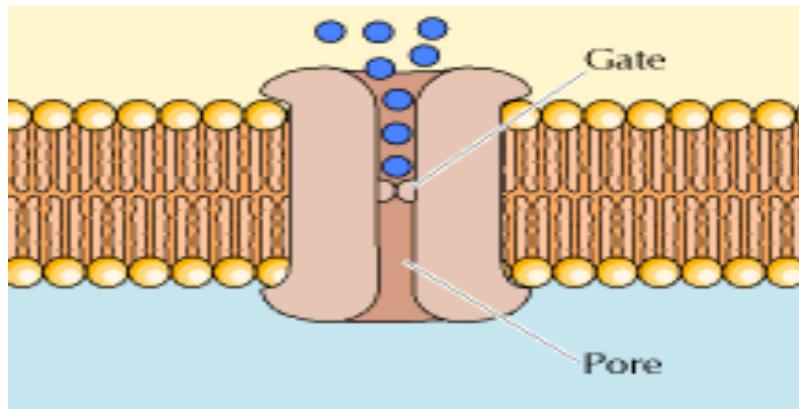
A ne pas confondre avec des Transporteurs de diffusion facilitée

# Différence mécanistique entre canaux et transporteurs

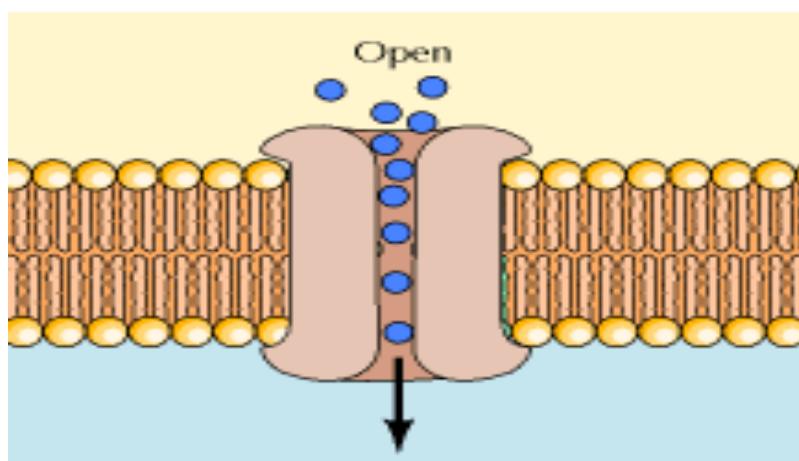


# Les canaux ioniques

Un canal ionique existe dans deux états



Fermé



ouvert

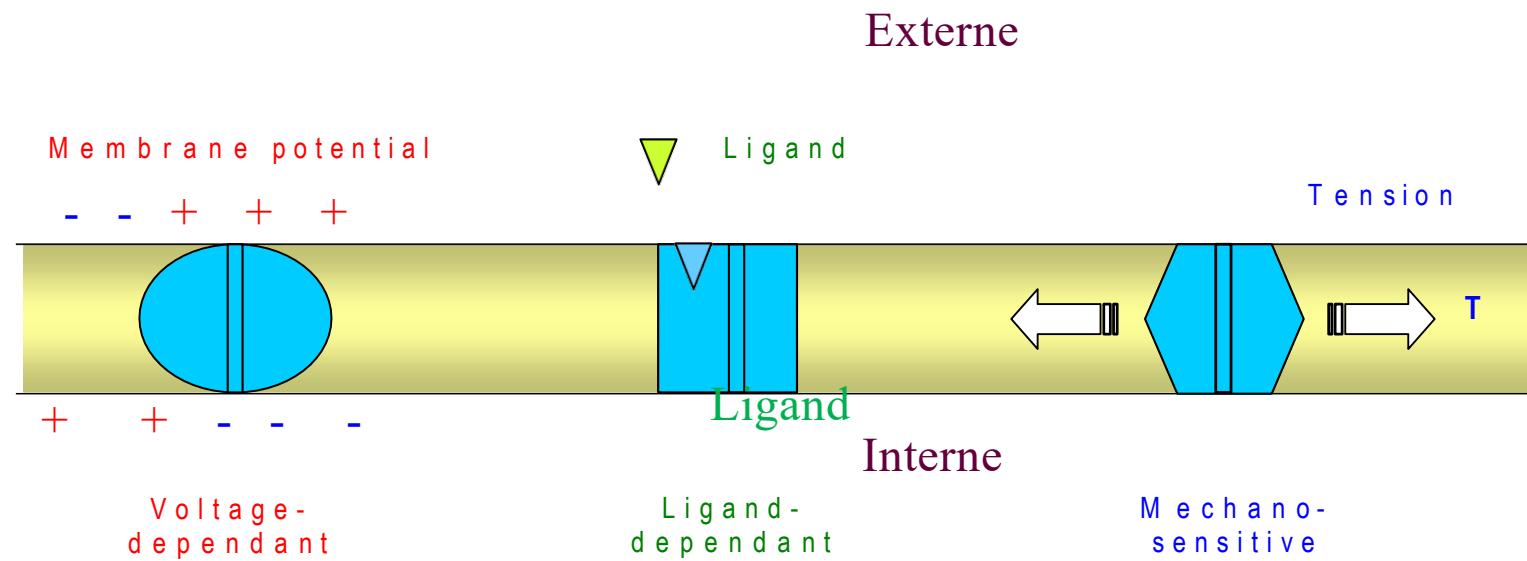
Les canaux de fuite

Les canaux à « porte »

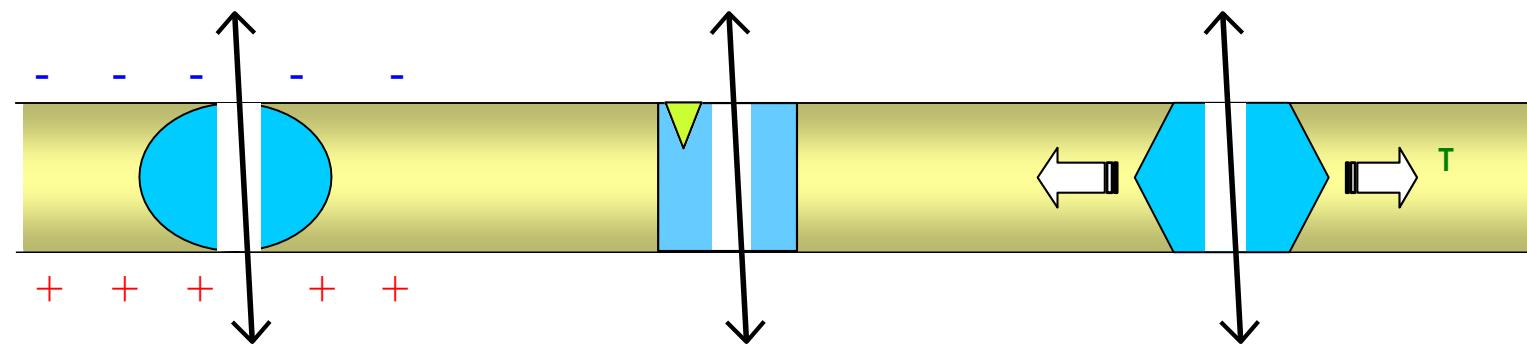
# Trois catégories de canaux à « porte »

