

POTENTIEL ELECTRIQUE ET COURANTS OSMOTIQUES

On se place à moyenne échelle dans l'organisme. Les mécanismes de transports cellulaires sont autant conditionnés par des potentiels chimiques que électriques.

I. Ions et courant osmotiques

❖ Rappels :

- ✓ Le **potentiel chimique** d'une molécule est proportionnel à sa **concentration** et à son **coefficient de diffusion**.
- ✓ Le **potentiel électrique** d'une molécule chargée est proportionnel à sa **charge**, à sa **mobilité** et à l'**intensité du champ électrique**.
- ✓ On considère que le champ électrique est homogène dans la membrane plasmique, **les ions se dirigent vers le côté de charge opposée**.

A) Courants électriques et osmotiques

On considère la membrane plasmique des cellules avec ses protéines transmembranaires comme un **dipôle électrique**. En la mettant en contact avec les structures alentours on peut **caractériser ses propriétés électriques** grâce à un **galvanomètre** (ampèremètre très précis qui peut étudier des courants électriques très faibles).

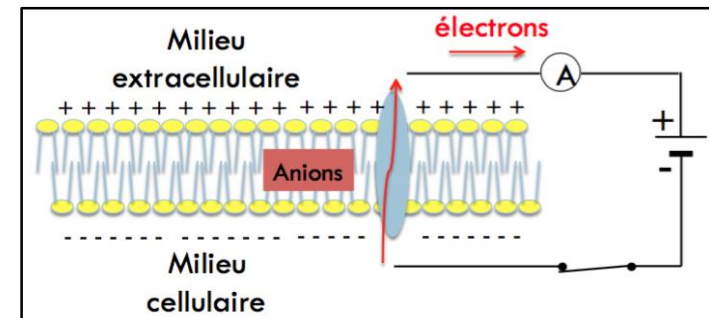
• Globalement :

- ⇒ Charges **négatives** à l'**intérieur** de la cellule
- ⇒ Charges **positives** à l'**extérieur** de la cellule

Lorsqu'on applique un courant électrique, on observe une circulation des espèces chargées (cations et anions) à travers les protéines transmembranaires suivant leur potentiel électrique (vers le milieu de charge opposée).

On va caractériser les propriétés conductrices de la membrane plasmique.

Remarque : On va parler de montages électriques car les ions en solution sont comparables à des électrons dans un métal conducteur l'électricité. Dans les deux cas, on mesure un potentiel électrique (= **quantité d'ions/d'électrons en un point du circuit électrique**)



Dans les deux cas on peut utiliser la **Loi d'Ohm** :

$$\frac{\text{Intensité}}{\text{Potentiel électrique}} = \text{Conductance}$$

Intensité : quantité de charges qui passe en 1 point par unité de temps
(en ampères => mesure galvanomètre ++)

Potentiel électrique : quantité de charges en un point du circuit

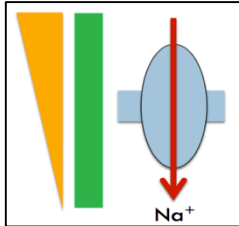
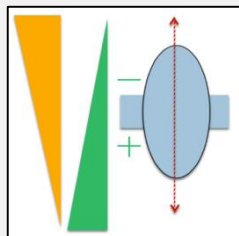
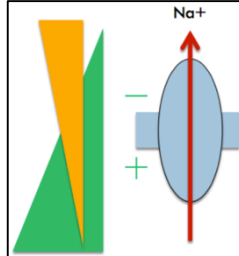
Conductance : manière selon laquelle les protéines transmembranaires laissent passer le courant (facilité de mobiliser une charge)

B) La relation de Nerst

- ❖ Le potentiel chimique équilibre le potentiel électrique d'une osmole électriquement chargée en solution

