

Transports membranaires

Introduction

Organisme vivant : **transport permanent de molécules**

⇒ **Entre le milieu extérieur et le milieu intérieur**

- Membrane alvéolo-capillaire : O_2 , CO_2
- Muqueuse intestinale : digestion
- Glomérule et tubule rénale : élimination urinaire

⇒ **Entre les différents composants de l'organisme, tissus ou cellules**

- Membrane capillaire
- Membrane plasmique

Membrane : transferts plus ou moins sélectifs selon les protéines spécialisées présentes

- ⇒ Perte des capacités d'échange de l'organisme : **mort cellulaire**
- ⇒ Dérèglement des capacités d'échanges : **état pathologique** (ex : *insuffisance rénale*)

Objectifs du cours : étude des lois physiques fondamentales qui régissent ces transports

- Loi de la thermodynamique
- Différents types d'échange

Chapitre 1 Rappel de thermodynamique : Potentiel chimique d'une solution

I. Définitions

1. L'enthalpie libre (énergie de Gibbs)

Réactions (transports) spontanées : diminution de l'enthalpie et augmentation de l'entropie

Enthalpie libre du système G (J) : minimise l'enthalpie H et maximise l'entropie S (minimise -S)

$$G = H - TS$$

T : homogénéité de la relation

S en $J.K^{-1}$

H et G en J

Si la température initiale est égale à la température finale : $\Delta T = 0$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Evolution normale d'un système vivant :

- ⇒ Enthalpie libre minimum et $\Delta G = 0$ à l'équilibre
- ⇒ Milieu aqueux

2. Thermodynamique des solutions : potentiel chimique

L'enthalpie libre d'une solution différente de celle du solvant.

Variation d'enthalpie libre : $\Delta G = \mu \cdot \Delta n$

Δn : nombre de moles de soluté rajoutées dans la solution

μ : potentiel chimique de la solution ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$)

$$\mu = \frac{\Delta G}{\Delta n}$$

$$\mu_i = \mu_i^\circ + RT \cdot \ln\left(\frac{n_i}{n_i + n_0}\right) = \mu_i^\circ + RT \cdot \ln(x_i) \sim \mu_i^\circ + RT \cdot \ln(C_i)$$

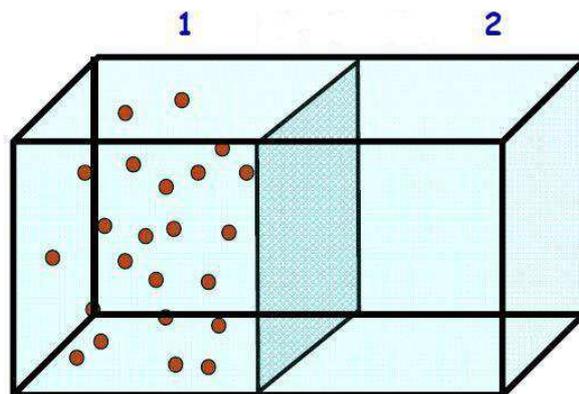
μ_i° : potentiel chimique standard d'une mole de soluté pure à T° et pression normale (0°C et $1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa}$)

$R = 8,31 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

x_i : fraction molaire (n_i : nombre de mole de soluté et n_0 : nombre de mole de solvant)

C_i : concentration molaire ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

Echange entre 2 compartiments



Avec la membrane : $\mu_1 > \mu_2$

Si on enlève la membrane :

⇒ **Egalisation des potentiels chimiques** : μ_1 (diminution) et μ_2 (augmentation)

⇒ $\Delta G < 0$ (diminution) et $\Delta S > 0$ (augmentation car désordre maximum)

I. Définitions

Membrane : interface entre 2 compartiments biologiques

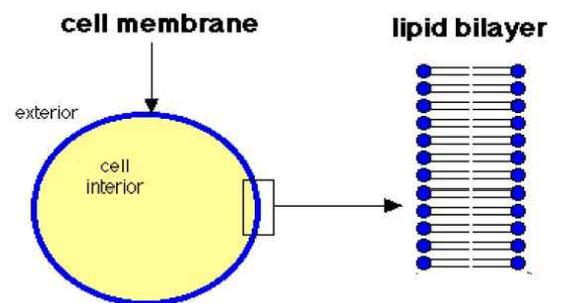
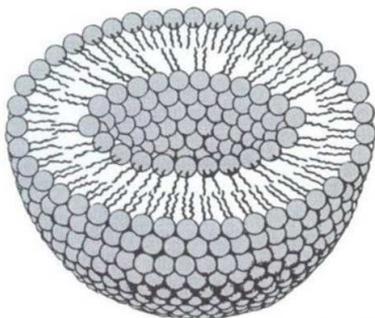
- Cloison, enveloppe
- Echanges et transformations métaboliques

Deux types de membranes

- **Les membranes biologiques**
 - Membranes cellulaires : plasmique, Golgi, RE
 - Membranes tissulaires : capillaire, alvéole, digestive, glomérule rénale
- **Les membranes artificielles** : « bicouche lipidique » ou film de polymère percé de pores (variation de leurs diamètres)
Ex : épuration extrarénale (dialyse), réanimation (oxygénateur)

Application des membranes artificielles : **les liposomes**

- ⇒ Vecteurs de médicaments : hydrosoluble, liposoluble, amphiphile

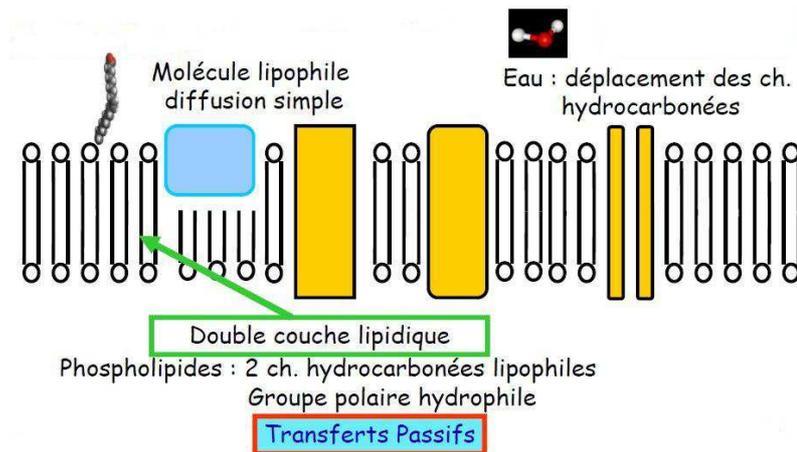


II. Composition et structure de la membrane plasmique

Modèle biophysique (transports) de la **mosaïque fluide**

Transfert passif

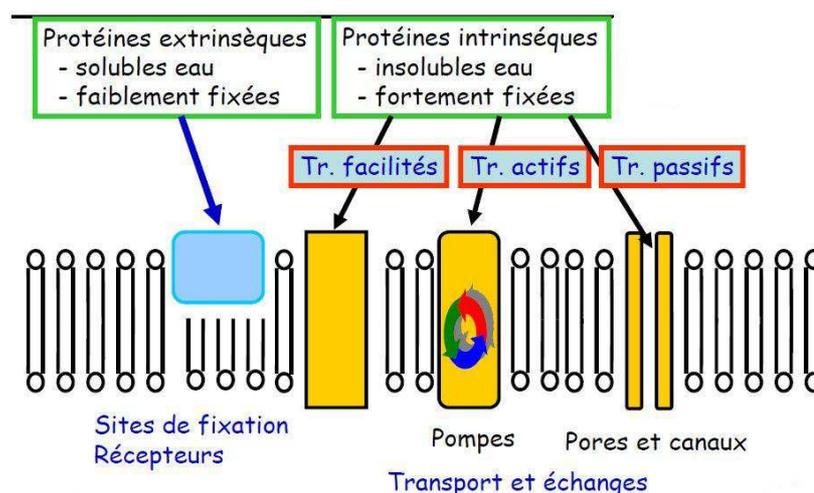
- Passage de molécules lipophiles de façon spontanée
- Passage de l'eau par modification d'organisation des phospholipides de façon spontanée



Protéines extrinsèques : solubles dans l'eau, pas de fonction de transport

Protéines intrinsèques : insolubles dans l'eau, fonction de transport (pas toutes)

- **Transports passifs** : **pores** (passage des molécules de façon **non spécifique** en fonction de leurs tailles) et **canaux** (passage des molécules de façon **spécifique** : ligand-dépendant ou voltage-dépendant)
- **Transports facilités** : liaison **substrat / protéine** entraînant un changement de conformation de la protéine
⇒ Passage plus important d'un substrat **spécifique** (glucose ou eau)
- **Transports actifs** : **pompes** (passage des molécules de façon **spécifique** avec **consommation d'énergie**, transport contre le gradient de concentration)



III. Principaux types de transport à travers une membrane biologique

Les transports passifs

- Force extérieure à la membrane (ex : gradient de potentiel chimique)
- Lois des transports à travers une membrane inerte (la membrane n'intervient pas directement dans le transport)
- Relation linéaire entre la quantité de substance transportée (flux) et la force extérieure

$$J_i = B_i C_i X_i$$

J_i : **flux** de substance i transportée (quantité de matière.m⁻².t⁻¹)

Débit = Flux × Surface

B_i : coefficient de mobilité de la substance i

C_i : concentration de la substance i du côté où s'exerce la force

X_i : intensité de la force qui agit sur la substance i (nature de cette force variable selon le transport)

Les transports facilités : Relation non linéaire

Les transports actifs : Source d'énergie fournie par la membrane (hydrolyse de l'ATP)

Chapitre 3 Transport passif des molécules en solution

I. Généralités

Force physique extérieure à la membrane

- **Diffusion** : « méthode inconsciente »
 - ⇒ **Force et énergie internes au système** (ex : agitation moléculaire avec une énergie thermique et une différence de potentiel chimique comme force)
- **Migration** : « méthode douce »
 - ⇒ **Force externe** (champs) et **énergie potentielle interne** (ex : migration électrique, pesanteur) au système
 - ⇒ A l'origine de la migration des ions et des molécules chargées
- **Convection** : « méthode forte »
 - ⇒ **Force et énergie externes au système** (ex : circulation sanguine et travail cardiaque)

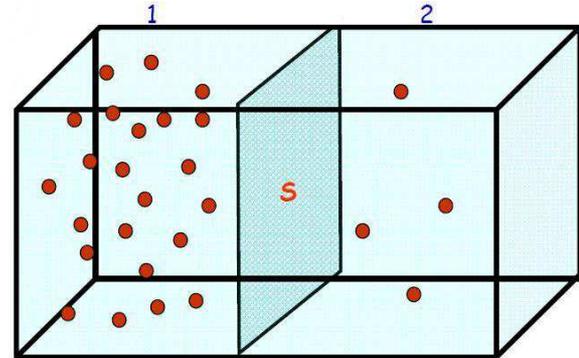
II. Les transports par diffusion

1. Diffusion libre en l'absence de membrane

a) Données expérimentales

Loi de Fick : différence de concentration entre 2 compartiments

- Initial : $C_1 > C_2$ soit $\mu_1 > \mu_2$
- Equilibre (sans la membrane) : $C = \frac{C_1 + C_2}{2}$ soit $\mu_1 = \mu_2$
Egalisation des concentrations lorsque $t \rightarrow \infty$



Agitation moléculaire : probabilité de diffusion de 1 vers 2 supérieure à la probabilité de 2 vers 1

Débit de matière : transport d'une certaine quantité de matière n (mole) par unité de temps

$$\frac{dn}{dt} = J_D \cdot S \quad (\text{mol} \cdot \text{s}^{-1})$$

n : nombre de mole

t : temps en s

J_D : flux de substance par unité de temps ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)

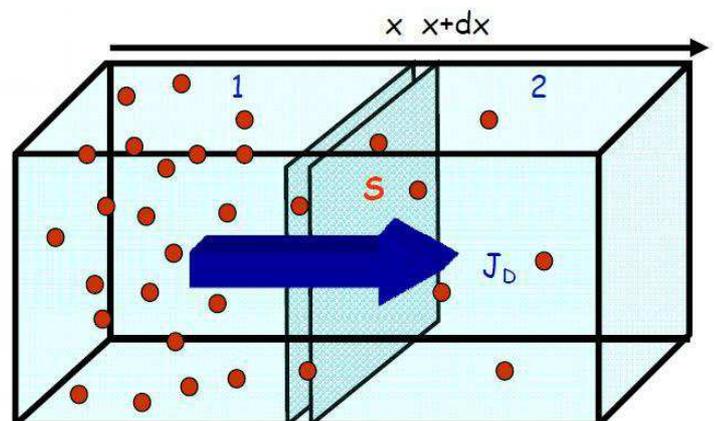
S : surface de section traversée (m^2)

b) Expression du flux de matière : loi de Fick

Force de diffusion qui agit sur le composé i : **gradient de potentiel chimique** par unité de temps

$$F_D = - \frac{d\mu_i}{dx}$$

⇒ **Egalisation des potentiels chimiques**



Soit

$$J_D = B_i C_i F_D = -B_i C_i \frac{d\mu_i}{dx}$$

B_i : coefficient de mobilité mécanique

C_i : nombre de mole par unité de volume

$$J_D = -B_i C_i \frac{d\mu_i}{dx} = -D_i \frac{dC_i}{dx}$$

D_i : coefficient de diffusion ($m^2.s^{-1}$)

Loi de Fick

$$\frac{dn}{dt} = -S \cdot D_i \frac{dC_i}{dx}$$

Estime le débit de substance transportée

Le déplacement des molécules se fait du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

c) Signification du coefficient de diffusion

Agitation moléculaire = agitation thermique proportionnelle à la température $k \cdot T$ (diffusion favorisée par son élévation)

⇒ Favorise la diffusion

$$k = R/N \quad \text{avec } N : \text{nbre d'Avogadro}$$

Force de frottement du solvant $F_f = f \cdot v$ avec f : coefficient de frottement ($kg.s^{-1}$)

⇒ S'oppose à la diffusion

$$D_i = \frac{kT}{f} = \frac{RT}{Nf} \quad \text{avec} \quad D_i = B_i \cdot RT$$

k : constante de Boltzmann

Mobilité mécanique par mole de soluté $B_i = 1/Nf$ ($s.kg^{-1}$)

f dépend de la masse et de la taille des molécules de **soluté** et de la nature du **solvant**.