Des exemples

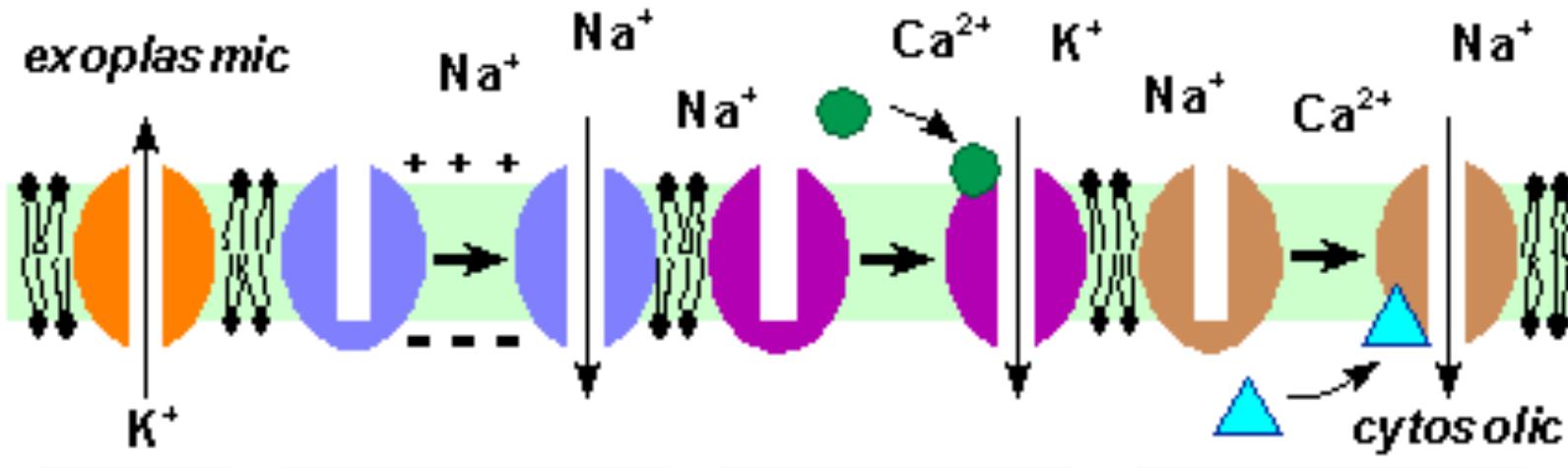
A



B



# Ion Channels: General Characteristics



Canaux Potassiques de fuite



Potentiel de repos

responds to change in membrane potential

Canaux sodiques  
Et potassiques dépendant du potentiel



PA

responds to extracellular neurotransmitter

acetylcholine,  
glycine,  
γ-aminobutyrate



Transmission synaptique du PA

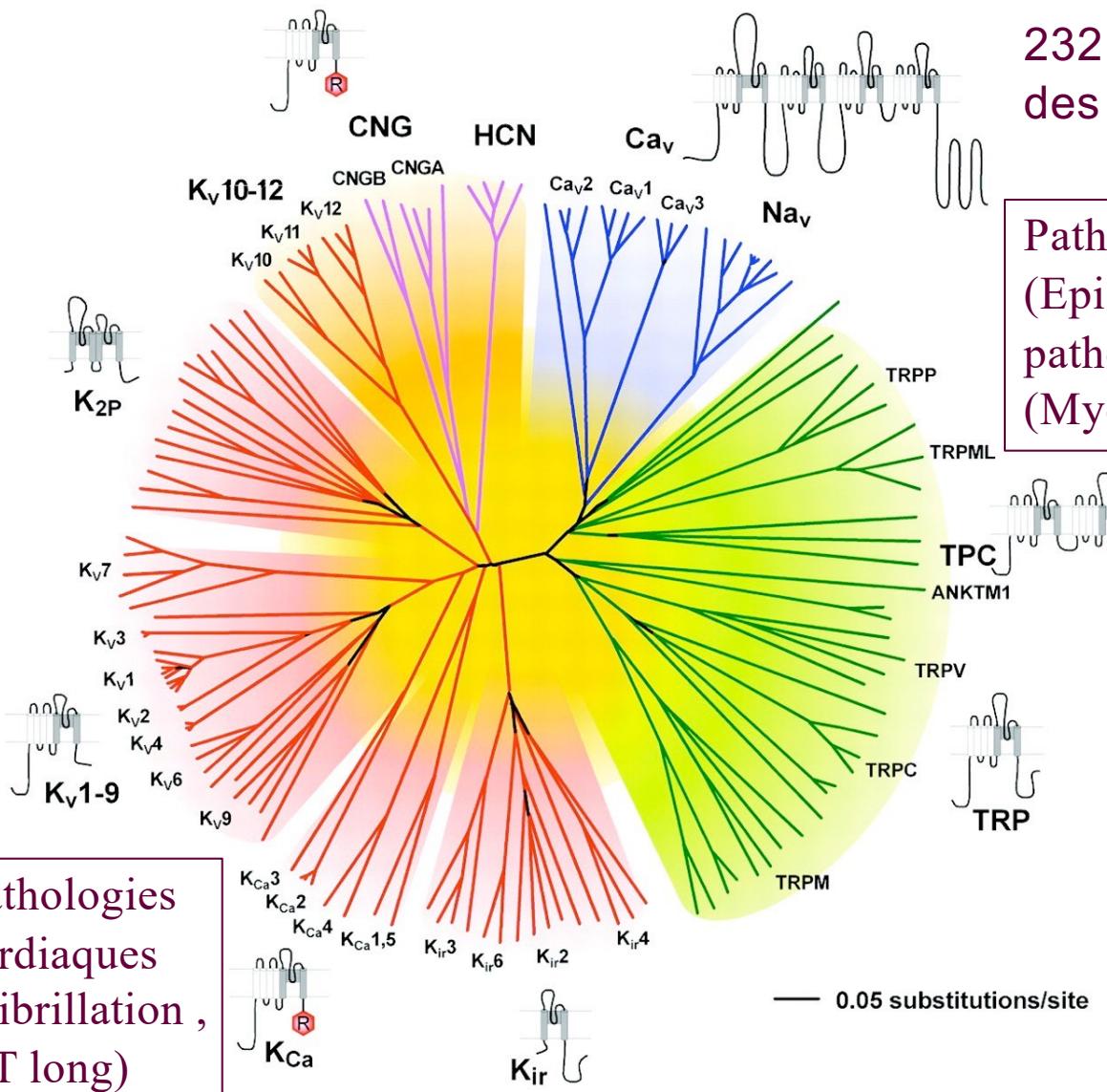
responds to intracellular signal transduction event

cAMP, cGMP,  
Ca<sup>2+</sup>, Gα, Gβγ,  
inositol-P<sub>3</sub>



régulation

# La super-famille des canaux ioniques



232 gènes pour des sous-unités formant des pores membranaires

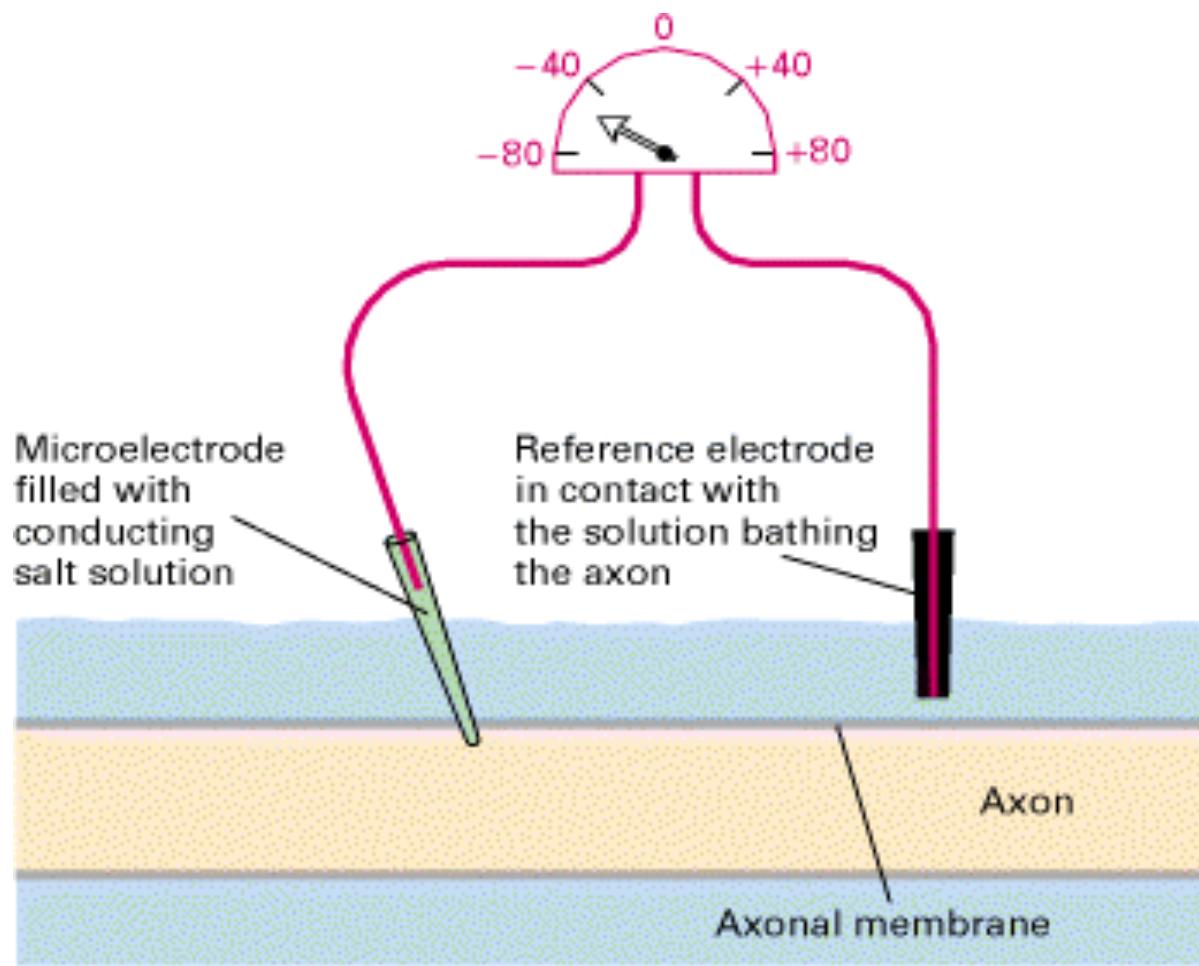
Pathologies neuronales  
(Epilepsies)  
pathologies musculaires  
(Myotonie)

1,3 % du génome  
- Diversité  
- Cibles thérapeutiques  
(~15 % du marché du médicament)

Yu & Catterall STKE 2004

# Le potentiel de repos ( $V_m$ )

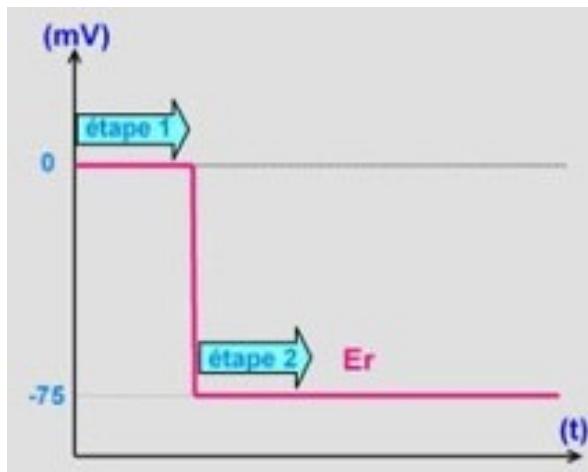
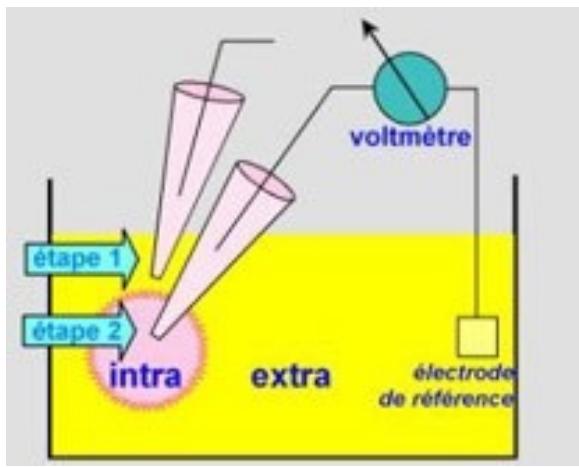
## dispositif expérimental de mesure



Toutes les cellules possèdent un potentiel membranaire de repos

# Le potentiel membranaire de repos

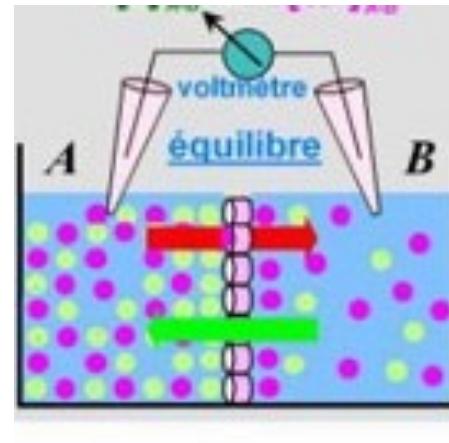
dispositif expérimental de mesure du potentiel membranaire de repos ( $V_m$ ) et de ses variations dans un neurone