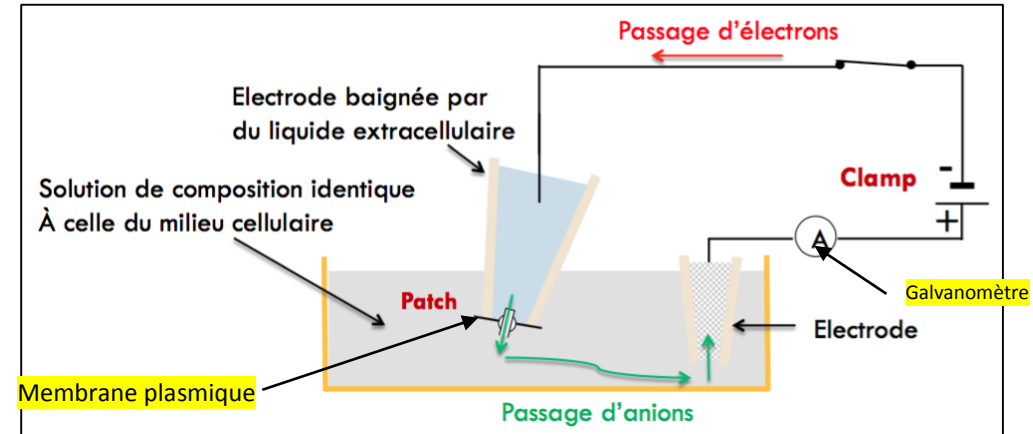
$$\text{POTENTIEL CHIMIQUE} + \text{POTENTIEL ELECTRIQUE} = 0$$

Les osmoles électriquement chargées vont donc se répartir de part et d'autre d'une membrane selon leur différence de potentiel chimique et leur différence de potentiel électrique.

<ul style="list-style-type: none"> Pas de différence de potentiel électrique => l'osmole chargée diffuse <u>uniquement</u> selon son potentiel chimique. 	
<ul style="list-style-type: none"> Potentiel chimique = potentiel électrique. L'osmole chargée diffuse selon ses deux potentiels. Vu qu'ils sont égaux, autant de passage de chaque côté de la membrane. 	
<ul style="list-style-type: none"> Potentiel électrique devient supérieur au potentiel chimique. Le Na+ inverse son sens de passage à travers la membrane. 	

II. Conductance membranaire

A) Patch clamp



- Patch** : on fixe un fragment de membrane plasmique avec sa protéine transmembranaire à l'extrémité d'une pipette en verre.
- Clamp** : il s'agit de la mise sous tension du circuit électrique car on définit la différence de potentiel électrique que l'on veut appliquer (voltage).
- On peut calculer la conductance de la protéine transmembranaire car on a fixé le potentiel électrique et on mesure l'intensité du courant (Cf Loi Ohm).
- Ce qui nous intéresse c'est de calculer cette conductance dans différentes situations pour connaître les propriétés de la membrane plasmique.

Mesurée avec un ampèremètre

$$\frac{\text{Intensité}}{\text{Voltage}} = \text{Conductance}$$

Clampé

Calculée

Intérêt : Les protéines transmembranaires permettent la diffusion des osmoles chargées (ou non). Si on calcule une conductance faible en présence d'un fort clamping (fort voltage) cela révèle soit : **l'absence de protéines transmembranaires** ou **la conformation fermée des protéines transmembranaires**.