B_i et D_i augmentent avec la température et diminuent avec la masse et la taille des molécules de soluté.

d) Diffusion du solvant

Même loi en sens inverse du soluté

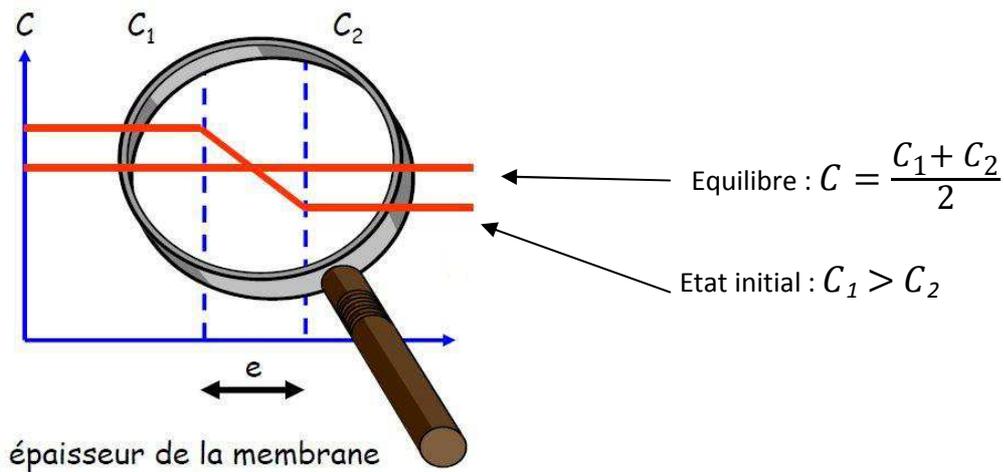
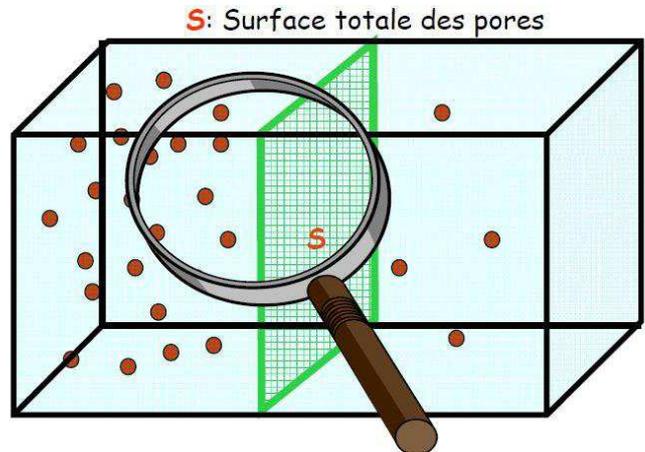
B_E : mobilité de l'eau

2. Diffusion des molécules neutres à travers une membrane

a) Cas d'une membrane non sélective

Membrane biologique d'épaisseur e percée de pores de diamètre supérieur à celui des molécules du soluté
 $C_1 > C_2$

$$J_D = \frac{D_i}{e} \cdot (C_1 - C_2)$$



Coefficient de perméabilité diffusif P ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)

$$P = \frac{D_i}{e}$$

Loi de Fick

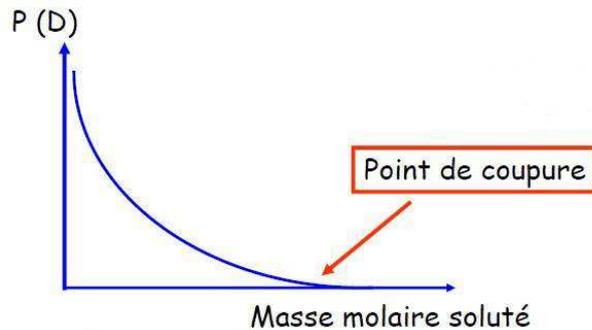
$$\frac{dn}{dt} = P \cdot S \cdot (C_1 - C_2)$$

S : surface totale des pores et non surface totale de la membrane

b) Diffusion à travers une membrane sélective

Lorsque le diamètre des pores de la membrane devient inférieur à l'encombrement des molécules de soluté, la diffusion n'est plus possible.

Point de coupure : valeur de la masse molaire correspondant à ce cas de figure (dépend de la taille des pores)



Membrane dialysante : membrane inégalement perméable aux divers solutés

⇒ Principe de l'**épuration extrarénale** : diffusion des ions et petites molécules (urée, créatinine, ...) et arrêt des macromolécules (protéines, ...)

L'**endothélium** peut être assimilé à une membrane dialysante avec les jonctions intercellulaires qui jouent le rôle de pores sélectifs (rétention de l'albumine par exemple)

Les coefficients de perméabilité diffusif de l'endothélium peuvent être modifiés par la **libération d'histamine** (réactions allergiques) qui augmente la perméabilité capillaire. Cette action est inhibée par les **antihistaminiques**.

	$P \text{ (cm.s}^{-1}\text{)}$
 Urée	61.10^{-8}
 Glucose	27.10^{-8}
 Raffinose	11.10^{-8}

3. Diffusion des molécules chargées à travers une membrane dialysante

a) Données expérimentales

Membrane laissant passer les petits ions mais pas les macromolécules (protéines chargées négativement).

A l'équilibre, on observe une inégalité de concentration des ions Na^+ et la présence d'un gradient différence de potentiel de part et d'autre de la membrane associé à un champ électrique E (la protéine « attire » les ions de signe contraire).

b) Interprétation : équilibre de Donnan

Pour respecter l'électroneutralité, une deuxième force intervient

⇒ Apparition d'un **gradient de potentiel permanent** au niveau de la membrane

L'inégalité de concentration entre les ions Na^+ et Cl^- prend le nom d'**équilibre de Donnan**.

$$[\text{Na}^+]_1 [\text{Cl}^-]_1 = [\text{Na}^+]_2 [\text{Cl}^-]_2$$

c) Loi de Nernst

Dans le cas de deux ions **monovalents** :

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

Avec C_1 et C_2 les valeurs respectives des concentrations de chacun des ions dans les deux compartiments.

$$z_{Na} = 1 \text{ et } z_{Cl} = -1$$

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[Na^+]_1}{[Na^+]_2} = - \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} \text{ et } [Na^+]_1 [Cl^-]_1 = [Na^+]_2 [Cl^-]_2$$

En présence de **CaCl₂**, on obtient :

$$z_{Ca} = 2 \text{ et } z_{Cl} = -1$$

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{F} \cdot \ln \sqrt{\frac{[Ca^{++}]_1}{[Ca^{++}]_2}} = - \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} \text{ et } \sqrt{[Ca^{++}]_1} [Cl^-]_1 = \sqrt{[Ca^{++}]_2} [Cl^-]_2$$

d) Application : répartition du Na⁺ et du Cl⁻ dans le glomérule rénal

Membrane glomérulaire :

- Filtre le plasma
- Laisse passer les ions comme le Na⁺ ou le Cl⁻
- Imperméable aux protéines qui sont non diffusibles (présence d'albumine dans les urines = altération du glomérule)

Equilibre de Donnan : différence de concentration ionique entre le plasma et l'urine

	Plasma (mmol/l)	Urine primitive (mmol/l)
Cl ⁻	110	115
Na ⁺	152	144

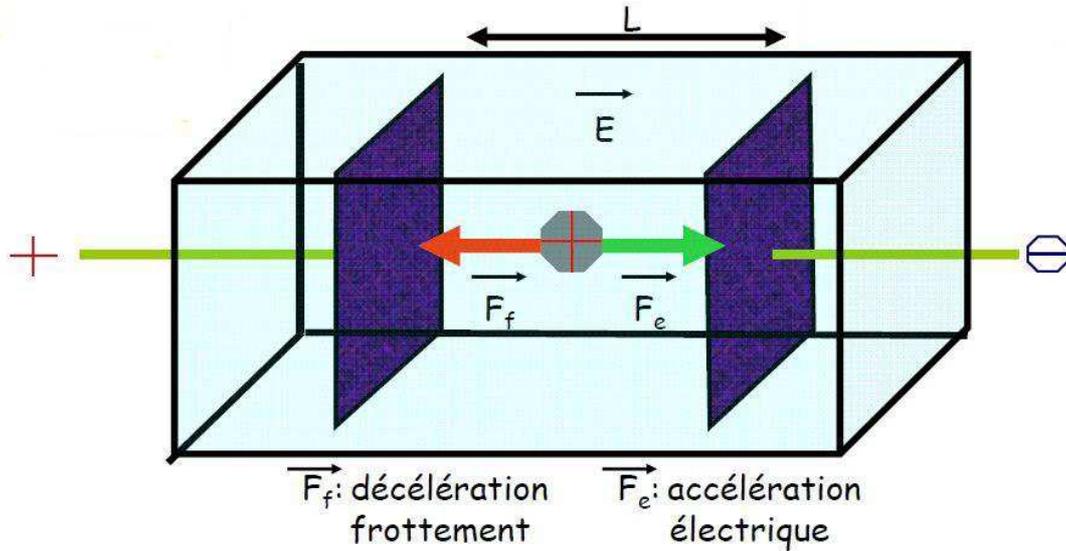
III. Les transports par migration

Force externe appliquée sur les molécules : champs électrique ou gravitationnel

Energie potentielle interne

1. Transport sous l'effet d'un champ électrique

a) Mobilité ionique des ions en solution



Module du champ électrique

$$E = - \frac{dV}{dx} = \frac{\Delta V}{L} \quad (V.m^{-1})$$

E : champ électrique

L : distance entre les 2 électrodes

ΔV : différence de potentiel

Force électrique : attire l'ion vers l'électrode de signe opposé

$$F_e = zeE$$

Z : valence de l'ion

$e = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$

Force de frottement

$$F_f = f v$$

f : coefficient de frottement

v : vitesse des ions

Equilibre des forces : vitesse constante $f v = z e E \rightarrow v = \frac{z e E}{f} = u E$

Mobilité électrique $u = \frac{z e}{f} = \frac{v}{E} \quad (m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1})$

u dépend de la masse, de la charge, de la forme et du nombre de molécules d'eau qui l'entourent

Ion	$u \text{ (} m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1} \text{)}$
Na^+	$5,2 \cdot 10^{-8}$
K^+	$7,6 \cdot 10^{-8}$
Cl^-	$7,9 \cdot 10^{-8}$

Relation entre la mobilité mécanique et la mobilité électrique

$B = \frac{u}{zF}$ avec $F \text{ (Faraday)} = eN$

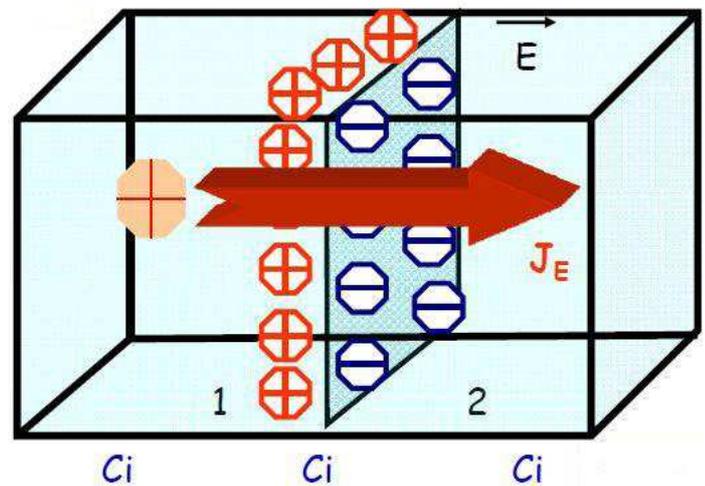
b) Transport des ions en solution induit par une force électrique

Membrane perméable chargée

$C_1 = C_2$

$J_E = -D_i \frac{zF}{RT} C_i \frac{dV}{dx} \quad (mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1})$

En pratique, la concentration des ions de part et d'autres d'une membrane vivante n'est pas constante.



Transport électrodifusif : action parallèle d'une différence de concentration et d'une différence de potentiel

c) Transport électrodiffusif des ions (loi de Goldman)

Calcul du flux électrodiffusif d'un ion

Membrane perméable chargée

$$C_1 < C_2$$

Les ions sont soumis à un **double flux**

⇒ **Un flux diffusif** (du milieu le plus concentré vers le moins concentré) : $J_D = -D_i \frac{dC_i}{dx}$

⇒ **Un flux électrique** (dépend du signe) : $J_E = -D_i \frac{zF}{RT} C_i \frac{dV}{dx}$

Flux électrodiffusif $J_{ED} = -D_i \left(\frac{dC_i}{dx} + \frac{zF}{RT} C_i \frac{dV}{dx} \right)$

Le flux électrodiffusif représente la résultante du flux diffusif et du flux électrique.

A l'équilibre, le transport s'annule lorsque la force de diffusion est équilibrée par la force électrique :

⇒ Soit $J_{ED} = 0$

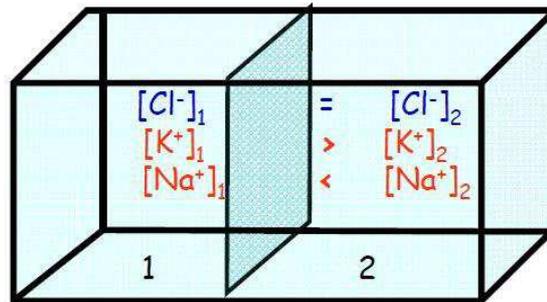
Transport électrodiffusif de plusieurs espèces d'ion en solution

A l'équilibre, $\sum_i J_{ED}^i = 0$

i : nombre d'espèces d'ion différentes

Exemple : Transport de deux cations de mobilités différentes

Membrane non chargée



Mobilité différentes : $u_K > u_{Na}$

Diffusion plus rapide de K^+ vers le compartiment 2 que de Na^+ vers le compartiment 1

⇒ Apparition d'une **différence de potentielle transitoire** sur la membrane, celle-ci étant chargée positivement dans le compartiment 2

Ce gradient de potentiel est à l'origine d'un flux électrique parallèle au flux diffusif

⇒ Constitution d'un **flux électrodiffusif** : ralentit la diffusion de K^+ et accélère celle de Na^+

La résultante du flux devient alors identique pour les deux flux

⇒ **Equilibre des concentrations et ddp = 0**

Loi de Goldman pour deux cations

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{zF} \ln \frac{u_{Na} [Na]_1 + u_K [K]_1}{u_{Na} [Na]_2 + u_K [K]_2}$$

u_K et u_{Na} : mobilités respectives du Na^+ et du K^+

2. Transport sous l'effet d'un champ de pesanteur

a) Action d'un champ gravitationnel

Des particules en solution peuvent sédimenter dans le champ de gravité terrestre.

Potentiel gravitationnel terrestre

$$\Phi = \frac{GM_T}{r_T}$$

G : constante gravitationnelle

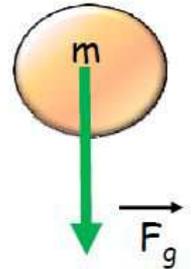
M_T : masse de la Terre

r_T : rayon de la Terre

Force de gravité

$$F_g = \Phi \frac{m}{r_T} = mg$$

m : masse de la particule



Particule (macromolécule) en solution

Force d'accélération

$$F_g = mg = \rho Vg$$

ρ : masse volumique de la particule

V : volume de la particule

Forces de décélération

- Poussée d'Archimède

$$P_A = \rho' Vg$$

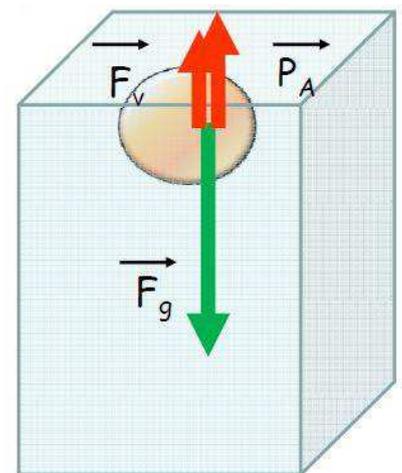
ρ' : masse volumique de la solution

- Force de frottement (ou de friction) liée au solvant

$$F_f = fv$$

f : coefficient de frottement (friction)

v : vitesse des particules



Vitesse de sédimentation

$$VS = \frac{Vg(\rho - \rho')}{f} = \frac{Mg}{Nf} \left(1 - \frac{\rho'}{\rho}\right)$$

M : masse molaire de la molécule

N : nombre d'avogadro

avec
$$V = \frac{M}{\rho N}$$

b) Vitesse de sédimentation d'une particule sphérique

$V = \frac{4}{3} \pi r^3$ et coefficient de frottement : $f = 6\pi r \eta$ (loi de Stokes)

$$VS = \frac{2g(\rho - \rho')r^2}{9\eta}$$

VS diminue si la viscosité augmente et augmente avec la taille de la particule.

c) Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire

Deux phases :

- Plasma ou surnageant (partie liquidienne du sang)
- Sédiments au fond du tube (GR, GB, plaquettes, protéines, ...)