## répartition ionique inégale

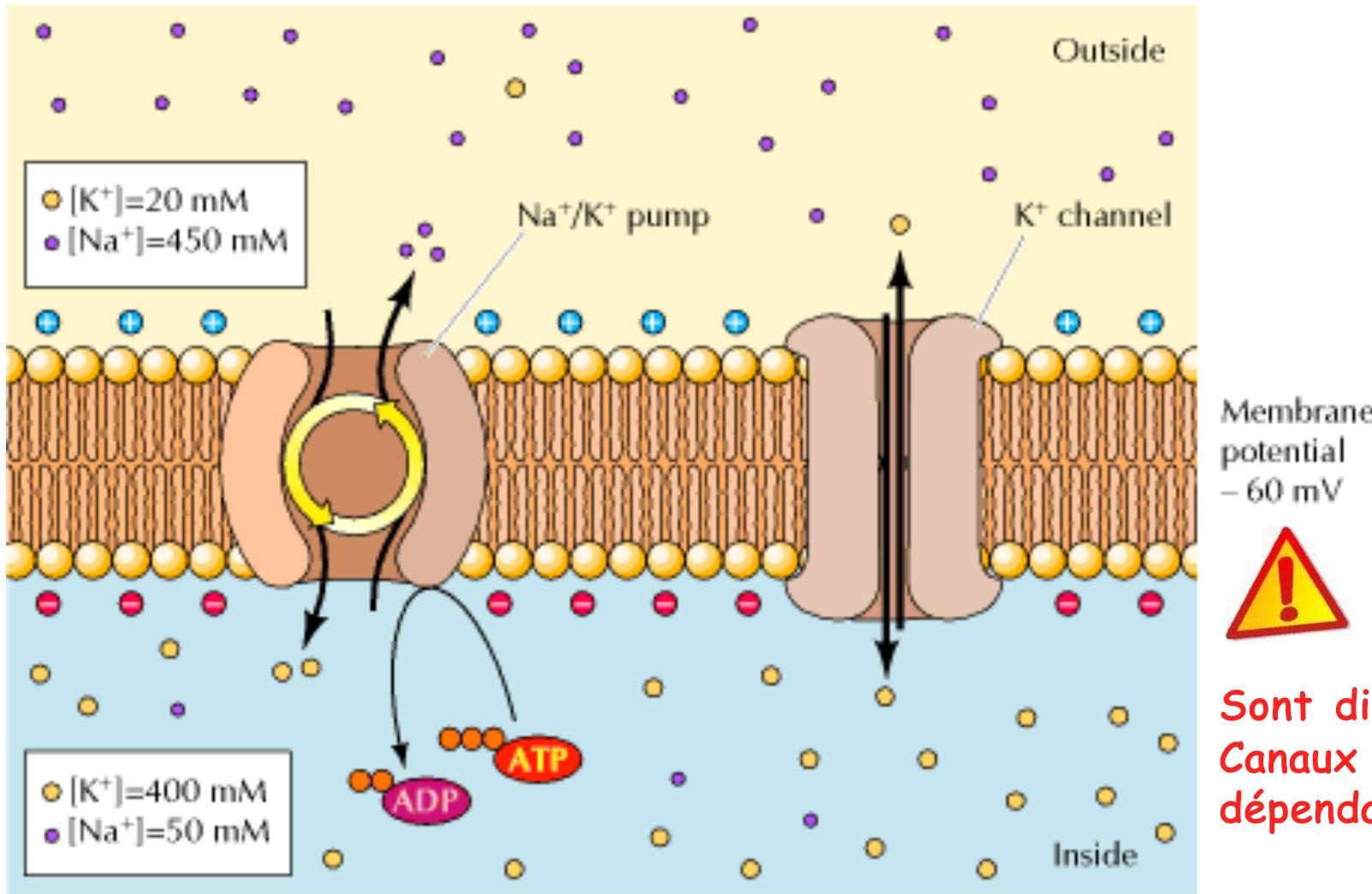
Neurone de mammifère	
milieu intracellulaire (mM/l)	milieu extracellulaire (mM/l)
$[Na^+]$ <sub>i</sub> = 14	$[Na^+]$ <sub>e</sub> = 140
$[K^+]$ <sub>i</sub> = 140	$[K^+]$ <sub>e</sub> = 5
$[Ca^{2+}]$ <sub>i</sub> = 10 <sup>-5</sup>	$[Ca^{2+}]$ <sub>e</sub> = 1
$[Cl^-]$ <sub>i</sub> = 14	$[Cl^-]$ <sub>e</sub> = 147
$P^- (125)$	

## Génèse d'un potentiel de diffusion



$$\text{à l'équilibre, } d[E]_{A-B} = E_K$$
$$E_K = \frac{RT}{ZF} \cdot \log \frac{[K^+]_B}{[K^+]_A}$$

Potentiel de diffusion est égal au potentiel de Nernst de l'ion le plus perméant



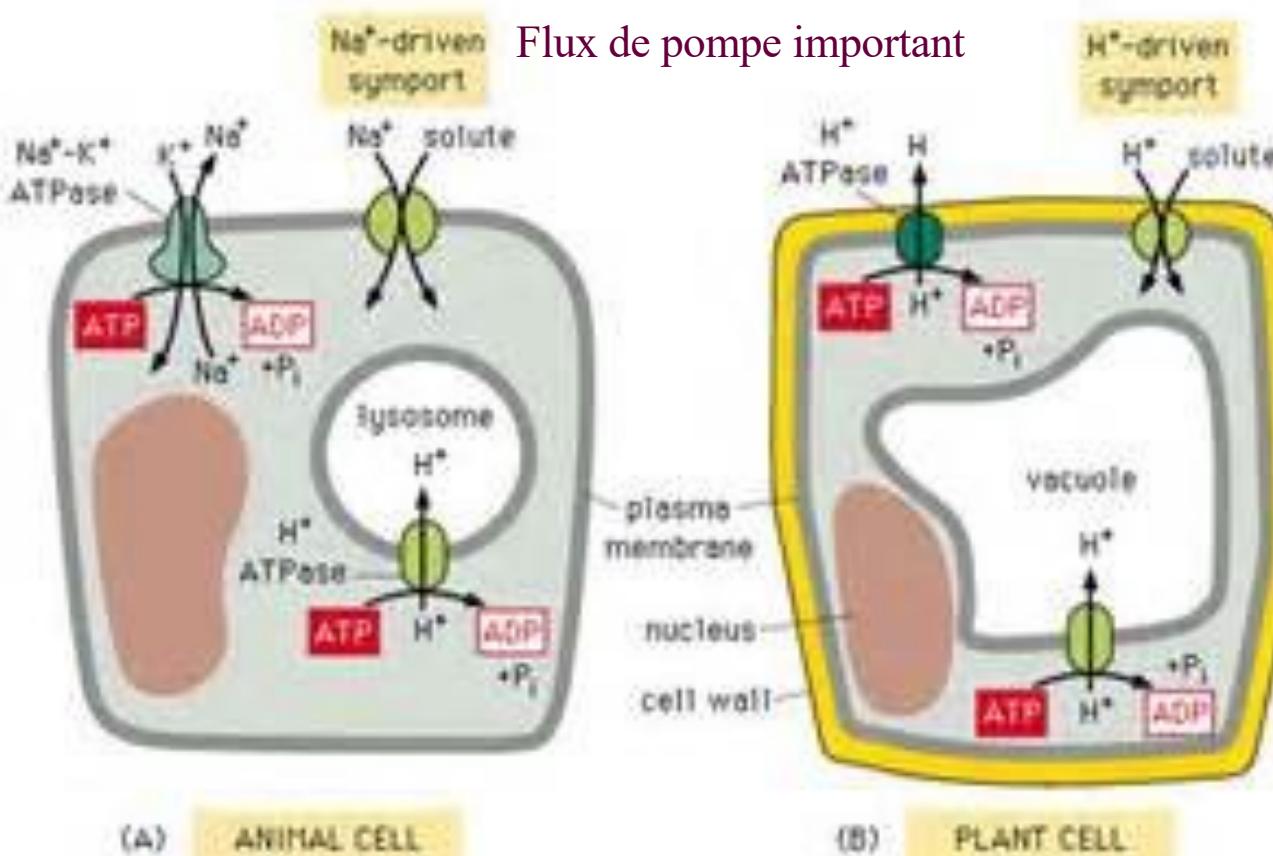
Sont différents des  
Canaux  $\text{K}^+$  potentiel  
dépendants

Le potentiel de repos de la membrane cytoplasmique des cellules animales

- Une répartition inégale des ions
- Une perméabilité excessive au potassium
- Une pompe qui maintient les gradients stables

# Un autre scénario

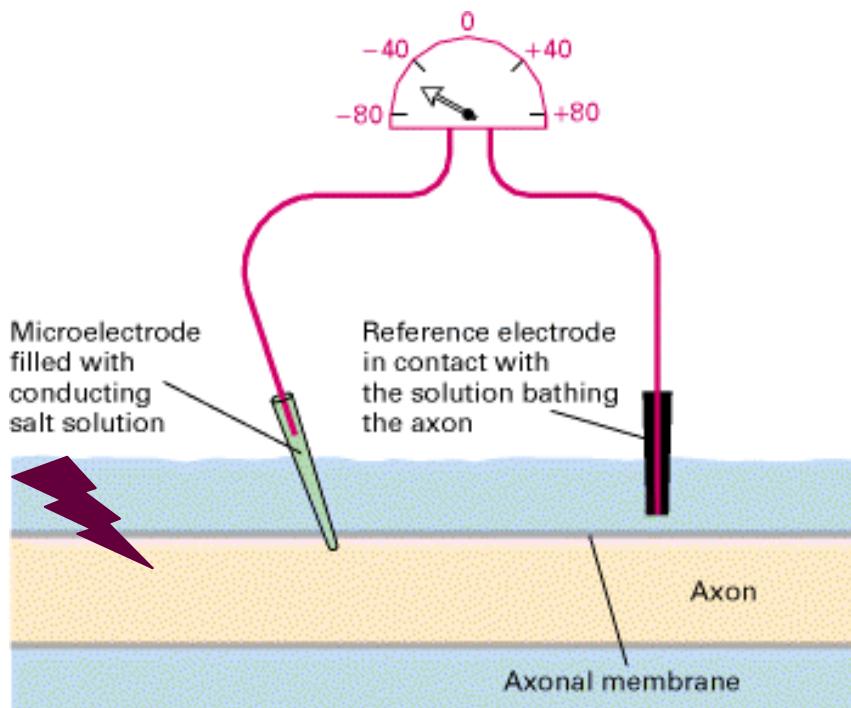
➤ Ex. 2 : Comparaison cellule animale / cellule végétale



Proton transporté activement  
Membrane peu perméable aux protons

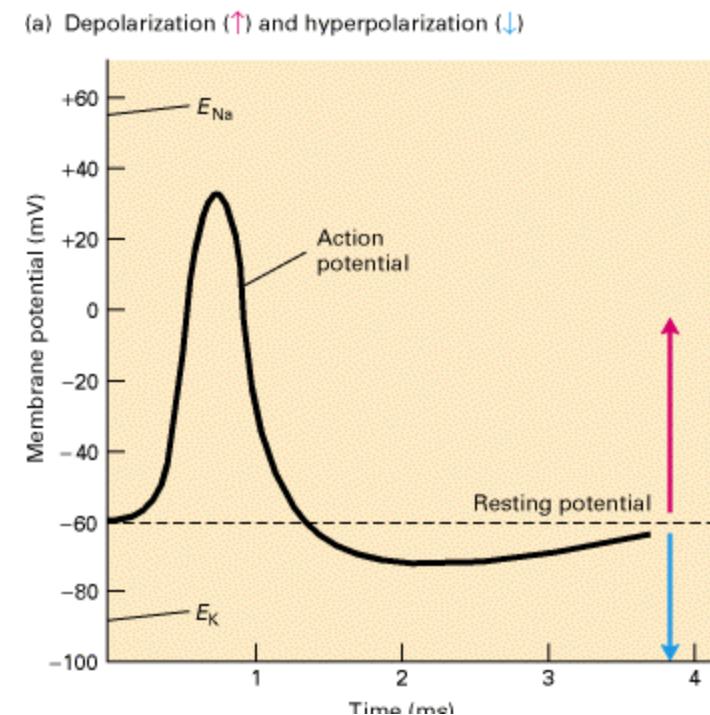
# Le potentiel d'action: ?