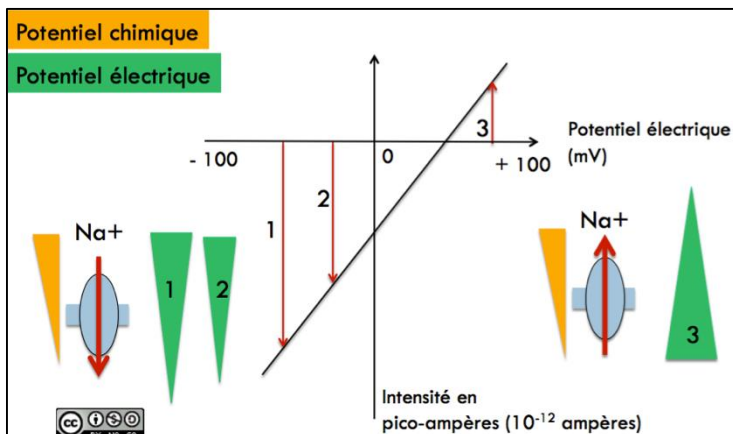
Remarque : Quand on augmente le voltage (qté de charges en 1 point) au augmente aussi au final l'intensité (qté de charges qui passe en 1 point par unité de temps) du courant ce qui explique qu'on devrait avoir une augmentation de la conduction du canal selon la loi d'Ohm.

- **Le patch-clamp révèle les propriétés physiques des protéines transmembranaires en conformation ouverte !**

B) Exemple du canal sodique épithélial

- ❖ **C'est une protéine transmembranaire qui permet la diffusion facilitée du sodium présent ++ au niveau du rein et du poulmon.**

Relation Intensité/Voltage :

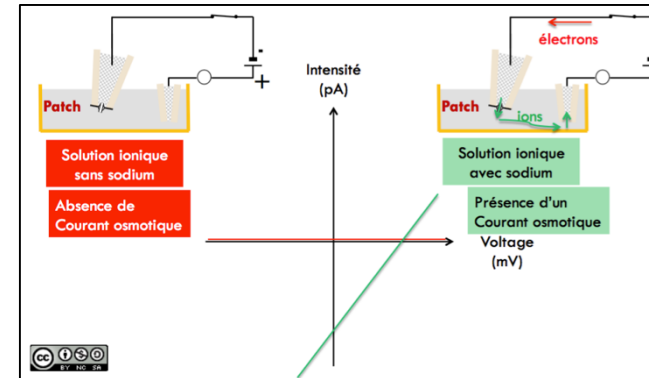


- 1) On applique un potentiel électrique important dans le même sens que le potentiel chimique
- 2) On applique un potentiel électrique un peu moins important ce qui explique la diminution de l'intensité du courant

- 3) Ici on applique un potentiel électrique important mais **dans le sens inverse du potentiel chimique**. On a donc une faible intensité du courant mais qui cette fois-ci a changé de sens.

Remarque : la relation intensité/voltage n'est pas forcément linéaire

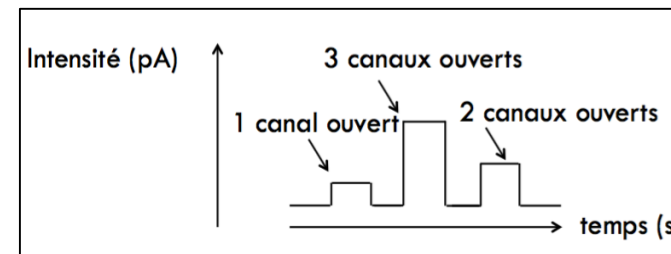
Sélectivité/Spécificité Ionique :



Si on met un autre ion que le sodium, on observe aucune variation de la relation intensité/voltage quelque soit le clamping.

Un canal a donc une **spécificité ionique**

Autres propriétés :



- On peut mesurer au cours du temps **l'intensité avec un potentiel clampé** et on enregistre les **temps d'ouverture et fermeture**. On peut alors connaître :
- => **La durée d'ouverture du canal**
 - => **La probabilité d'ouverture du canal** (temps d'ouverture/temps d'enregistrement)
 - => **La conductance du canal** (car on la calcule grâce à la loi d'Ohm)

On accède ainsi à la carte d'identité du canal (+++) :

	Relation intensité-voltage	Sélectivité ionique	Conductance pour le sodium	Durée d'ouverture	Probabilité d'ouverture
Canal sodique épithélial	linéaire	Sodium (lithium)	4 à 5 pS	1 seconde	0,5