Mesure de la hauteur de la colonne de plasma après sédimentation des GR pour mesurer la VS

Valeurs normales après 1h de sédimentation

- ✓ Chez l'homme : entre 2 et 7 mm
- ✓ Chez la femme : entre 3 et 9 mm

Valeurs normales après 2h : < 20 mm

La VS s'accélère avec l'âge et la grossesse hors pathologie

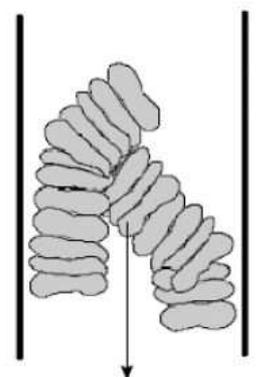
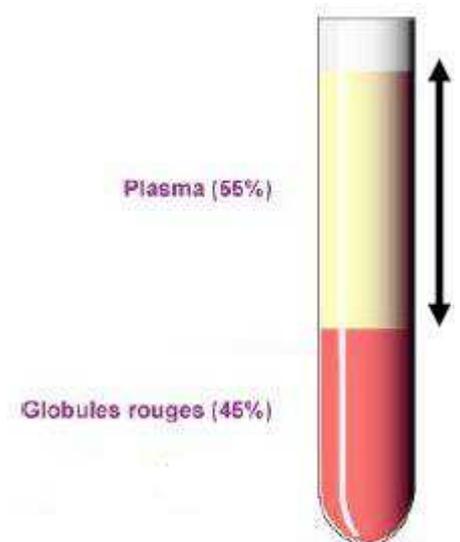
Etat pathologique : élévation de la VS si augmentation de la concentration en macromolécules linéaires du plasma (fibrinogène, globulines)

⇒ Agglomération des GR en rouleaux

VS augmente car le volume (r) des GR augmente plus que la viscosité

Sédimentation plus rapide : VS élevée (inflammation)

Cette augmentation n'est pas spécifique et peut également se retrouver en présence d'une infection ou d'un cancer.



d) Centrifugation

En pratique, l'agitation moléculaire s'oppose à la sédimentation spontanée des macromolécules : phénomène lent

⇒ Centrifugation : augmente VS

Accélération provoquée par une rotation à une vitesse v

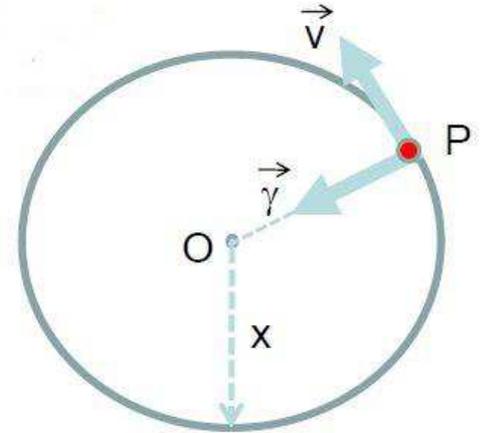
Vitesse angulaire $\omega = 2\pi N$ ($rad.s^{-1}$)

N : nombre de tours par seconde

Accélération γ $\gamma = \omega^2 x$

x : rayon de rotation

Force de centrifugation $F_c = m\gamma$



Séparation de fluides de densités différentes

Isoler des éléments solides en suspension dans un fluide (exemple : globules, particules virales ...)

Expression de la vitesse de sédimentation par centrifugation

En remplaçant g par $\gamma = \omega^2 x$

$$VS = \frac{M\omega^2 x}{Nf} \left(1 - \frac{\rho'}{\rho}\right)$$

Constante de sédimentation S

$$\frac{VS}{\omega^2 x} = \frac{M}{Nf} \left(1 - \frac{\rho'}{\rho}\right) = S$$

S représente le taux de sédimentation d'une particule, soit la vitesse de sédimentation par unité d'accélération

Unité : **Svedberg** (1 Svedberg = 10^{-13} s)

S est une grandeur caractéristique d'une macromolécule et dépend de sa masse molaire et de son coefficient de frottement

Détermination de la masse molaire à partir de la mesure de la constante de diffusion et de la constante de sédimentation

$$M = \frac{RTS}{D \left(1 - \frac{\rho'}{\rho}\right)}$$

e) Flux de sédimentation et de centrifugation

Flux de sédimentation

$$J = VS \cdot C_i = B_S \cdot C_i \cdot \Phi$$

C_i : concentration des molécules

VS : vitesse de sédimentation

B_S : coefficient de mobilité

Flux de centrifugation

$$J_S = \omega^2 \cdot x \cdot S \cdot C_i$$

S : constante de sédimentation

f) Centrifugation à l'équilibre

Lorsque la centrifugation se fait pendant un temps très long la diffusion n'est pas négligeable et s'oppose à la sédimentation.

Double flux (diffusif + sédimentation) $J_{DS} = -D_i \frac{dC_i}{dx} + \omega^2 \cdot x \cdot S \cdot C_i$

Equilibre des forces de sédimentation et de diffusion : $J_{DS} = 0$

La centrifugation à l'équilibre est alors une très bonne méthode de détermination précise de la masse molaire.

IV. Les transports par convection

Force externe appliquée sur la molécule avec un sens et une direction parfaitement définie.

Energie apportée par l'extérieur

Exemple de convection : **écoulement sanguin** avec pour force la pression hydrostatique et pour énergie la pompe cardiaque

⇒ **Filtration**

1. Transport convectif de liquide (solvant) induit par une différence de pression hydrostatique : la filtration

Le transport de soluté s'effectue indirectement, grâce au **rôle d'entraînement** que joue le solvant

a) Données expérimentales

Solution d'urée de même concentration dans les 2 compartiments.

Membrane perméable non sélective.

b) Expression du flux de solvant

Flux de liquide du type $J_i = B_i C_i X_i$

Flux de solvant $J_V = B_E V_E \frac{\Delta P}{e}$ (cm.s⁻¹)

B_E : mobilité mécanique de l'eau (s.kg⁻¹)

C_E remplacé par V_E : volume occupé par une mole d'eau (18,1 cm³)

$\frac{\Delta P}{e}$: gradient de pression à travers la membrane d'épaisseur e

J_V : dimension d'une vitesse

$$D_E = B_E RT \quad \text{et} \quad P_E = \frac{D_E}{e} \quad \text{d'où} \quad B_E = \frac{P_E e}{RT}$$

D_E : coefficient de diffusion de l'eau

P_E : coefficient de perméabilité de l'eau

Dans le cas d'un flux de convection de solvant, P_E est appelé **coefficient de filtration**

$$J_V = \frac{P_E V_E}{RT} \Delta P$$

$\frac{P_E V_E}{RT}$: coefficient de perméabilité hydraulique (m².s.kg⁻¹)

Débit de solvant $Q_S = J_V S$ (m³.s⁻¹)

S : surface totale des pores de la membrane

Exemple : Le transport d'eau par convection à travers les jonctions intercellulaires de la membrane des vaisseaux joue un rôle prépondérant dans les échanges entre le plasma et le milieu interstitiel

Coefficient de filtration de différents organes

Organe	Coefficient de filtration (cm.s ⁻¹) eau
Cerveau	1×10 ⁻³
Coeur	125×10 ⁻³
Poumon	45×10 ⁻³
Glomérule	29000×10 ⁻³

c) Transport convectif du soluté

Transport des molécules du soluté par **entraînement**

Débit convectif de soluté

$$J_C = T C_i J_V \quad (\text{mol.cm}^{-2}.\text{s}^{-1})$$

J_V : flux de liquide qui traverse la membrane ($\text{cm}.\text{s}^{-1}$)

C_i : concentration du soluté i ($\text{mol}.\text{cm}^{-3}$) du côté où s'exerce la pression hydrostatique

T : **Transmittance** comprise entre 0 et 1

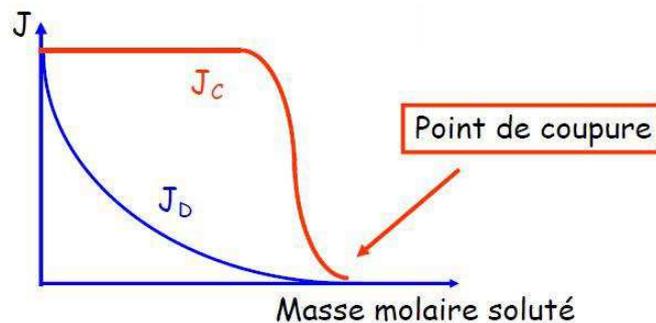
- Si $T = 0$, la membrane est **strictement imperméable au soluté** (membrane idéalement semi-perméable)
- Si $T = 1$, la membrane est **totalement perméable au soluté et au solvant**

T dépend à la fois de la taille des pores et de la taille du soluté.

J_C est constant et indépendant de la nature du soluté contrairement à J_D qui dépend de la masse molaire du soluté
Valeur constante : action des molécules de solvant qui entraîne l'ensemble des molécules de solutés, quelle que soit leur taille.

Quand la taille du soluté égale la taille des pores, T diminue brutalement et J_C diminue puis s'annule.

Aspect sigmoïde de la courbe : pores de taille légèrement différente



Transmittance du saccharose (faible PM) et de l'albumine (fort PM) en solution aqueuse

Organe	Saccharose	Albumine
Cerveau	0,02	0
Cœur	0,83	0,12
Poumon	0,95	0,60
Glomérule	1	0,005

Conséquences

- Glomérule rénal : **forte filtration**

Ultrafiltration du plasma : élimination des petites molécules toxiques

Débit filtré par les reins énorme : 120 ml.mn-1

Etat pathologique : diminution du débit

Laisse passer très peu d'albumine réabsorbé par le tubule rénale

Lois de l'équilibre de Donnan

- Cerveau : **filtration faible** (= Barrière Hémato-Encéphalique)

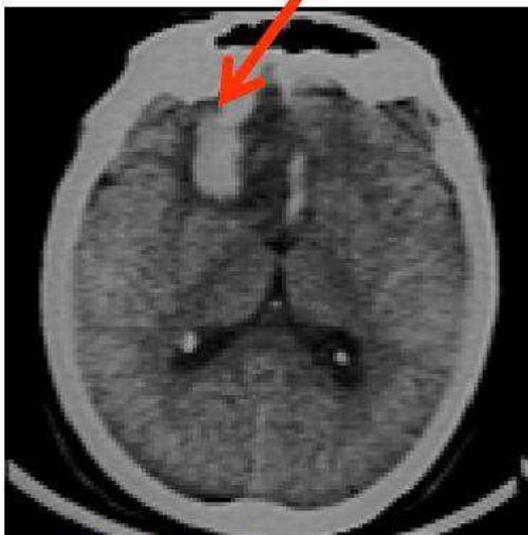
Molécules hydrosolubles : transfert difficile

Molécules liposolubles : transfert facile

Applications : Produit de contraste scanner hydrosolubles ne passe que si rupture BHE (ex: tumeur)

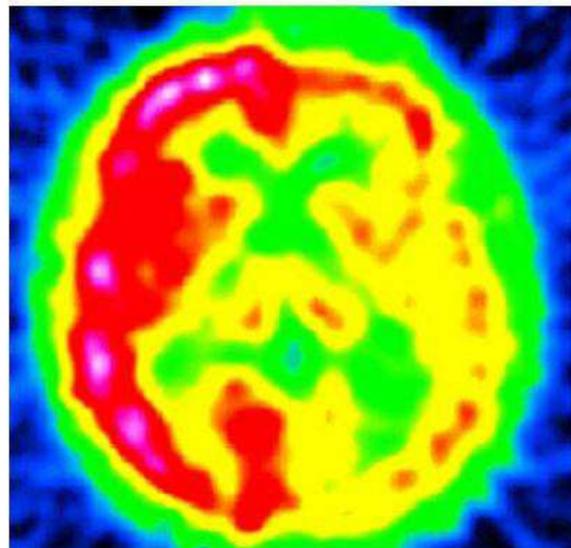
Traceurs radioactifs liposolubles

Scanner X (TDM)



Produit de contraste
hydrophile

Scintigraphie



Traceur radioactif
lipophile

2. Transport d'eau à travers une membrane idéalement semi-perméable : pression osmotique

a) Données expérimentales

Membrane semi-perméable (laisse passer que le solvant)

Montée d'eau = apparition d'une différence de pression ΔP

⇒ Différence de pression osmotique $\Delta\pi$

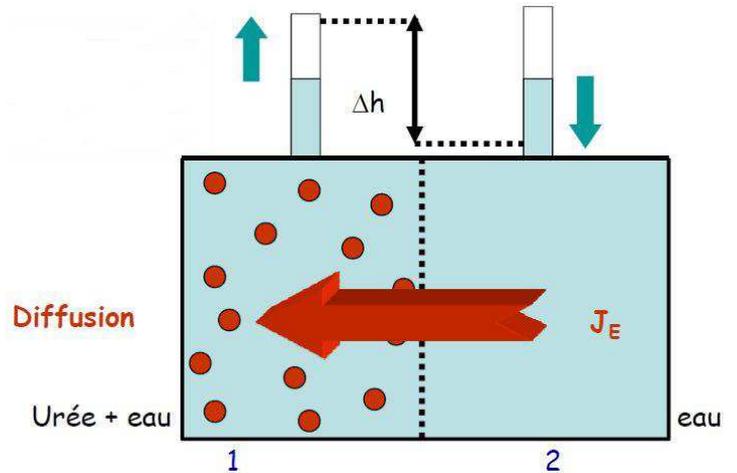
$$\Delta P = \Delta\pi = \rho g \Delta h \quad (\text{Pa})$$

ρ : masse volumique de l'eau (kg.m^{-3})

g : intensité du champ terrestre (m.s^{-2})

Δh : différence de dénivelé entre 2 capillaires (m)

ΔP : différence de pression osmotique, souvent notée $\Delta\pi$



La différence de pression ΔP est quantitativement équivalente à la différence de pression osmotique $\Delta\pi$ entre les deux solutions.

b) Expression de la pression osmotique

Loi de Van't Hoof

$$\Delta\pi = RT\Delta\omega = RT(\omega_2 - \omega_1)$$

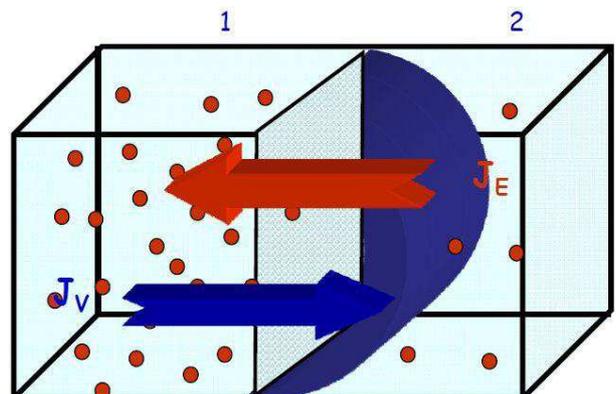
ω : osmolarité (mol.m^{-3}) de la solution ($\omega_2 = 0$ pour l'eau pure)

En pratique : La pression osmotique s'exerce du compartiment de plus forte osmolarité vers le compartiment de plus faible osmolarité

$\omega_1 > \omega_2$: flux diffusif d'eau J_E qui provoque une hyperpression hydrostatique dans le compartiment de plus faible osmolarité

Contre la pression hydrostatique

- ⇒ Flux convectif d'eau J_V en sens inverse
- ⇒ Déformation de la membrane si celle-ci est souple
- ⇒ Convergence des concentrations



c) Conséquence : l'hémolyse

Sang = 2 compartiments séparés par une membrane cellulaire semi-perméable :

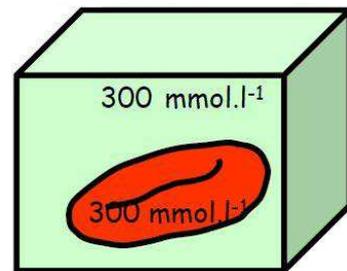
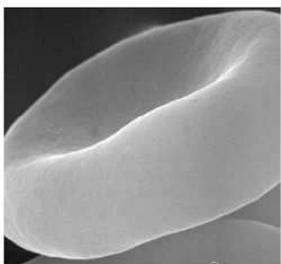
- Plasma riche en macromolécules non diffusible (albumine)
- Globules (GR)

Osmolarité des 2 compartiments $\sim 300 \text{ mmol.L}^{-1}$

Le comportement des GR, notamment leurs formes, dépend de la pression osmotique.