Dispositif expérimental de mesure du potentiel membranaire de repos ( $V_m$ ) et de ses variations



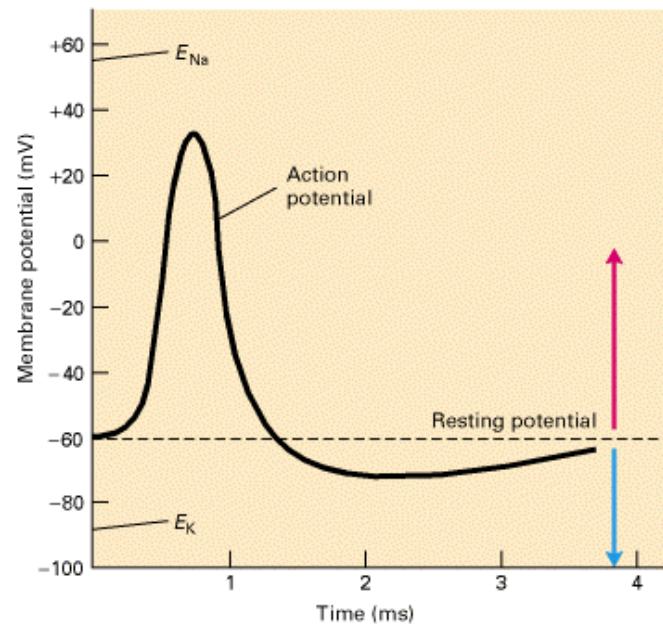
Trois phases

- dépolarisation
- repolarisation
- hyperpolarisation

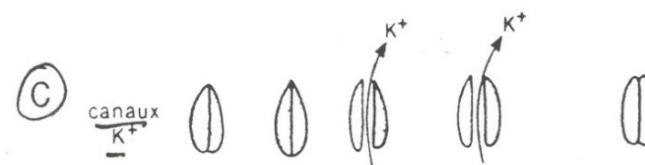
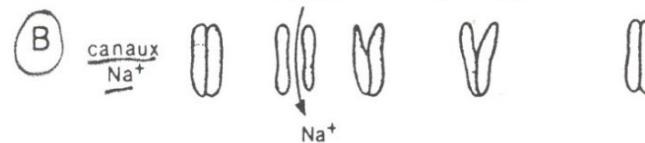
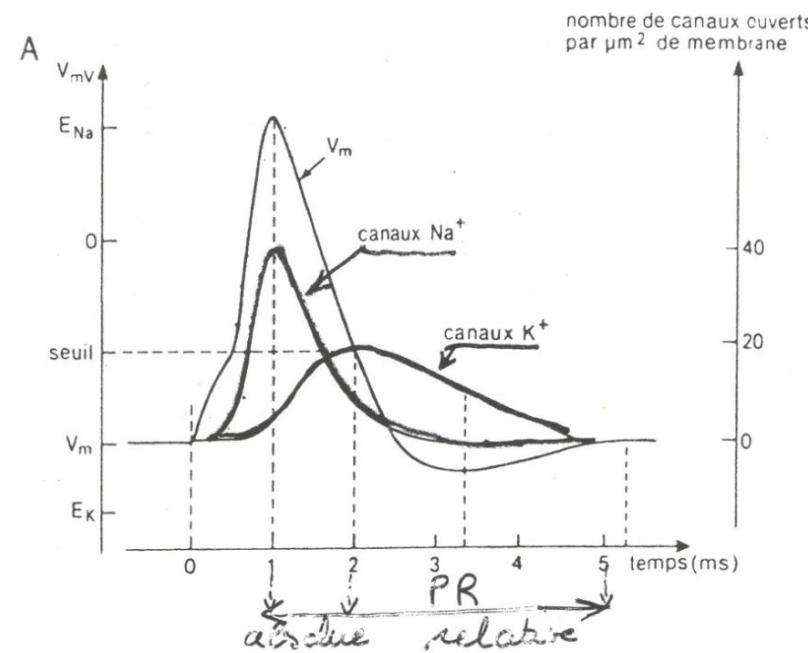
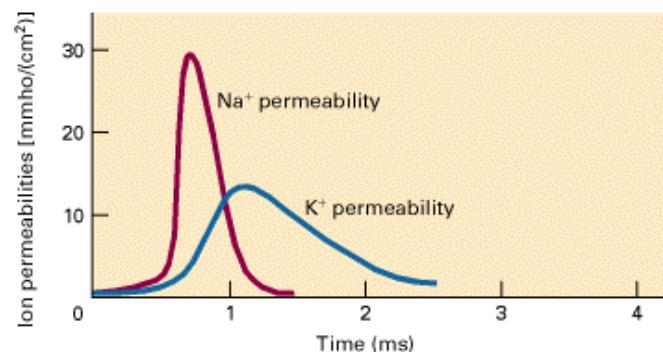


- une variation du  $V_m$  dans le temps
- une variation des perméabilités ioniques de la membrane
- une variation de probabilité d'ouverture des canaux ioniques dépendant du potentiel

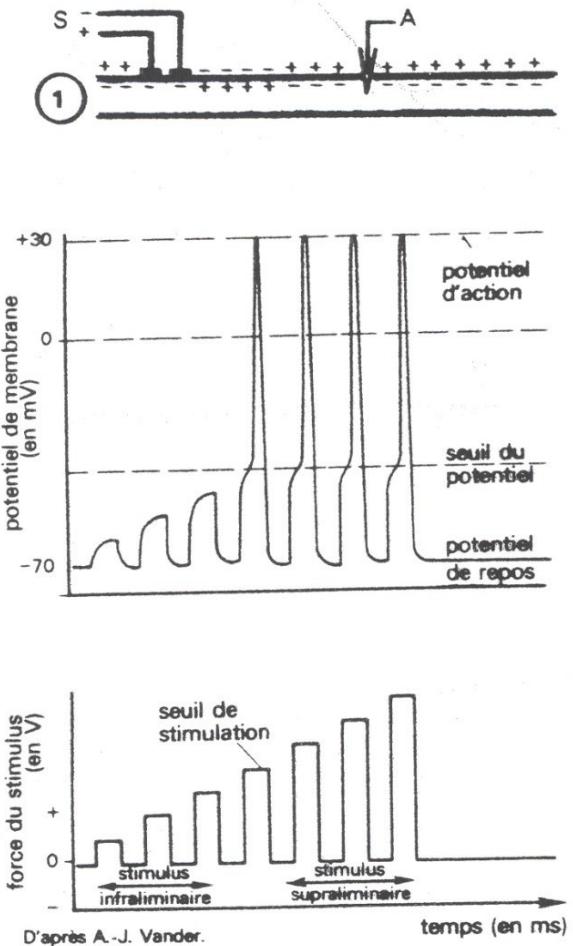
(a) Depolarization ( $\uparrow$ ) and hyperpolarization ( $\downarrow$ )



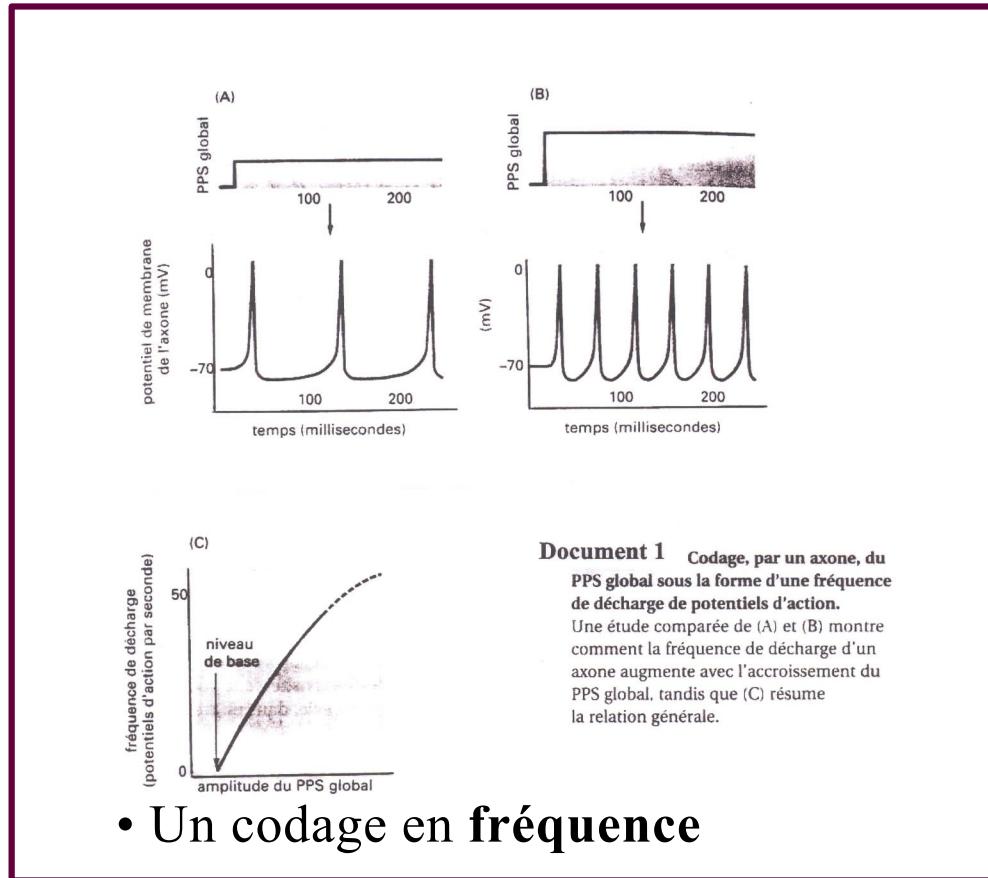
(b) Changes in ion permeabilities



# Les propriétés du potentiel d'action



- Existence d'un seuil
- Le potentiel d'action obéit à la loi du tout ou rien

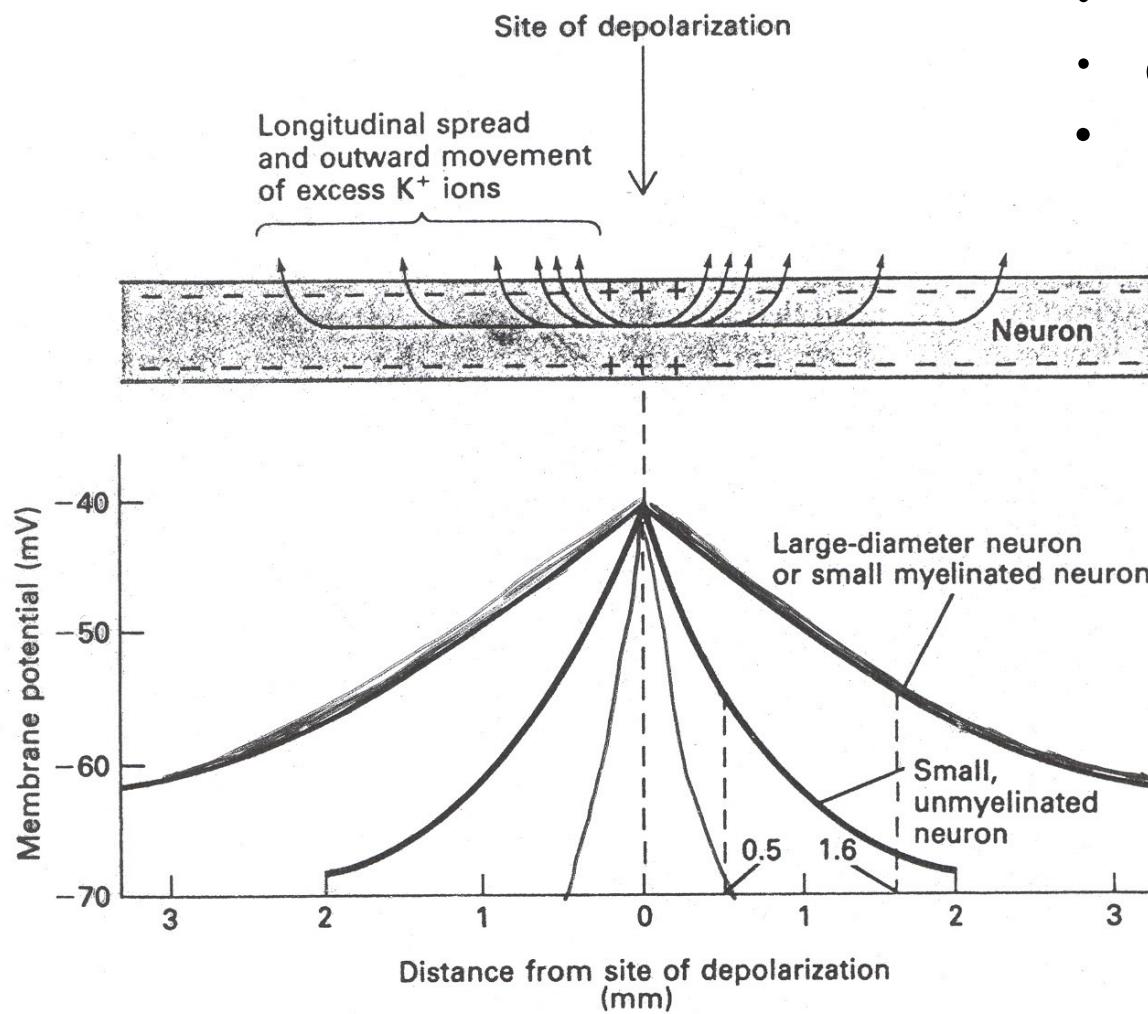


## • Un codage en fréquence

- Il est capable de se propager
  - sans perte de l'intensité du signal:  
(Regénératif)
  - De manière unidirectionnelle

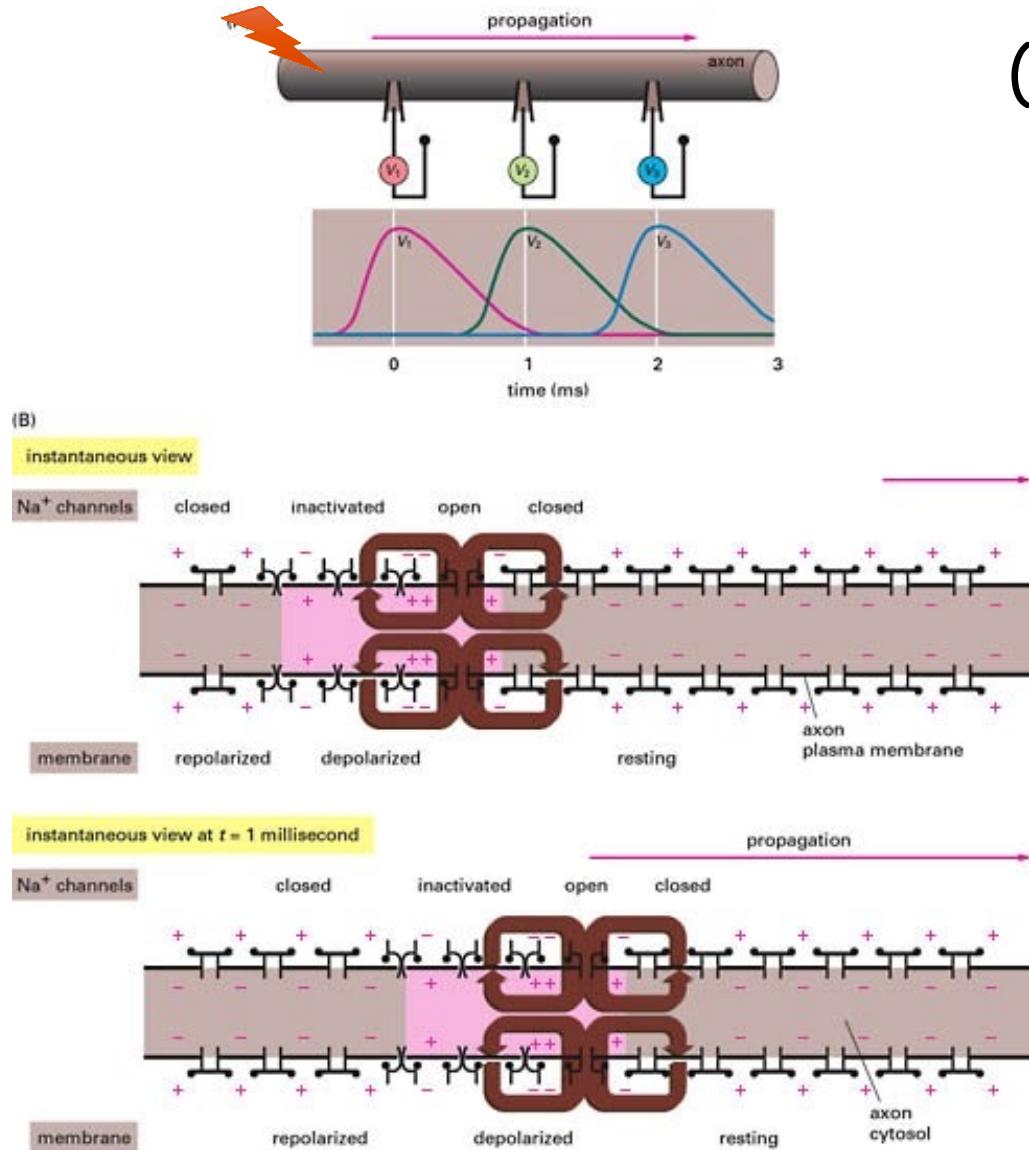
# Propriétés de la propagation passive d'une dépolarisation

- bi-directionnelle
- Sur de courtes distances
- avec atténuation du signal
- Propagation décrémentielle