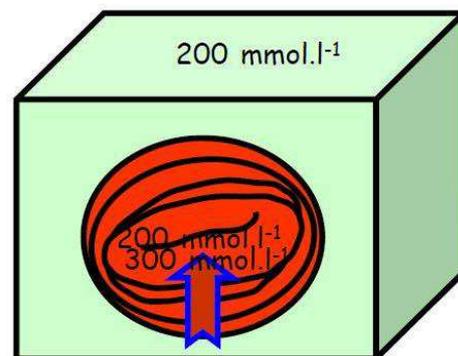
Solution isotonique NaCl 0,15 M (300 mmol.L^{-1}) d'osmolarité identique au plasma

⇒ **GR de forme biconcave** (favorise leur passage dans les capillaires)



Solution hypotonique NaCl (0,1 M)

⇒ **Les GR gonflent** : phénomène de **sphérocytose**



J_v

Flux diffusif entrant d'eau J_E

Différence de pression hydrostatique qui s'oppose à la tension superficielle T_s de la membrane

Loi de Laplace appliquée à une sphère

$$\Delta P = \frac{2 T_s}{R}$$

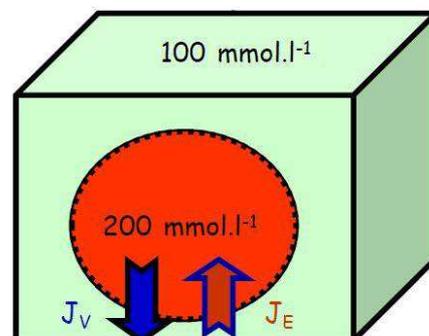
Solution très hypotonique NaCl 0,05 M (100 mmol.L^{-1})

Flux convectif sortant d'eau (filtration) J_v lié à l'excès de pression hydrostatique

⇒ **Equilibre des flux** : maintient de l'osmolarité du GR

Si hyperpression trop importante, T_s peut être insuffisant et la membrane ne peut plus résister

⇒ **Hémolyse** = éclatement des GR



Conséquences

- ⇒ Ne jamais perfuser avec de l'eau pure ou un liquide trop hypotonique sinon risque d'hémolyse
- ⇒ A l'inverse, dans une solution hypertonique, les GR diminuent de taille (sortie d'eau par diffusion)

3. Transport convection sous l'effet simultané d'une différence de pression hydrostatique et d'une différence de pression osmotique

a) Equilibre de Starling

Membrane capillaire assimilable à une **membrane poreuse dialysante** laissant passer l'eau et les petites molécules (ions, urée, glucose, ...) mais imperméable aux macromolécules (albumine, ...)

- ⇒ **Différence de concentration en protéines** entre la lumière capillaire et le milieu interstitiel à l'origine d'une différence de pression osmotique constante (25 mm de Hg) appelée **pression oncotique des protéines**
- ⇒ **Différence de pression hydrostatique** entre la lumière des capillaires et l'interstitium qui diminue progressivement le long des capillaires

Différence de pression osmotique : **flux entrant diffusif** de liquide

Différence de pression hydrostatique : **flux sortant convectif** de liquide qui diminue progressivement

Flux résultant :

$$J_V = \frac{P_E V_E}{RT} (\Delta P - \Delta \pi)$$

Début du capillaire

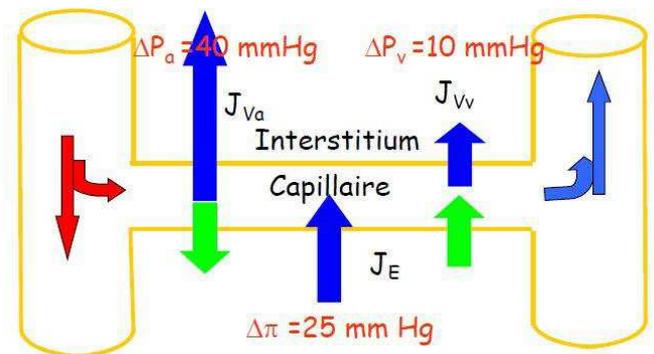
$\Delta P > \Delta \pi$: **flux sortant**

Apport en eau et en petites molécules nécessaire aux tissus

Fin du capillaire

$\Delta P < \Delta \pi$: **flux entrant**

Elimination des déchets produits par le métabolisme cellulaire



b) Application : physiopathologie des œdèmes et des déshydratations

Accumulation (œdème) ou une réduction (déshydratation) de la quantité de liquide dans le secteur extravasculaire.

Exemple : œdème par augmentation du flux sortant

- ⇒ Augmentation de la pression hydrostatique ΔP (ex : insuffisance cardiaque droite)
- ⇒ Diminution de la pression osmotique $\Delta \pi$ par baisse de la protéinémie (ex : insuffisance hépatique)
- ⇒ Augmentation du coefficient de filtration P_E (ex : liaison de la membrane capillaire)

$$J_V = \frac{P_E V_E}{RT} (\Delta P - \Delta \pi)$$

Pas de relation linéaire entre flux et concentration

- ⇒ Transport facilité : sans source externe d'énergie
- ⇒ Transport actif : avec source externe d'énergie

I. Transports facilités

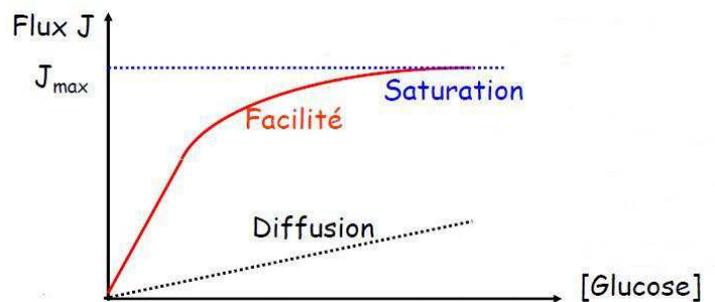
1. Mise en évidence

Exemple : transport du glucose à travers la membrane des hématies selon le gradient de concentration

Transport du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré mais 5 fois plus vite que le transport passif par diffusion.

La cinétique présente deux caractéristiques fondamentales

- ⇒ Transport plus rapide
- ⇒ Phénomène de saturation lorsque la concentration devient importante



2. Mécanisme du transport facilité

Cinétique de type enzymatique : liaison réversible entre un substrat [S] et une protéine [R]



Le transport s'effectue grâce à un changement de conformation du transporteur.

Flux de substrat

$$J_s = \frac{J_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

J_{max} : flux maximal de substrat

K_m : constante de Michaelis (quantifie l'affinité du transporteur pour son substrat)

[S] : concentration de substrat

Exemples

- Transporteurs du glucose selon les tissus (GLUT 1 à 5)
- Transporteurs facilitant le transfert de l'eau à travers la membrane des cellules rénales : canaux hydriques ou aquaporines (AQP)

II. Transports actifs

1. Mise en évidence

Globules dans une solution isotonique : $[Na^+]_{milieu} > [Na^+]_{cellule}$

^{24}Na : sodium radioactif

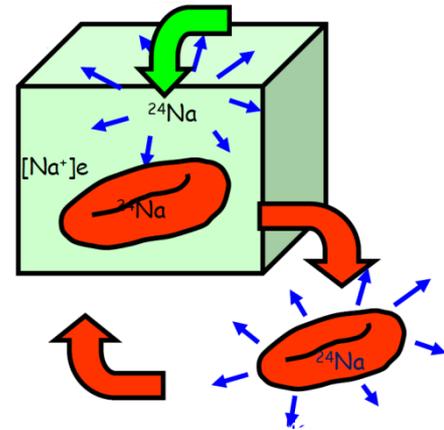
Au bout d'un certain temps, les globules rouges deviennent radioactifs.

- ⇒ Flux entrant de sodium ^{24}Na en fonction du gradient de concentration (mécanismes passifs de type électro-diffusion)

Si on replace les GR radioactifs dans une solution de sodium non radioactif et de même concentration, cette solution devient radioactive

- ⇒ Flux sortant de sodium contre le gradient de concentration
- ⇒ Ce flux augmente lorsque la concentration en ATP augmente

Le transport de sodium s'effectue contre le gradient de concentration grâce à un apport énergétique fournie par l'ATP.



2. Mécanisme du transport actif

Transporteur spécifique qui consomme de l'énergie fournie par la dégradation de l'ATP en ADP.

- ⇒ ATPase membranaire ou pompes

Exemples

- ATPase - Ca^{2+}
- ATPase - Na^+ / K^+ (échange 3 Na^+ en 2 K^+)
- Pompes à protons

3. Conséquence sur le potentiel de membrane

Transport actif opposé au transport électrodiffusif des ions

- ⇒ Absence d'égalisation des concentrations de part et d'autre de la membrane
- ⇒ S'oppose à l'annulation du potentiel de Goldman : « **potentiel permanent** »

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{F} \ln \frac{u_{Na} [Na]_1 + u_K [K]_1}{u_{Na} [Na]_2 + u_K [K]_2}$$

Les pompes Na^+ / K^+ créent un déséquilibre des échanges (échange 3 Na^+ en 2 K^+) : l'électroneutralité n'est plus respectée

- ⇒ Adaptation du potentiel de membrane : pompe électrogénique

$$V_1 - V_2 = - \frac{RT}{F} \ln \frac{u_{Na} [Na]_1 + r u_K [K]_1}{u_{Na} [Na]_2 + r u_K [K]_2}$$

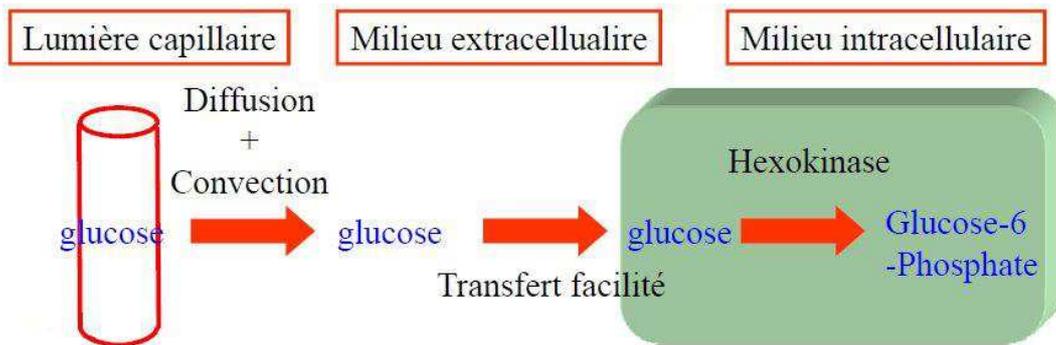
r : constante de couplage (rapport des ions transportés, ici $r = 2/3$)

Chapitre 5 Modélisation des cinétiques de transport : notion d'analyse compartimentale

Le transfert ou la transformation d'une molécule dans l'organisme dépend de différents mécanismes mis en jeu simultanément

⇒ **Quantification complexe des flux de substance**

Exemple : Transport et transformation du glucose

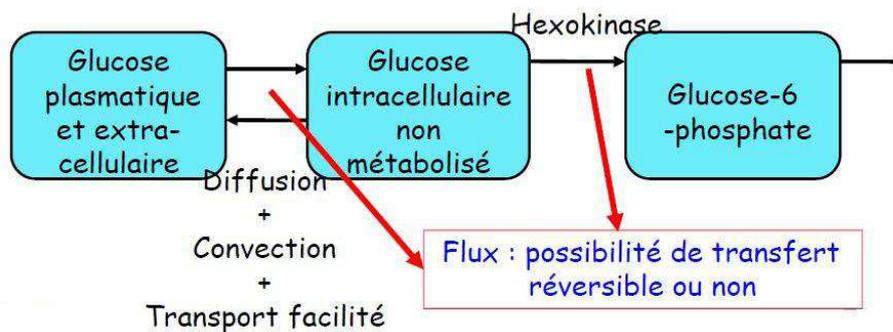


Modélisation des flux indépendamment du mécanisme

Mise en œuvre de **modèles compartimentaux** tenant compte de chaque état de la substance

Exemple du glucose :

- glucose plasmatique et extracellulaire
- glucose intracellulaire non métabolisé
- glucose-6-phosphate intracellulaire



I. Analyse compartimentale : définitions

1. Compartiments et systèmes compartimentés

On appelle compartiment un système biochimique ou physiologique, c'est à dire un espace dans lequel le **comportement cinétique des molécules** constituant une substance S est **identique** (exemple de système thermodynamique).

- ⇒ **Compartiment fermé** : pas d'échange de substance avec l'extérieur
- ⇒ **Compartiment ouvert** : échange de substance avec l'extérieur

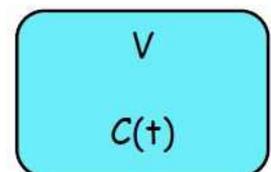
Un système compartimenté est caractérisé par un nombre N de compartiments qui communiquent et échange entre eux.