Cas de la propagation des potentiels postsynaptiques

# La propagation du potentiel d'action

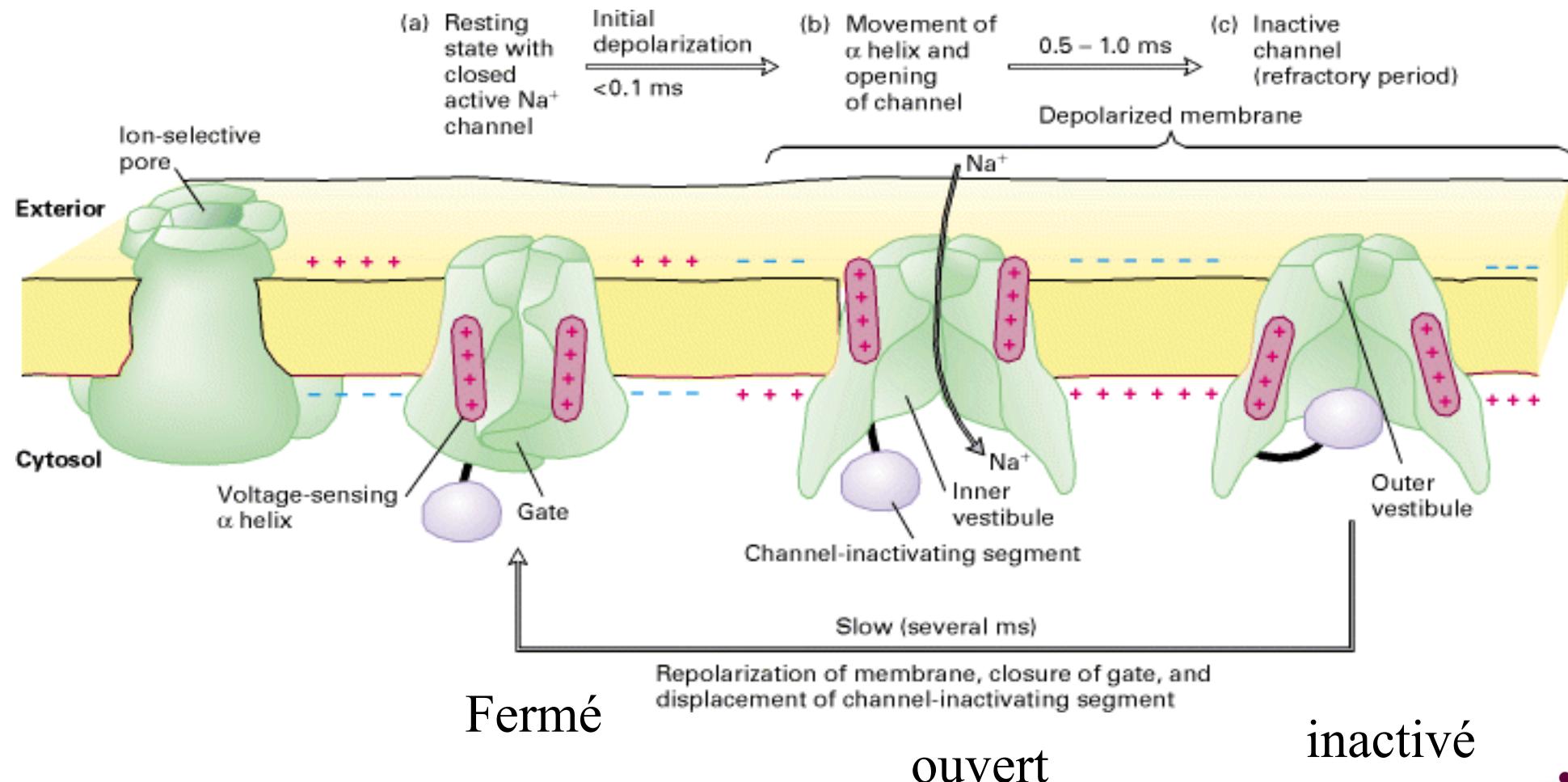


(A) Dispositif expérimental

(B) Une propagation

- régénératrice
- unidirectionnelle
- rapide
- sur de longues distances

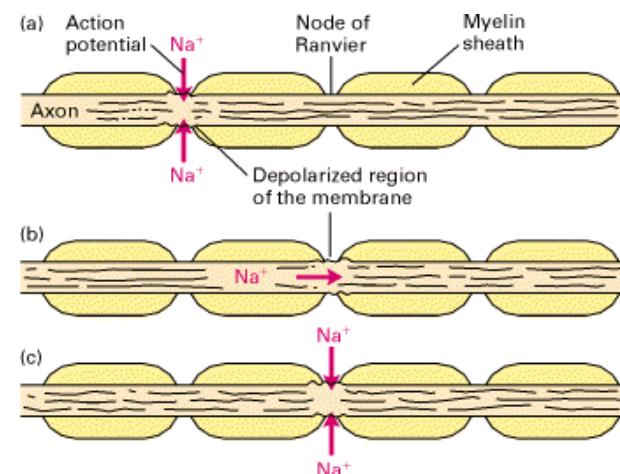
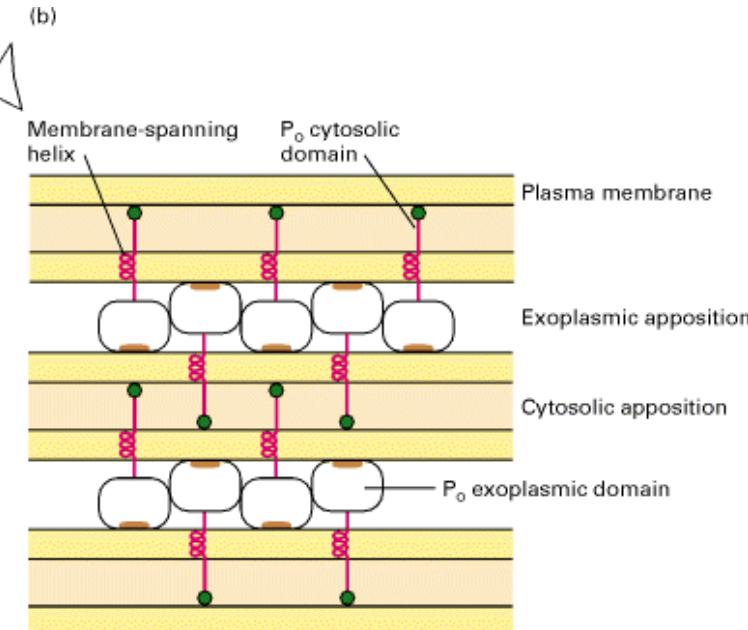
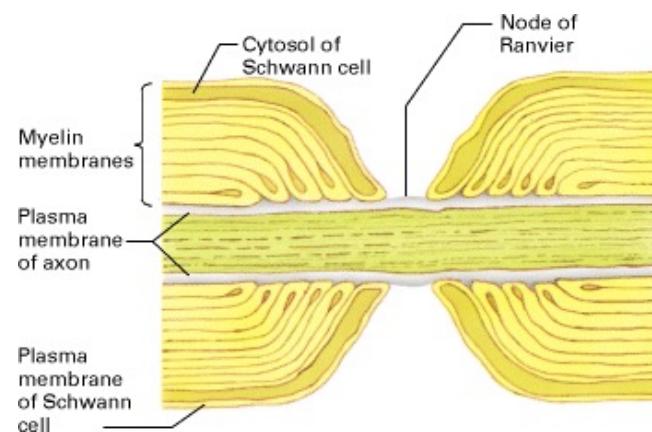
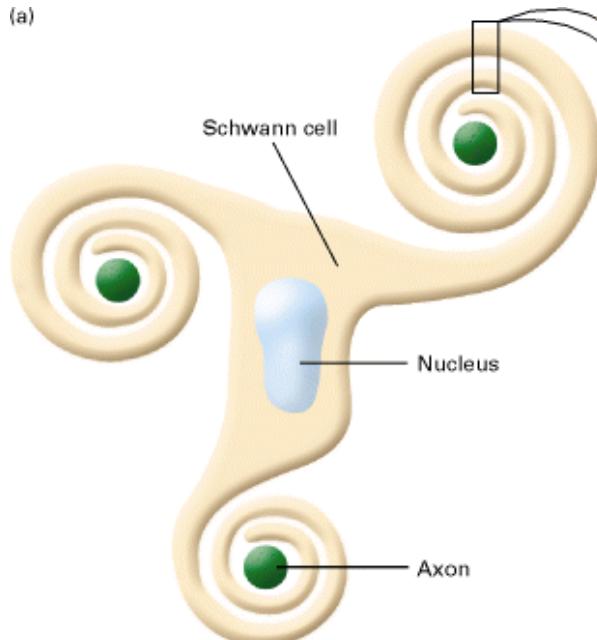
# L'inactivation des canaux sodiques: une condition indispensable à la propagation unidirectionnelle du PA



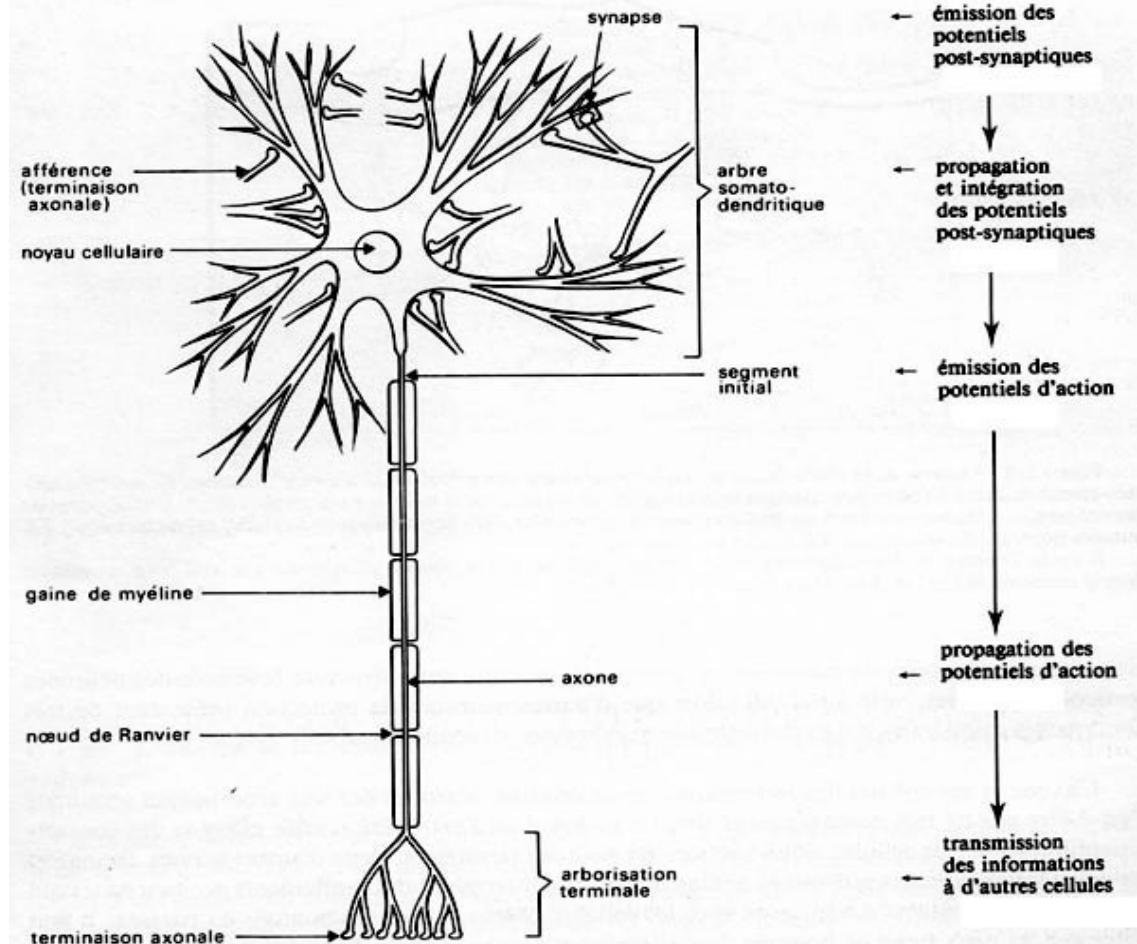
# Modulation de la vitesse de propagation du PA: rôle de la myéline -→ conduction saltatoire

Olygodendrocytes  
dans système nerveux  
Central

Cellule de Schwann  
dans système nerveux  
périphérique

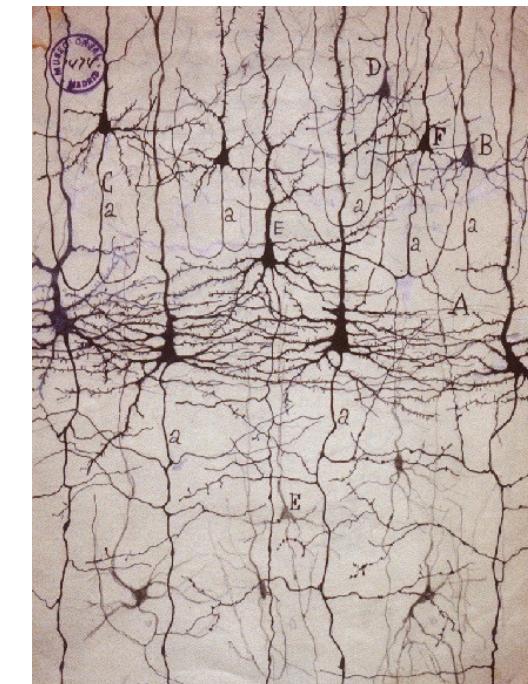


# Le neurone : une cellule hautement différenciée et spécialisée



Les fonctions **métabolique**, **d'excitabilité** et  
de **sécrétion** du neurone sont localisées dans  
des régions précises.

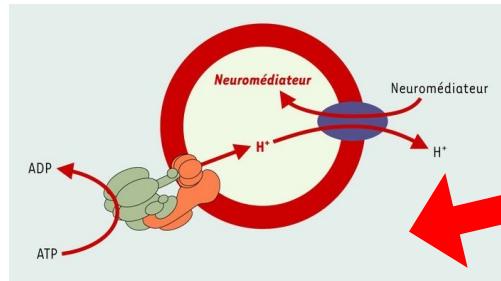
Le neurone est une cellule **excitable** et  
**sécrétrice** qui présente une extrême  
**régionalisation** de ses fonctions.



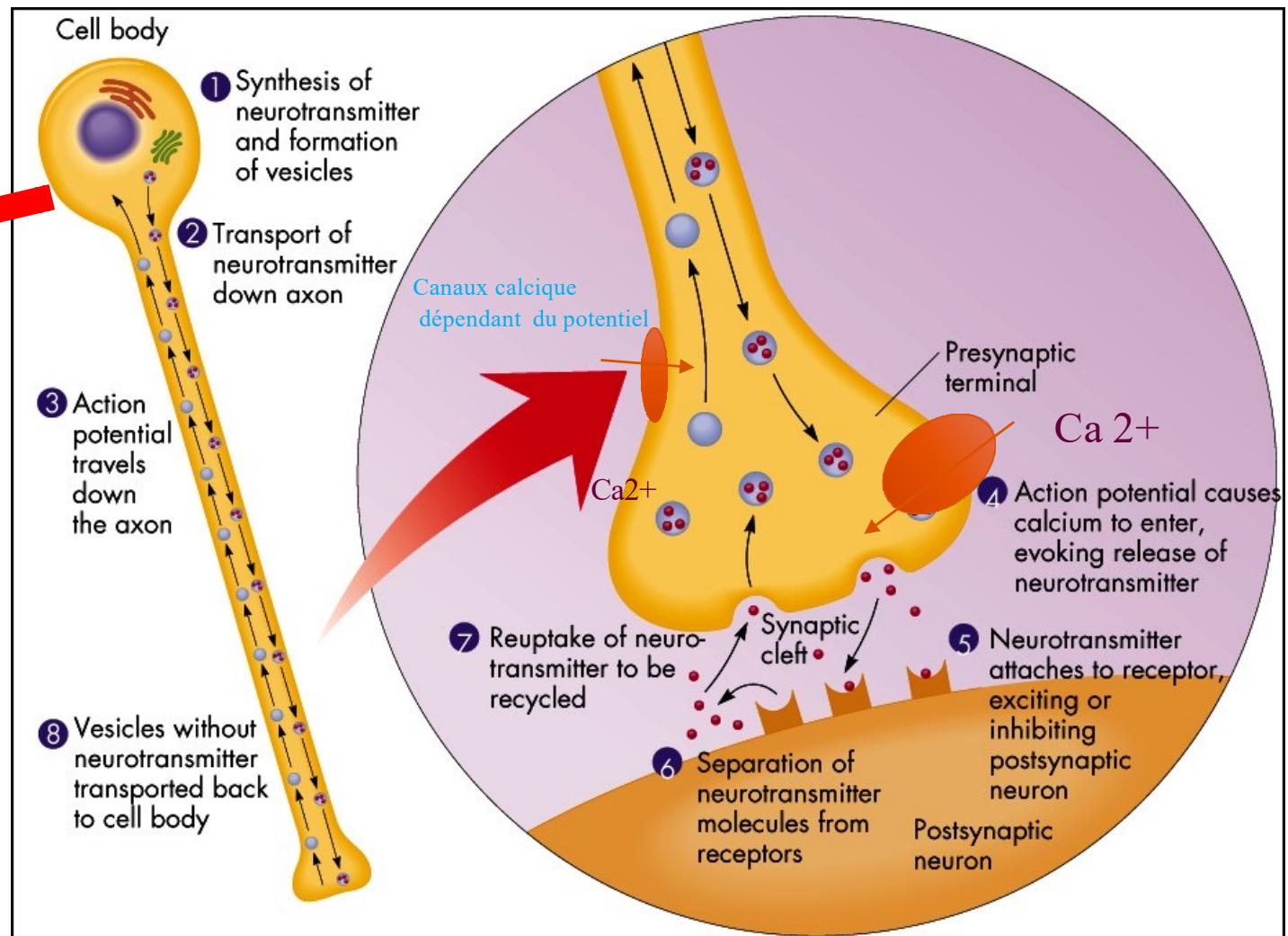
Cortex visuel de chat  
Coloration argentique de Golgi