2. Grandeurs fondamentales

Quantité de substance S : un compartiment est caractérisé par la masse de substance présente dans le compartiment à un instant donné

$$S(t) = V \cdot C(t) \quad (\text{gramme ou mole})$$

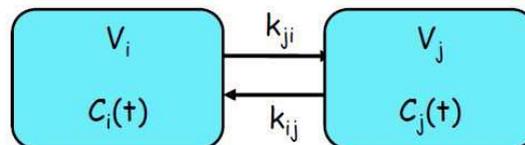
V : volume du compartiment
 $C(t)$: concentration de la substance à l'instant t



Cas particulier : si la substance est radioactive, la quantité de substance est caractérisée par son activité (Bq) et $C(t)$ représente son activité spécifique (Bq.L⁻¹) notée $A(t)$ et mesurée par un compteur de radioactivité

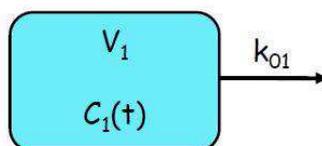
Constante de vitesse k_{ji}

On appelle k_{ji} le taux de transfert (s⁻¹) de la substance du compartiment i vers un compartiment j (k_{ji} représente le taux inverse)



Par convention, l'extérieur d'un système compartimental est noté 0

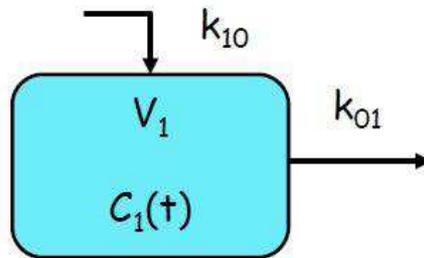
- ⇒ Sortie irréversible d'une substance S vers l'extérieur notée k_{01} ($k_{01} = 0$)



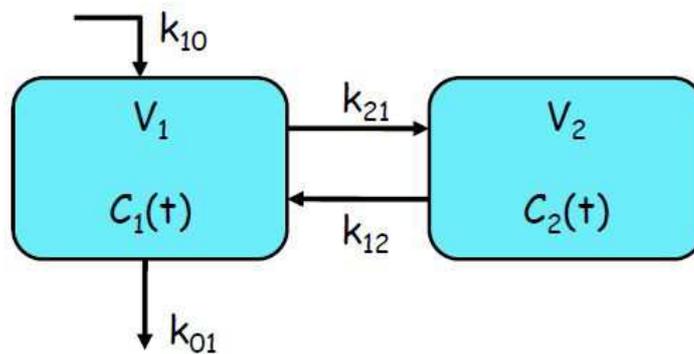
Quantité de substance qui sort par unité de temps : $\frac{dS(t)}{dt} = -k_{01} \cdot S(t)$

3. Exemples de modèles compartimentaux

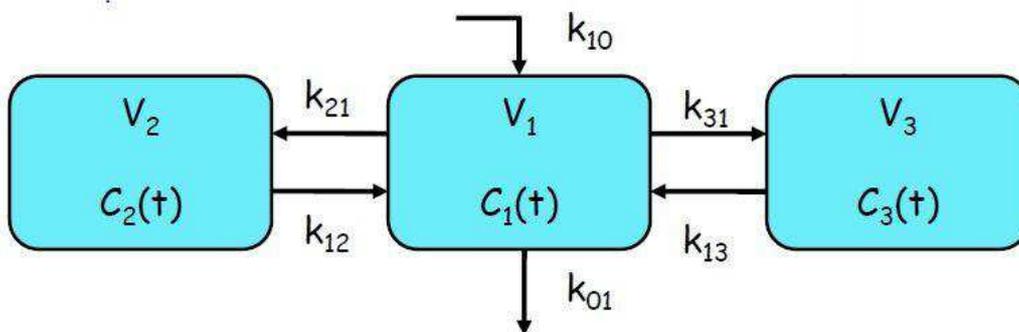
Modèle monocompartmental



Modèle bicompartimental

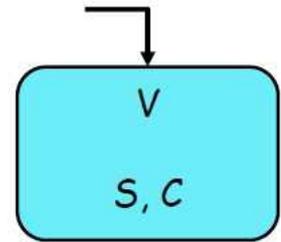


Modèle pluricompartimental (ex : métabolisme du glucose)



II. Modèles monocompartmentaux

1. Modèle monocompartmental fermé



a) Dilution isotonique

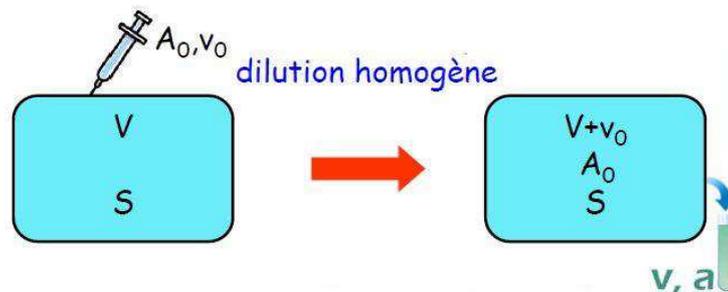
Soit une quantité de substance S présente dans un compartiment fermé de volume inconnu V
 $S(t)$ et $C(t)$ constantes dans le temps

Détermination de V et de S

⇒ Utilisation d'un traceur radioactif spécifique du compartiment

Etape 1 : Etape de dilution

Injection d'un volume V_0 d'un traceur radioactif d'activité A_0 venant se mélanger de manière homogène dans V :
dilution isotopique



Etape 2 : Détermination du volume du compartiment

Prélèvement d'un volume v et détermination de son activité a

Si la dilution est homogène :

$$\frac{A_0}{V + v_0} = \frac{a}{v}$$

Si v_0 injecté est très petit devant V :

$$V = v \cdot \frac{A_0}{a}$$

Etape 3 : Détermination de la quantité de substance S présente dans le compartiment

$$S = V \cdot C$$

Application : mesure des volumes liquidiens et des masses échangeables des différents électrolytes

b) Mesure des volumes globulaire et plasmatique

Volume sanguin total = Volume des globules rouges (GB négligeables) + Volume plasmatique

$$\text{Ht (hématocrite)} = \frac{\text{Volume globulaire}}{\text{Volume sanguin total}}$$

Volume plasmatique : albumine marquée au ^{99m}Tc ou à ^{125}I ne peut ni franchir la membrane capillaire, ni pénétrer dans les hématies

Volume globulaire : ^{99m}Tc -hématies du patient

Valeurs normales : 25 à 33 ml/kg chez l'homme
 22 à 28 ml/kg chez la femme

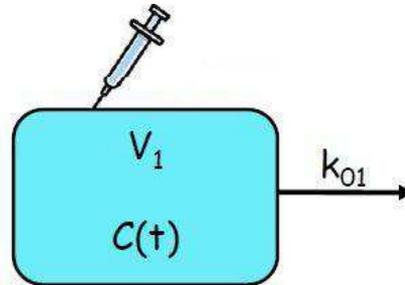
Augmenté en cas de : - polyglobulie
 - dopage à l'EPO

2. Modèle monocompartmental ouvert

a) Constante et loi d'élimination

Injection d'une quantité S_0 de substance au temps t_0 dans un volume V_1 constant

C_0 : concentration de substance au temps t_0



On appelle **constante d'élimination** le taux de transfert k_{01} (aussi noté k_{el}) de la substance vers l'extérieur (extérieur de l'organisme ou 2^{ème} compartiment fermé)

Evolution dans le temps de la quantité de substance $S(t)$ sortante et de la concentration $C(t)$

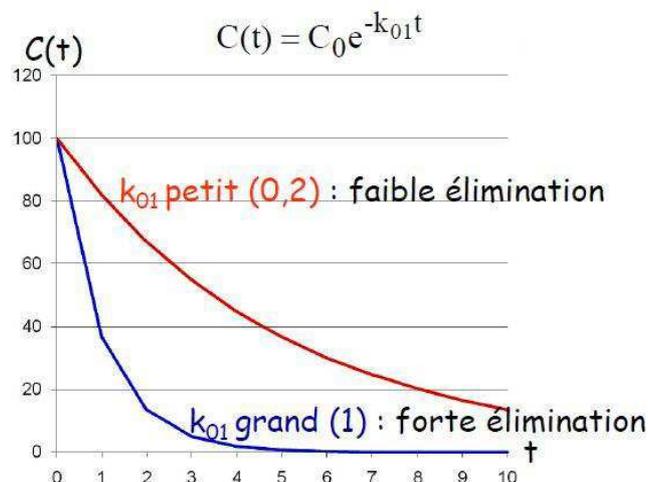
⇒ Loi exponentielles décroissantes

$$S(t) = S_0 e^{-k_{01} \cdot t} \quad \text{et} \quad C(t) = C_0 e^{-k_{01} \cdot t}$$

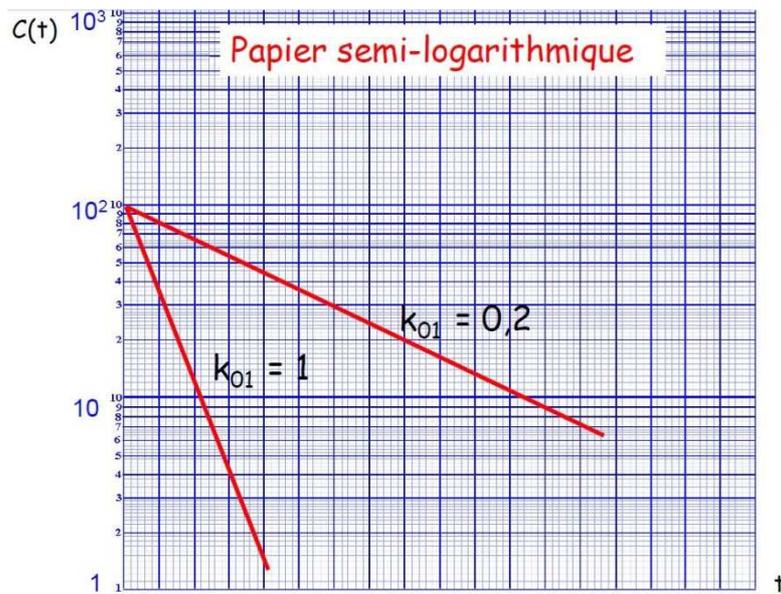
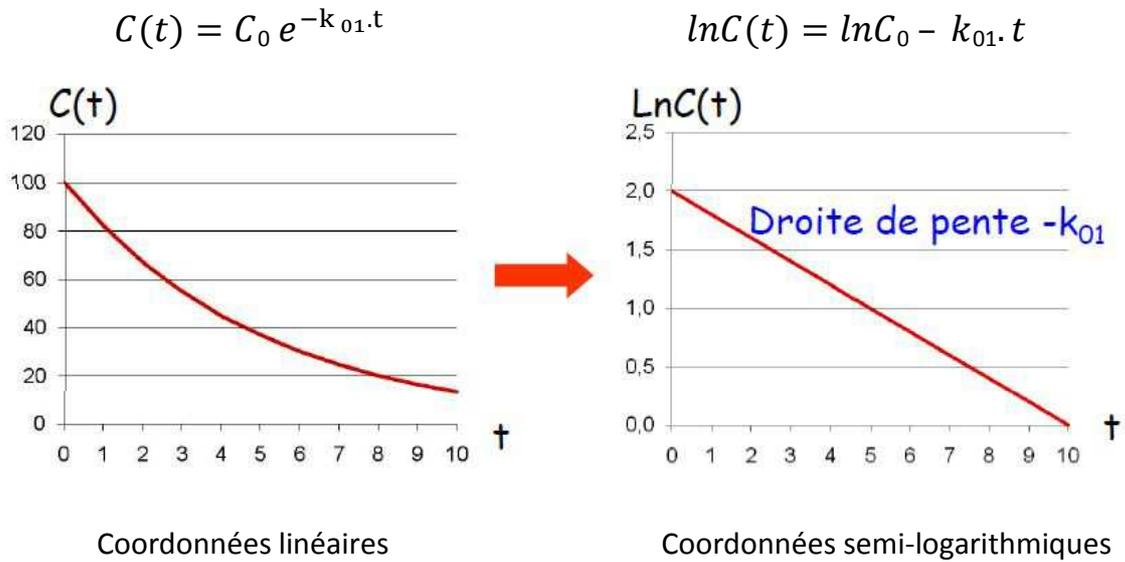
$$\text{si traceur radioactif : } A_1(t) = A_0 e^{-k_{01} \cdot t}$$

b) Courbe d'élimination

k_{01} caractérise la rapidité de la décroissance (s^{-1} , min^{-1} , h^{-1}) de la concentration



Représentation en coordonnées semi-logarithmiques



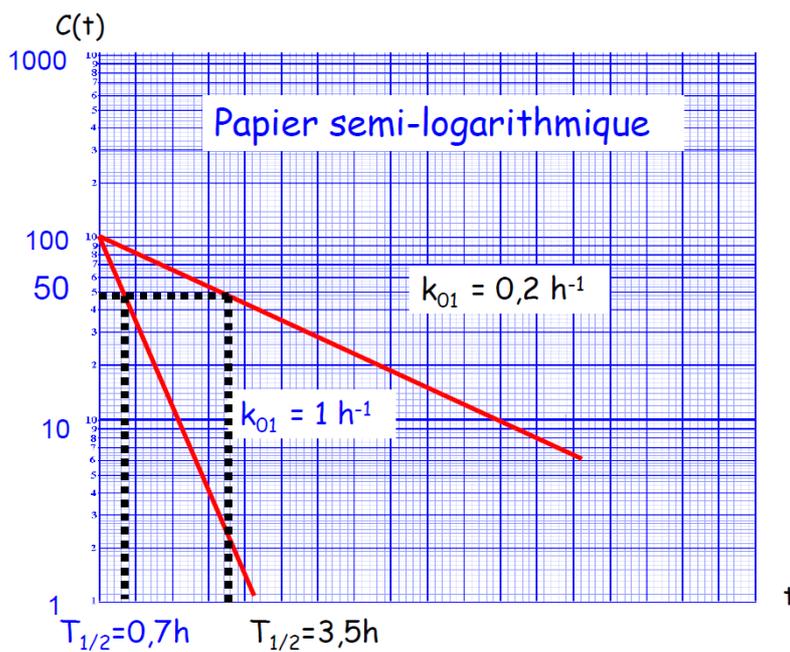
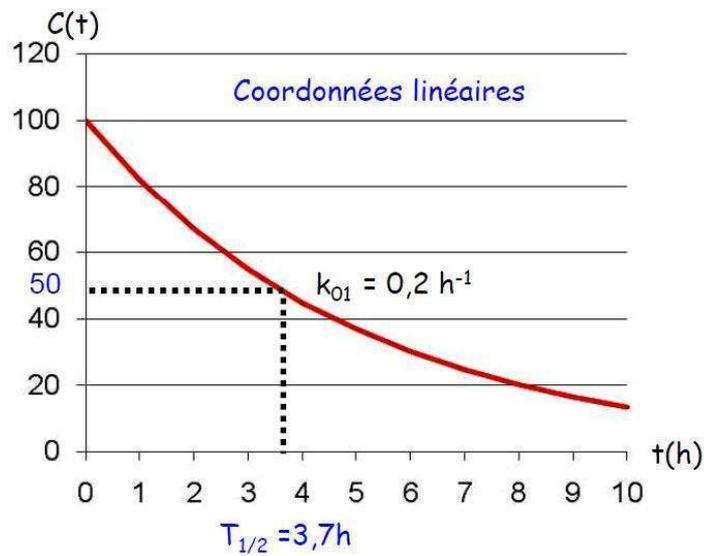
c) Demi-vie d'élimination (période biologique)

Demi-vie d'élimination $T_{1/2}$: temps au bout duquel la concentration à l'intérieur du compartiment aura diminué de moitié

Cas d'un modèle monocompartimental :
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{01}} \quad \text{et} \quad n \cdot T_{1/2} = \frac{C_0}{2^n}$$

Rapporté à un compartiment biologique, la demi-vie d'élimination est encore appelée période biologique.