# La transmission synaptique

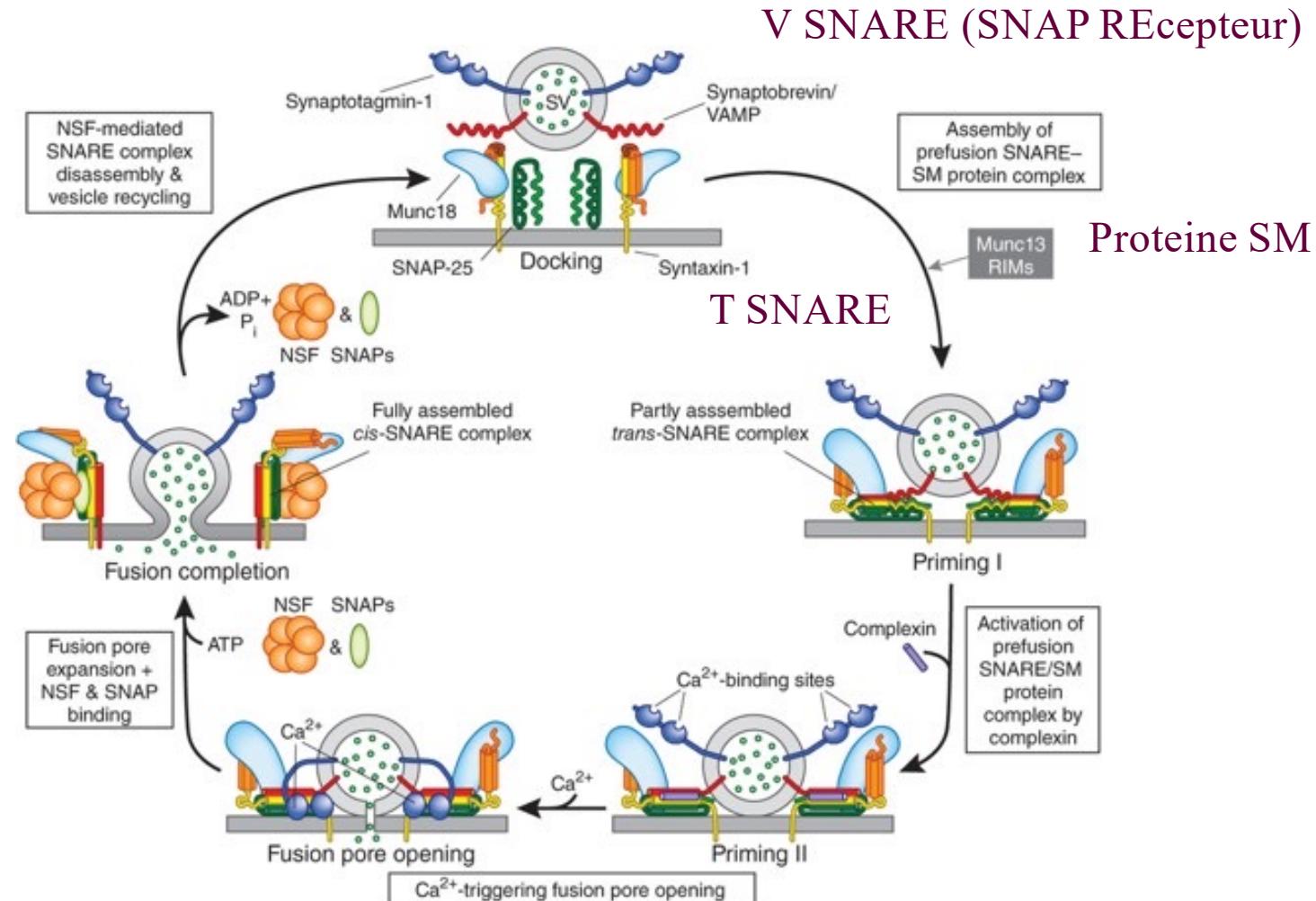
## Vésicule de sécrétion



Antiport  
proton/neurotransmetteur

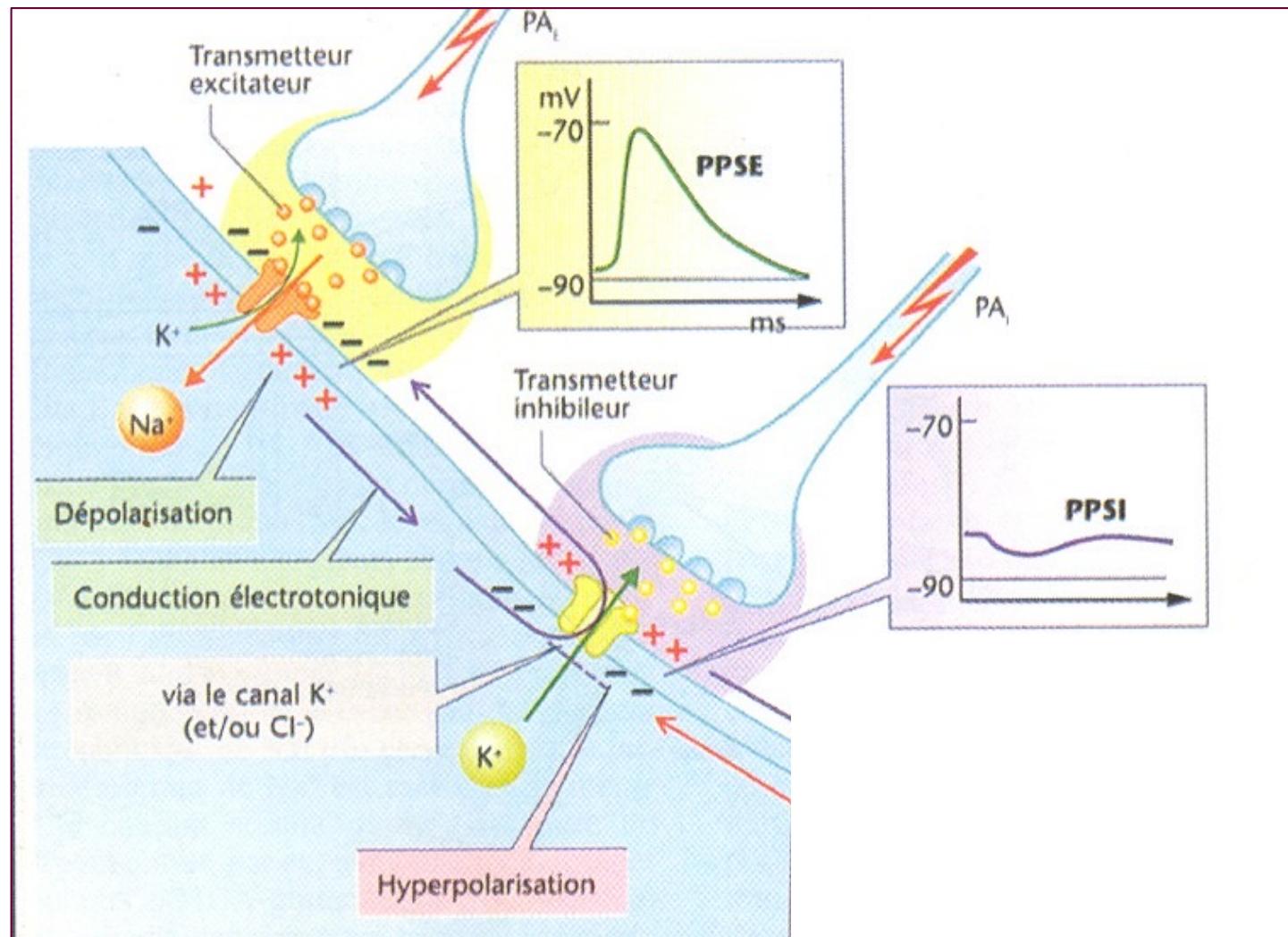


# Les mécanismes moléculaires associés à l'exocytose

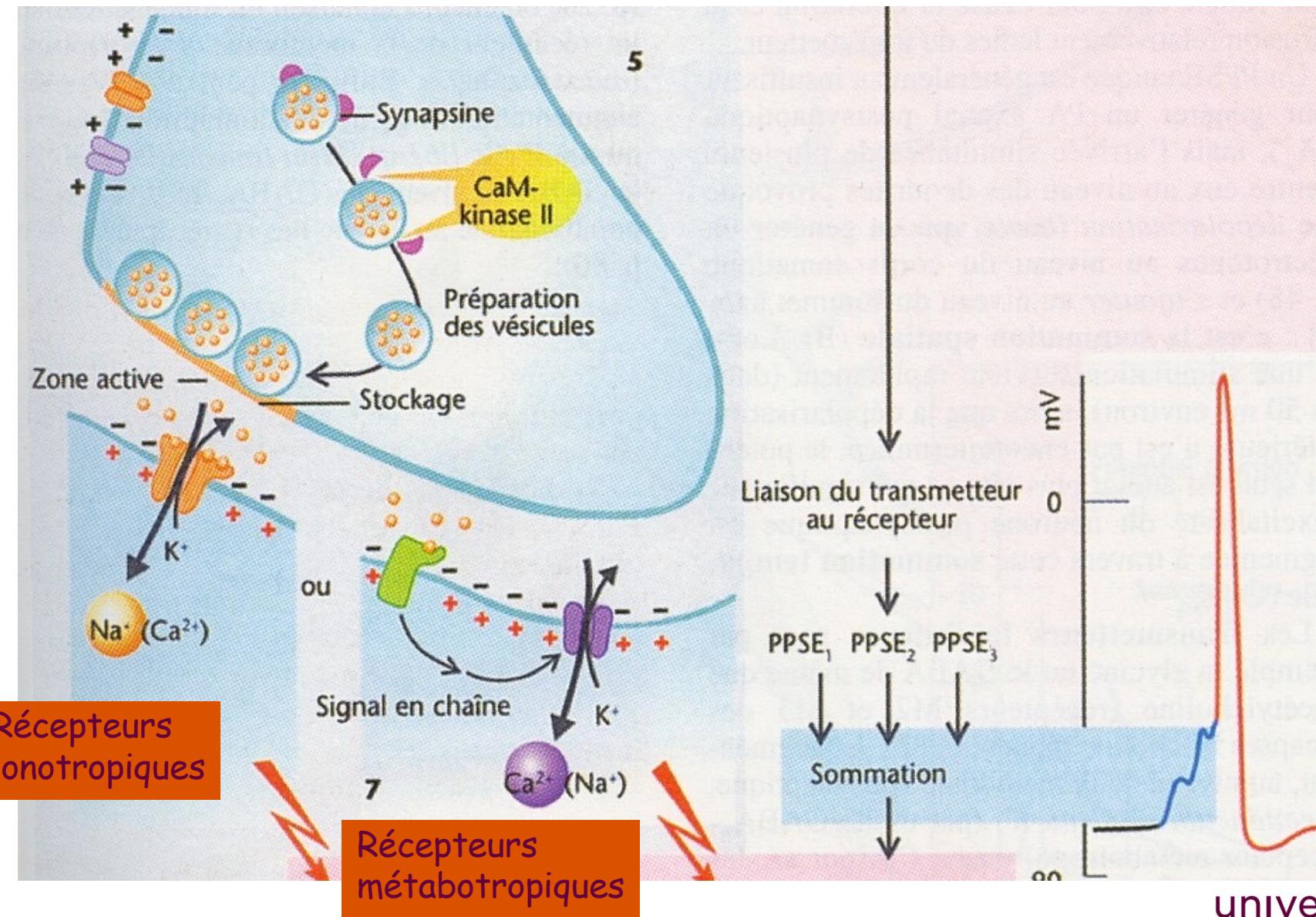


Sudhof prix Nobel en 2013

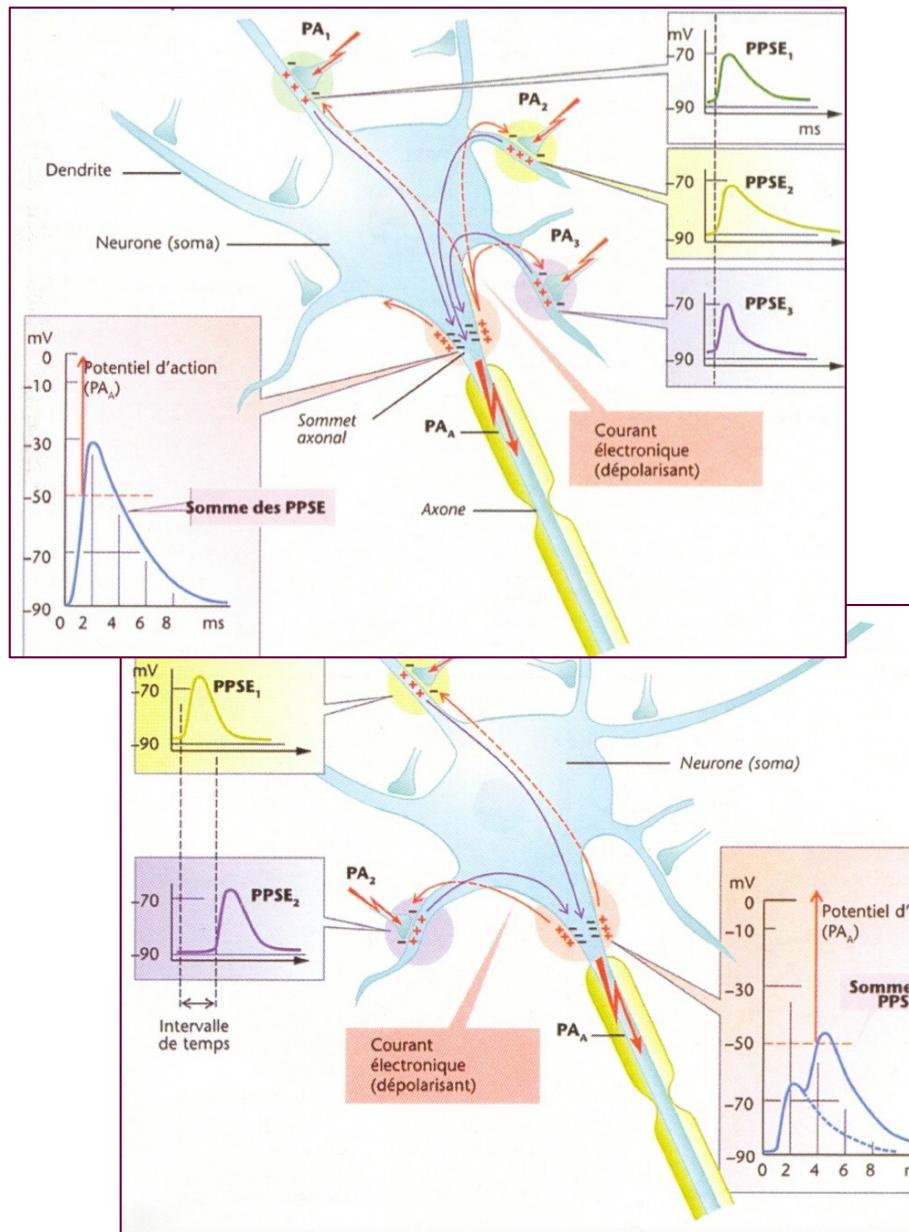
# Les potentiels postsynaptiques



# Les évènements postsynaptiques

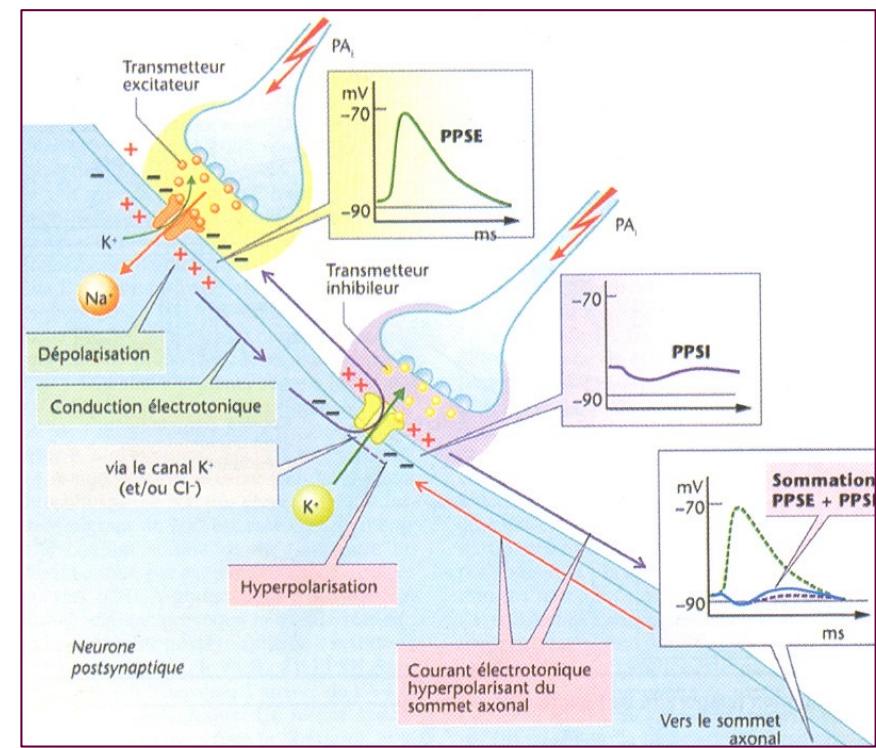


# L'intégration de signaux multiples



La sommation temporelle de signaux

## La sommation spatiale des signaux



La sommation de signaux antagonistes  
Les PPSE et les PPSI