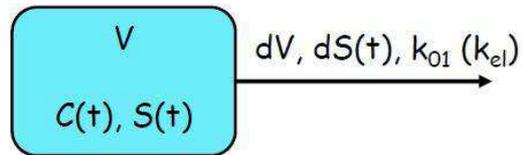
On considère que la substance est « totalement éliminée » (à 3% près) au bout d'un temps égal à 5 demi-vies.



d) Clairance (clearance)

On appelle clairance noté Cl le volume dV épuré de la substance S pendant le temps dt

$$Cl = -\frac{dV}{dt} = k_{el} \cdot V$$

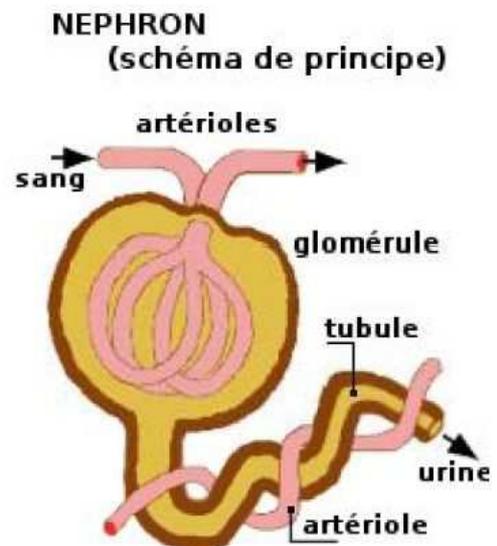
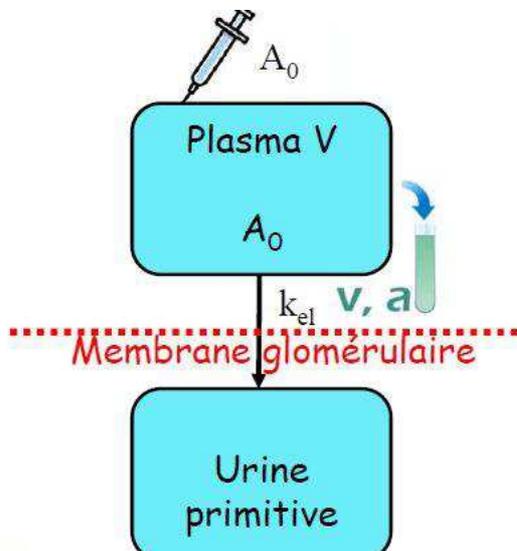


Clairance glomérulaire au ⁵¹Cr-EDTA

Injection plasmatique d'une activité A_0 de ⁵¹Cr-EDTA, totalement filtrée par le glomérule mais ni sécrétée ni réabsorbé par le tubule rénale.

Le modèle de filtration glomérulaire du ⁵¹Cr-EDTA peut être assimilé à un compartiment unique ouvert correspondant au plasma, la constante d'élimination k_{el} traduisant la filtration depuis le plasma vers l'urine primitive.

En l'absence de sécrétion et de réabsorption tubulaire, le compartiment urinaire est équivalent au milieu extérieur.



Estimation de la clairance en pratique, 5 étapes

Etape 1 : mesure de l'activité a_1 et a_2 d'un échantillon plasmatique de volume v à t_1 et t_2

⇒ Permet de tracer la droite de l'évolution dans le temps de $a(t)$ soit : $a(t) = a_0 e^{-k_{el} \cdot t}$

Etape 2 : estimation de k_{el}

$$k_{el} = \frac{\ln(a_1) - \ln(a_2)}{t_2 - t_1}$$

Etape 3 : estimation de l'activité a_0 extrapolée à t_0 (avant filtration du traceur radioactif)

$$a_0 = e^{\ln a_1 + k(t_1 - t_0)}$$

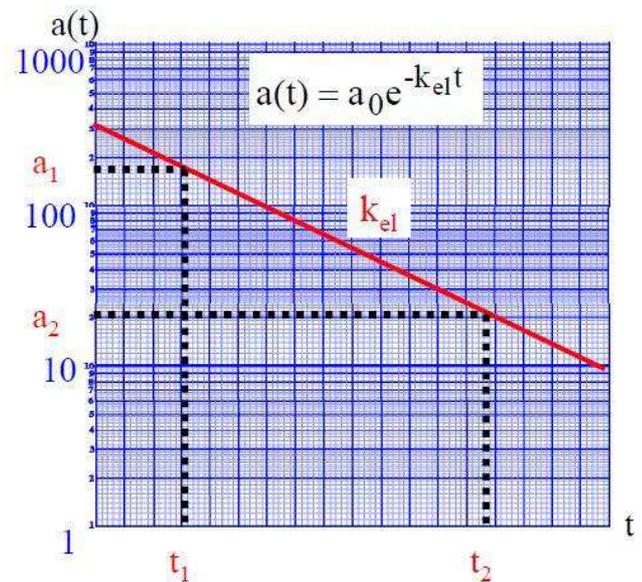
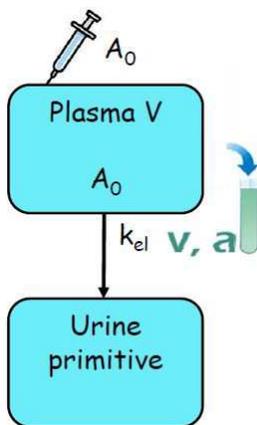
Etape 4 : estimation de V selon le principe de la dilution isotopique

$$V = v \cdot \frac{A_0}{a_0}$$

Etape 5 : calcul de la clairance glomérulaire

$$Cl = k_{el} \cdot V \quad (\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \text{ ou } \text{L} \cdot \text{min}^{-1})$$

Les valeurs normales sont entre 90 et 140 mL.min⁻¹



Exemple : patient en insuffisance glomérulaire

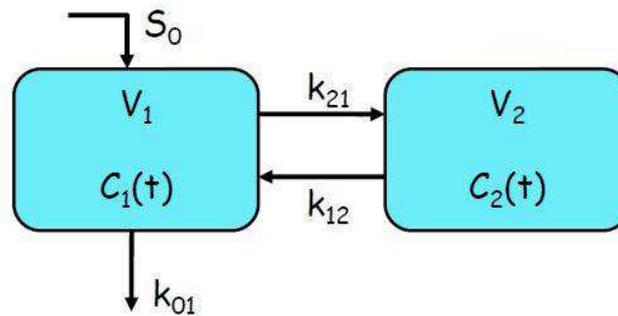
Echantillon (1 ml)	Cp/ml
A_0 injecté	$1,5 \cdot 10^8$
a_1 à 120 mn	11225
a_2 à 240 mn	5804

$$k = 0,055 \text{ min}^{-1}$$

$$V = 6,9 \text{ L}$$

$$Cl = 38 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$$

III. Modèles bicompartimentaux



1. Courbe de décroissance

k_{01} : élimination urinaire ou digestive

Injection instantanée et unique (S_0) d'une substance (ou d'un radiotracteur) dans un compartiment (1)

⇒ Cas le plus fréquent : injection IV dans le plasma = **compartiment non métabolisé**

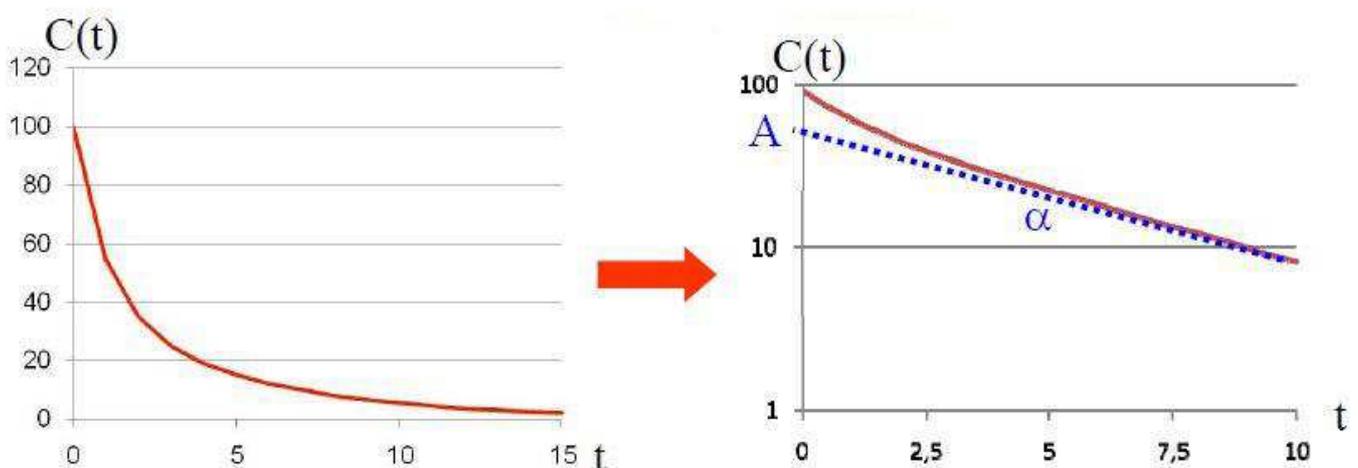
Compartiment (2) : **transport ± métabolisation réversible** de la substance (k_{21} et k_{12})

Mesure de l'évolution dans le temps de la concentration (activité) de la substance injectée dans le compartiment plasmatique par prélèvement sanguin (détection externe)

⇒ **Courbe de décroissance bi-exponentielle**

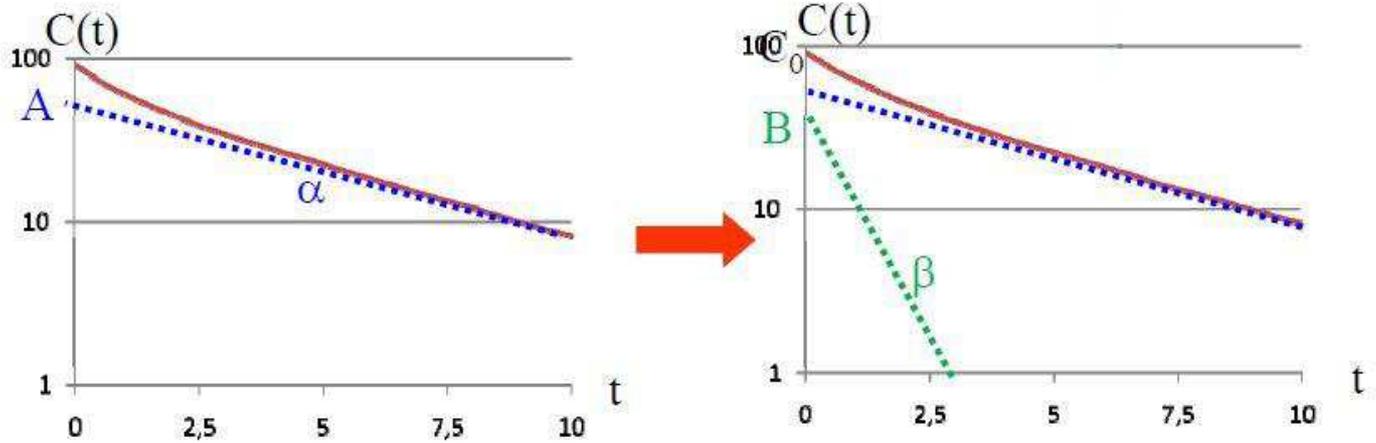
Décomposition en 2 exponentielles de pentes différentes :

- **1^{ère} exponentielle de faible pente α et d'ordonnée à l'origine A : $A \cdot e^{-\alpha \cdot t}$**

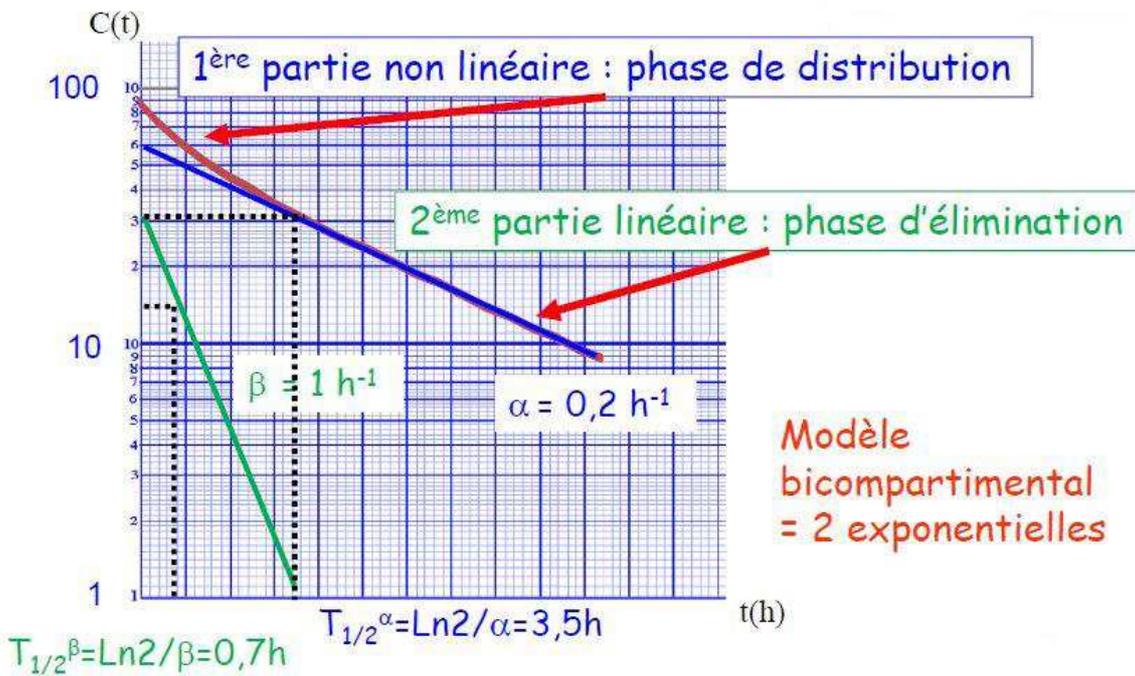


- 2^{ème} exponentielle de forte pente β et d'ordonnée à l'origine B :

$$B \cdot \exp(-\beta \cdot t) = C(t) - A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) \quad \text{avec} \quad A + B = C_0$$



Attention : α et β sont différents des k_{ij} et notamment de la constante d'élimination k_{01} (calcul différentiel complexe pour calculer k_{21} et k_{12})

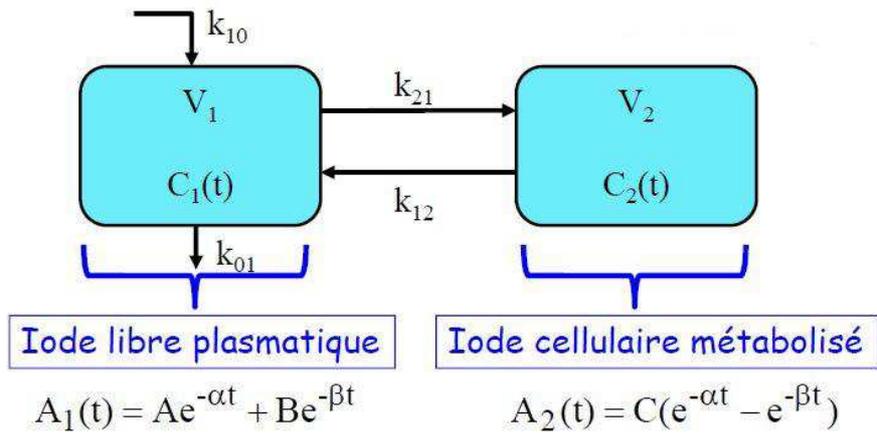


2. Cinétique dans le compartiment 2

Exemple de la fixation de l'iode radioactif dans la thyroïde (modèle simplifié)

Injection plasmatique d'une activité A_0 de ^{131}I métabolisée par la thyroïde (tétraiodothyronine (T4) et la triiodothyronine (T3))

^{131}I émetteur γ, β (Période $T_{\text{phys}} = 8\text{j}$)

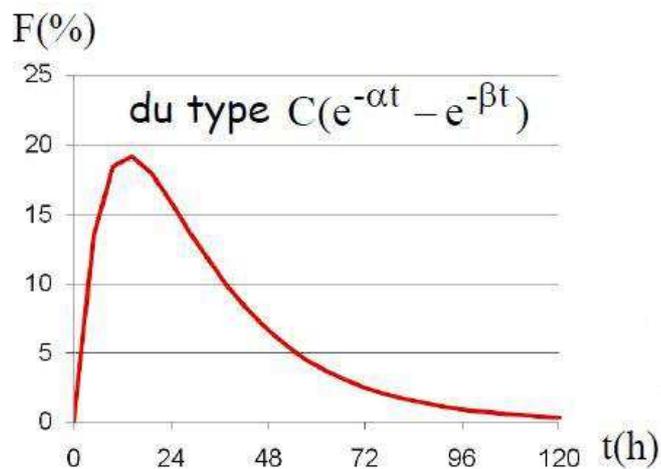


Taux de fixation par la thyroïde (%)

$$F(t) = 100 \frac{A_{th}(t)}{A_s(0)}$$

$A_{th}(t)$: activité dans l'aire thyroïdienne

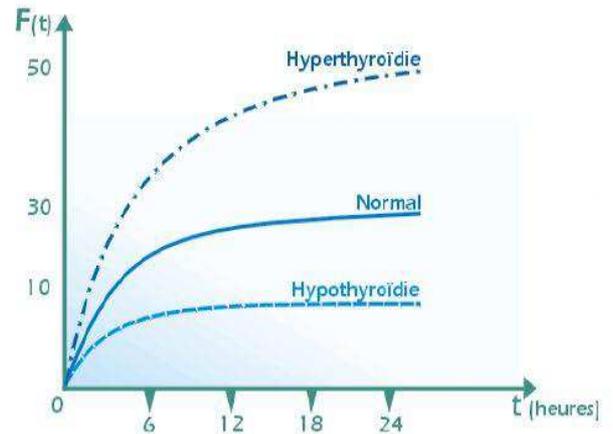
$A_s(0)$: activité mesurée dans la seringue



Courbe de fixation thyroïdienne

- Phase de captation initiale

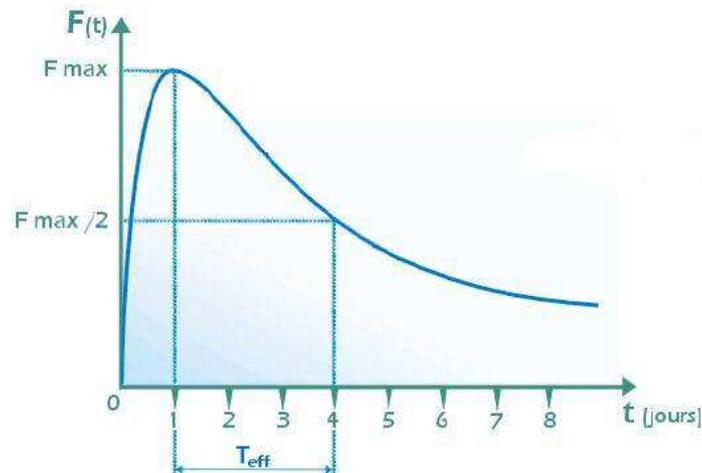
Constante de vitesse k_{21} prépondérante
Diagnostic des dysthyroïdies



- Phase d'élimination

La fixation de l'iode radioactif atteint son maximum vers la 24^{ème} heure

Il s'en suit une élimination biologique au cours de laquelle k_{12} devient prépondérant



T_{eff} : Période effective = temps pendant lequel le taux de fixation max est divisé par 2

Période effective dépend :

- ⇒ De la période physique T_{phys}
- ⇒ De la période biologique d'élimination T_{bio}

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{bio}}$$

- ⇒ Calcul de la période d'élimination T_{bio}
- ⇒ Calcul de la dose et surveillance des patients en radiothérapie à ^{131}I

Chapitre 6

Les potentiels bioélectriques

Objectif : «Etude des propriétés électriques des cellules»

- Caractéristiques des membranes cellulaires : lois des transports d'ions
- Potentiel électrique membranaire de repos
- Réponse à une activation des cellules excitables :
 - Cellules nerveuses
 - Cellules musculaires
 - Cellules myocardiques
- Membrane : sépare 2 milieux exo et endocellulaire avec des différences de :
 - Potentiel électrique
 - Concentration ionique

I. Potentiel de repos

1. Constatations expérimentales

a) Potentiel de membrane cellulaire au repos

Face interne négative et face externe positive telle que : $V_{repos} = V_i - V_e < 0$

Potentiel de repos de cellules non excitables : $- 8 \text{ mV}$ pour le GR

Potentiel de repos de cellules excitables : $- 50 \text{ à } - 90 \text{ mV}$ pour la cellule nerveuse
 $- 90 \text{ mV}$ pour la cellule myocardique

b) Inégalité de concentration des ions de part et d'autre de la membrane

Neurone	Interne (mmol ⁻¹)	Externe (mmol ⁻¹)
[K ⁺]	150	4,5
[Na ⁺]	12	140
[Cl ⁻]	7	140
[Ca ⁺⁺]	≈ 0	1,5

2. Interprétation : électrodiffusion des ions

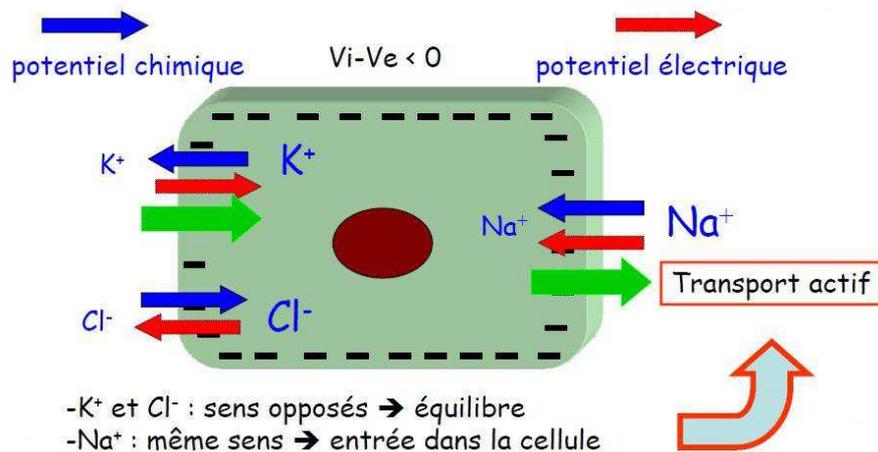
K^+ et Cl^- : flux de sens opposés

⇒ Equilibre des flux

Na^+ : flux de même sens

⇒ Entrée dans la cellule

⇒ Rôle des pompes à Na^+ / K^+



Facilité inégale des ions K^+ et Na^+ à traverser la membrane : **loi de Goldman**

$$V_{repos} = V_i - V_e = - \frac{RT}{F} \ln \frac{u_{Na} [Na]_i + r u_K [K]_i + u_{Cl} [Cl^-]_e}{u_{Na} [Na]_e + r u_K [K]_e + u_{Cl} [Cl^-]_i}$$

$$r_{Na/K} = 3/2$$

Repos : $u_K \approx 50 u_{Na}$

Cl^- : transfert passif

⇒ Relation de Donnan et loi de Nernst

$$V_{repos} = V_i - V_e = - \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_i}{[K]_e} < 0$$

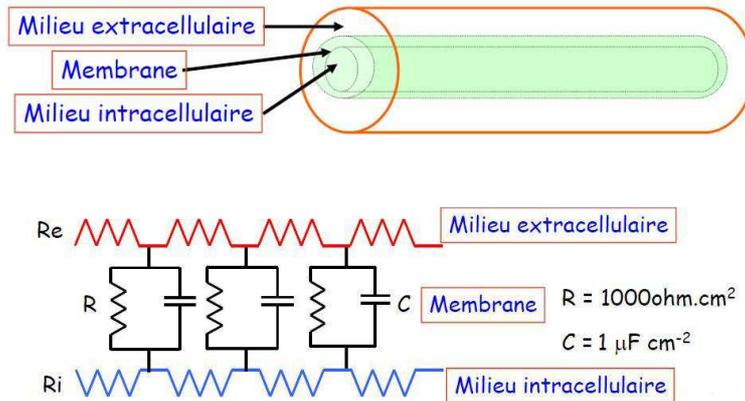
Attention : ce n'est pas la loi de Nernst mais la loi de Goldman simplifiée

⇒ De ce fait, le potentiel de repos est proche du potentiel d'équilibre du K^+

II. Conductivité de la membrane cellulaire au repos

1. Caractéristiques électriques de la membrane

a) Modèle électrique de la fibre nerveuse



Milieus intra et extracellulaires assimilés à des résistances en série

Membrane assimilée à un ensemble de circuit RC

- ⇒ Double couche lipidique : condensateur
- ⇒ Canaux ioniques : résistances
- ⇒ Pompes Na^+ / K^+ : générateur de courant

Au repos : $R = 1000 \text{ ohm.cm}^2$
 $C = 1 \mu\text{F.cm}^{-2}$

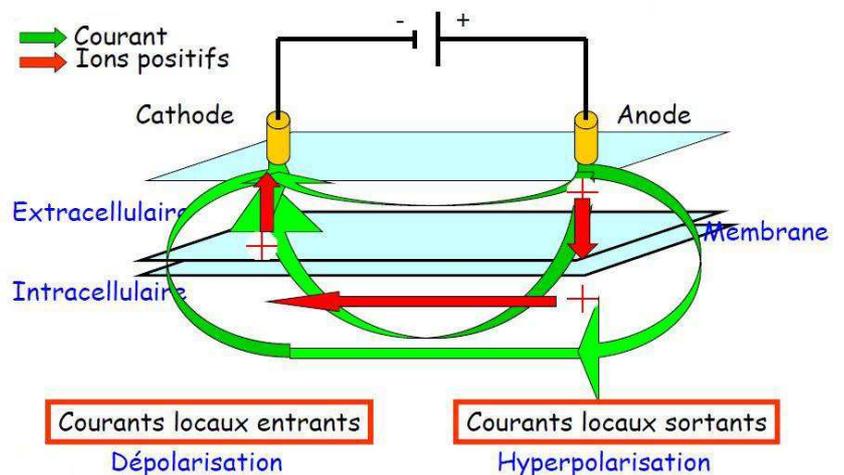
L'ouverture des canaux ioniques lors du potentiel d'action sera associée à une diminution marquée des résistances membranaires.

b) Electrotonus de la fibre nerveuse : électrotonus physique

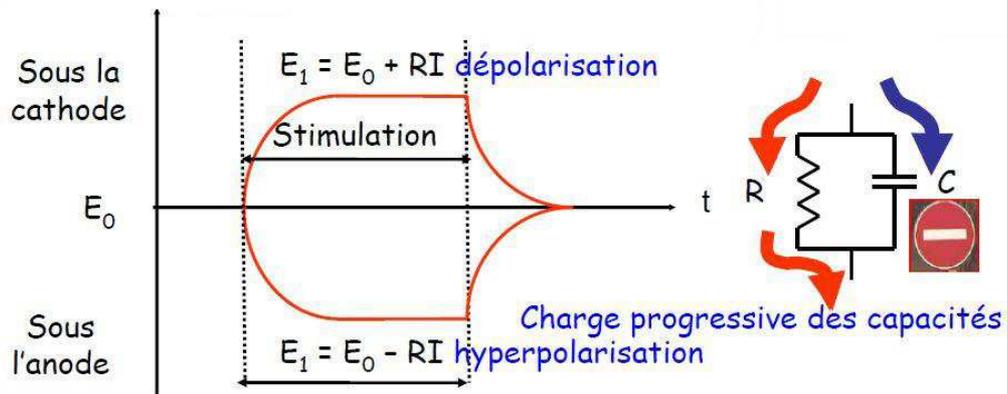
Constitution de lignes de courant dans les 3 milieux conducteurs : **courants locaux**

- ⇒ Modification du potentiel de membrane liée à la migration des ions

Electrotonus = modifications de polarité



2. Effets d'un courant électrique infraliminaire sur le potentiel membranaire



Courant infraliminaire : courant incapable d'engendrer un potentiel d'action

⇒ **Dépolarisation et hyperpolarisation : loi exponentielle**

$$\Delta E = RI \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{RC}}\right)$$

RC : constante de temps du circuit

Lorsque t est grand par rapport à RC : $\Delta E = RI$

⇒ Les capacités sont totalement chargées

Arrêt de la stimulation : décharge progressive des capacités

III. Le potentiel d'action

1. Définition

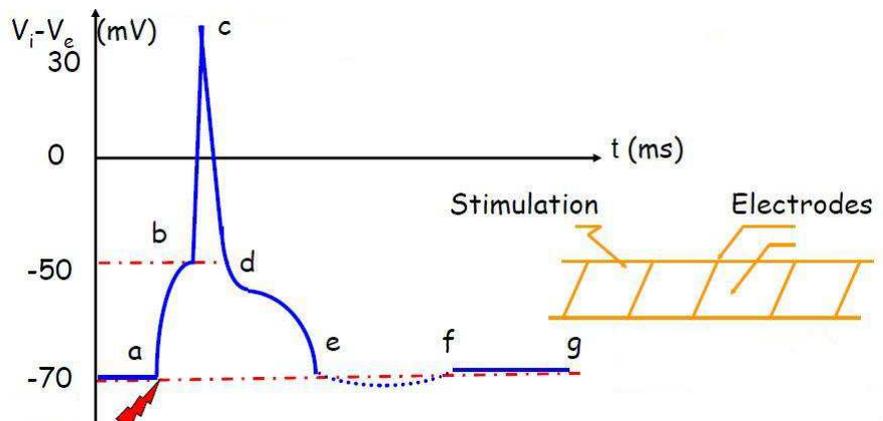
«Ensemble des modifications que subit le potentiel membranaire de repos, suite à une excitation supraliminale, c'est-à-dire suffisante pour engendrer un potentiel de pointe»

Dépolarisation rapide avec inversion de la polarité de la membrane telle que : $V_i - V_e > 0$

2. Description

a) Fibres nerveuses

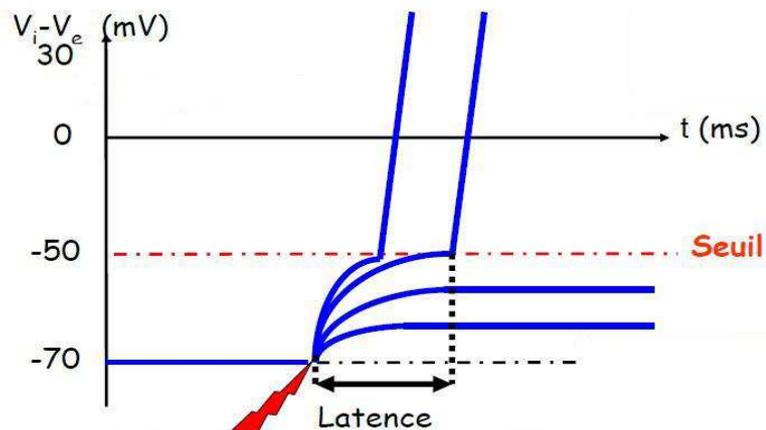
Durée du PA \approx 50 ms



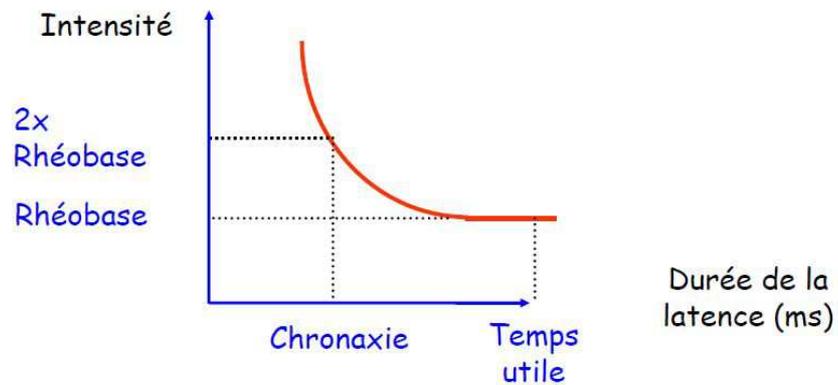
Le pré-potentiel (segment ab)

La dépolarisation débute par une phase progressive exponentielle jusqu'à une valeur critique correspondant à une variation de potentielle ΔE d'environ 15 mV

$$\Delta E = RI \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{RC}}\right)$$



- **Temps de latence** : temps entre le début de la stimulation et le potentiel de pointe
- **Rhéobase** : intensité la plus faible de l'échelon de courant permettant d'atteindre le seuil critique
- **Temps utile** : temps d'application d'une stimulation d'intensité égale la rhéobase
- **Chronaxie** : durée de la latence entre l'application de l'échelon de courant et l'apparition du potentiel de pointe pour un échelon double de la rhéobase



Le potentiel de pointe (segment bcd)

Durée très brève : 0,5 à 1 ms

Inversion du potentiel de membrane : face interne de la membrane positive

⇒ **Loi du tout ou rien** : amplitude de la pointe d'emblée maximale et indépendante du stimulus

Repolarisation lente et période supranormale (segment def)

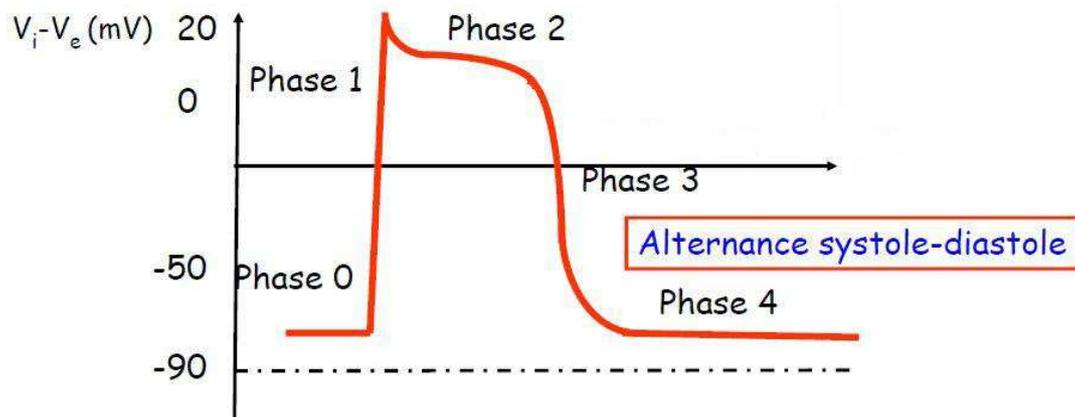
Retour à la valeur stable de potentiel (segment fg)

Conséquences : périodes d'excitabilité différentes

⇒ **Période réfractaire absolue** : temps pendant lequel la cellule est totalement inexcitable

⇒ **Période réfractaire relative** : temps pendant lequel la cellule est excitable avec une intensité supérieure à celle du seuil critique

b) Cellules myocardiques



Durée totale de l'ordre de la seconde, conditionnée par la fréquence cardiaque

- *Phase 0* : dépolarisation rapide et brutale
- *Phase 1* : repolarisation rapide et période réfractaire absolue
- *Phase 2* : plateau et période réfractaire absolue (suite)
- *Phase 3* : repolarisation rapide = période réfractaire relative
- *Phase 4* : post-potentiel

3. Interprétation

Protéines-canaux voltage dépendant : transport sélectif des ions (Na^+ et K^+) à travers la membrane par modification de la conformation 3D des protéines

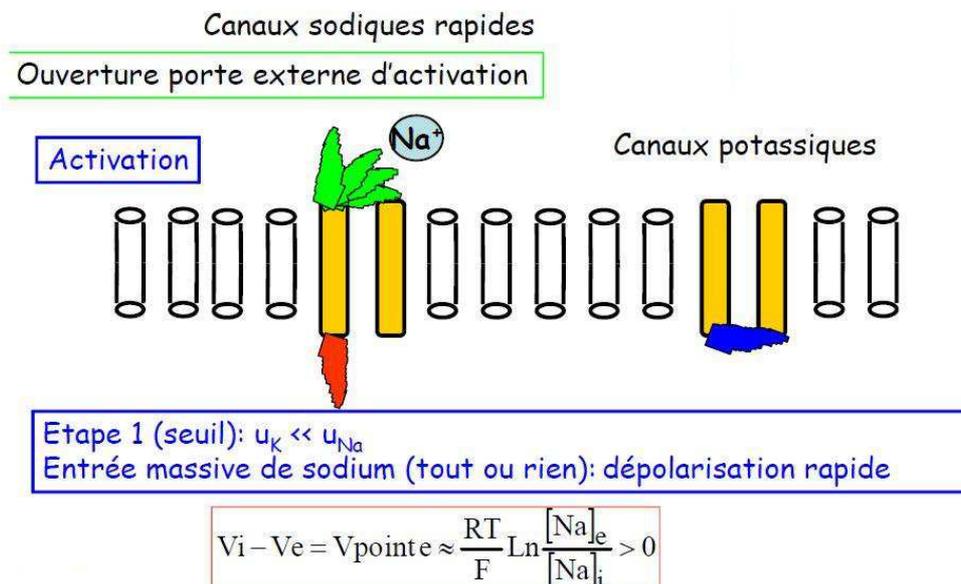
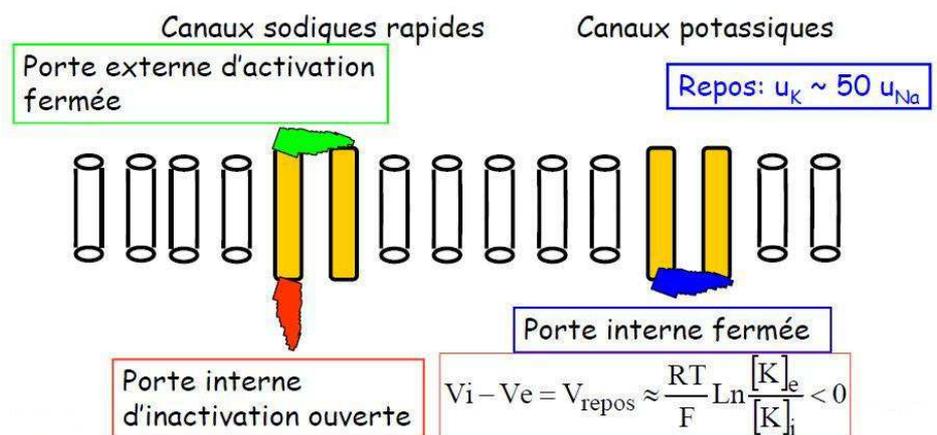
La probabilité pour qu'un canal soit ouvert dépend directement de la valeur du potentiel membranaire

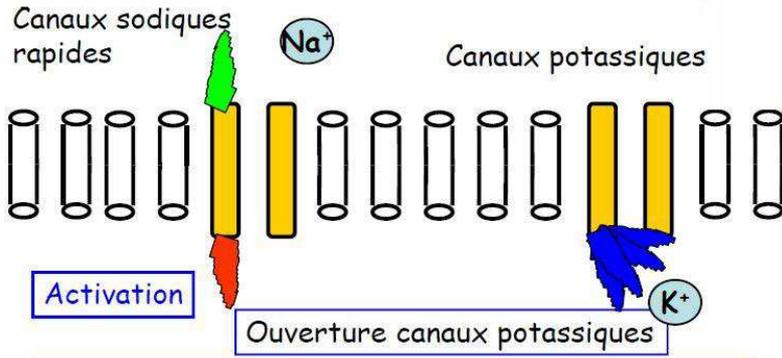
Canaux sodiques

- Rapides : interviennent dans la dépolarisation des fibres nerveuses
- Lents : interviennent dans la dépolarisation des fibres musculaires

a) Fibres nerveuses

Variations de perméabilité de la membrane pour le Na^+ et le K^+
 Potentiel d'action varie entre les potentiels d'équilibre du Na^+ et du K^+





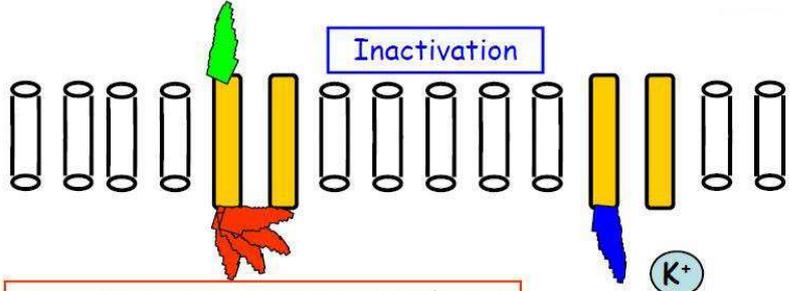
Activation

Ouverture canaux potassiques

Etape 2: entrée de sodium et sortie de potassium
Début de la repolarisation

$$V_i - V_e = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e u_{K^+} + [Na^+]_e u_{Na}}{[K^+]_i u_{K^+} + [Na^+]_i u_{Na}}$$

Canaux sodiques rapides Canaux potassiques



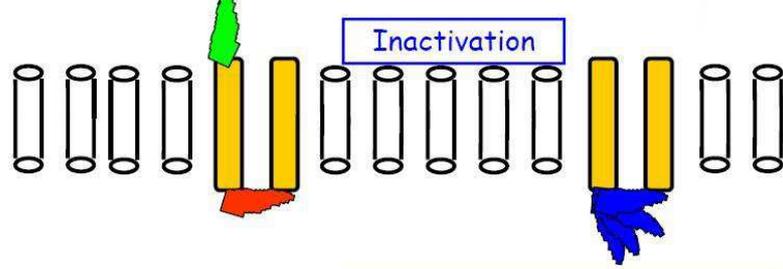
Inactivation

Fermeture canaux internes sodiques

Etape 3: persistance sortie de potassium
poursuite de la repolarisation:
hyperpolarisation

$$V_i - V_e = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$$

Canaux sodiques rapides Canaux potassiques



Inactivation

Fermeture canaux potassiques

Etape 4: mise en jeu des pompes Na+/K+
Retour au potentiel repos avec dépense d'énergie

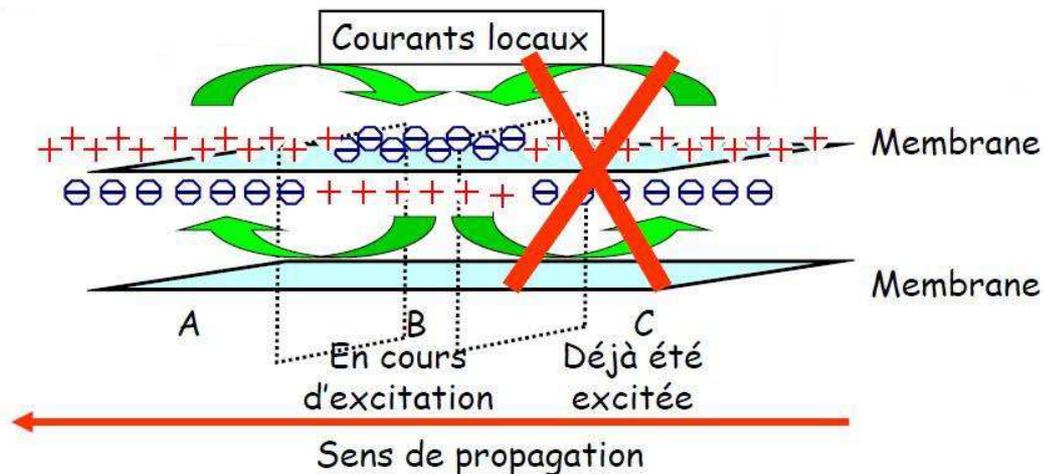
$$V_i - V_e = V_{\text{repos}} \approx \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} < 0$$

b) Cellules myocardiques

Même mécanismes pour les canaux K^+
Ouverture des canaux Ca^{++} et Na^+ lents

4. Propagation du potentiel d'action

a) Cas d'une fibre non myélinisée



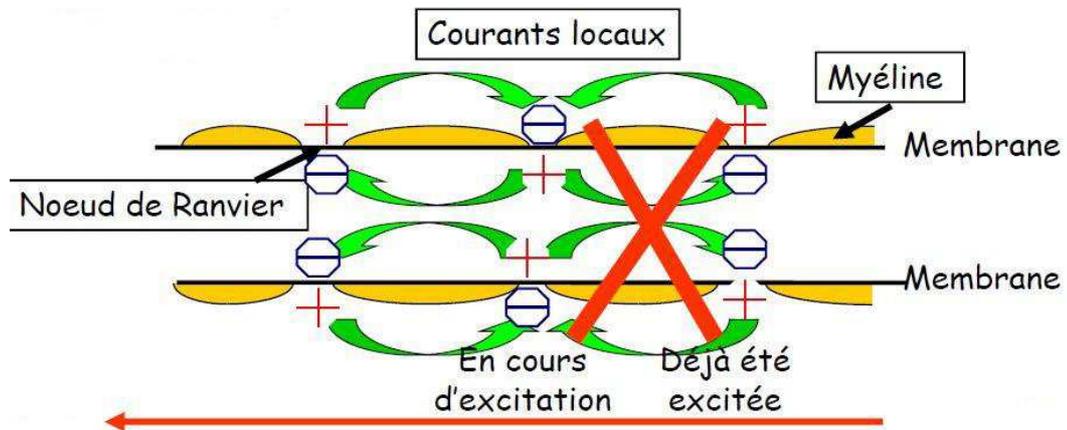
Stimulation supraliminaire : apparition de courants locaux (lignes de courants reliant les zones de potentiel positif aux zones de potentiel négatif)

⇒ Propagation de l'influx dans un seul sens (période réfractaire)

Latence d'apparition de potentiel de pointe plus courte si intensité des courants locaux élevée.

Le diamètre de la fibre influence directement les résistances intracellulaires, lesquelles augmentent lorsque le diamètre diminue de telle sorte que les petites fibres conduisent moins vite l'influx que les grandes.

b) Cas d'une fibre myélinisée



Propagation du PA « saltatoire »

Vitesse de propagation plus rapide > 10 m/s

Distance entre deux nœuds de Ranvier optimale

⇒ Intensité des courants locaux *proche de la rhéobase*

Avantages :

- ⇒ Gain de temps à diamètre égal
- ⇒ Gain de matière à vitesse égale
- ⇒ Gain d'énergie : échanges ioniques limités aux nœuds

5. Enregistrement de la propagation du potentiel d'action

$$l = c \cdot \theta$$

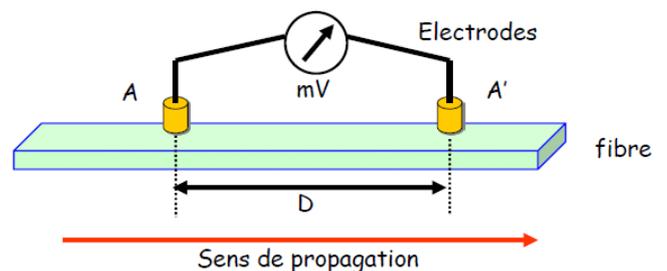
l : longueur de fibre occupée à un instant t par dépolarisation

c : célérité de l'influx

θ : durée du potentiel d'action

Le potentiel d'action a la même forme en tout point de la fibre : si $V_A = V(t)$ alors $V_{A'} = V(t-D/c)$ (déphasage)

On enregistre : $V_{A'} - V_A = V(t-D/c) - V(t)$



a) Cas des fibres nerveuses