C) Applications en médecine

On a développé des médicaments qui agissent sur les différents canaux (Ex : un inhibiteur pharmacologique du canal sodique épithélial = le diurétique *Amiloride*, qui est utilisé en traitement des oedèmes/ épanchements)

On comprend mieux la régulation de la pression artérielle (Ex : mutation du canal sodique entraîne des hyper ou hypotensions artérielles sévères)

Autres canaux :

- ✓ **Canaux cationiques non sélectifs : capteurs de pression mécaniques.**
 - Régulation pression artérielle
 - Proprioception = perception de la position des membres
 - Sens du toucher
- ✓ **Canaux cationiques non sélectifs : capteurs de température.**
 - Régulation de la température et réaction d'évitement (chaleur ou froid)
- ✓ **Canaux sodiques et potassiques : déterminants du rythme cardiaque**
 - Les médicaments anti-arythmiques ont pour cible ces canaux

III. Potentiel électrique transmembranaire

Remarque : Les transferts de charges ne mettent pas en danger l'électroneutralité des fluides biologiques et de la membrane plasmique.

A) Electroneutralité des liquides biologiques

	Côté interne de la membrane chargé -	Côté externe de la membrane chargé +
Na ⁺	10 mmol/L	144 mmol/L
K ⁺	160 mmol/L	4 mmol/L
Cl ⁻	6 mmol/L	114 mmol/L
Cations	212 meq/L	153 meq/L
Anions	212 meq/L	153 meq/L
Bilan de charges	nul	nul

- Dans les liquides biologiques le bilan des charges est nul (autant de cations que d'anions) et les 2 milieux sont considérés électriquement neutres. Pourtant, il existe une polarisation de la membrane plasmique chargée négativement côté cellulaire et positivement côté extracellulaire. Pourquoi ?
- En fait, si on sépare deux milieux biologiques par une membrane, pour **créer une différence de potentiel de 100 mV**, il suffit **qu'un ion sur 10⁵ soit réparti de manière asymétrique** sans avoir d'impact sur l'équilibre osmotique de la cellule.
- **Donc, les potentiels électriques des cellules sont liés à des transferts de charge quantitativement négligeables mais qualitativement importants.**

B) Lien entre asymétrie de composition ionique et potentiel électrique membranaire

On va utiliser la relation de Nerst qu'on va appliquer aux concentrations des ions pour pouvoir **calculer le potentiel membranaire** en connaissant les concentrations en ion de chaque côté de la membrane plasmique :

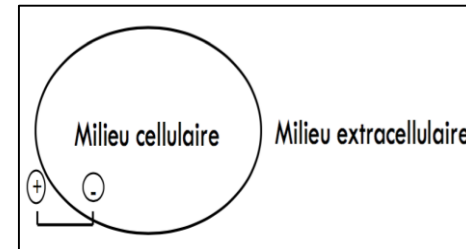
$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre} = -\frac{RT}{zF} \ln \left[\frac{\text{cation}_{\text{intracellulaire}}}{\text{cation}_{\text{extracellulaire}}} \right]$$
$$\text{à } 37^\circ\text{C} = -60 \text{ mV} \log \left[\frac{\text{cation}_{\text{intracellulaire}}}{\text{cation}_{\text{extracellulaire}}} \right]$$

- On va avoir deux cas de figure dans l'utilisation de cette équation :
 - ✓ **Potentiel calculé = potentiel mesuré pour un ion** : cet ion diffuse à travers la membrane librement (autant de passage dans les deux sens). Il est à l'équilibre.
 - ✓ **Potentiel calculé \neq potentiel mesuré pour un ion** : le canal ionique est peu perméable à l'ion ou peu ouvert.

Lorsqu'un canal est ouvert, le potentiel mesuré tend vers le potentiel calculé (d'équilibre) de l'ion correspondant.

- **Ion chlore** : le potentiel électrique calculé est quasiment égal au potentiel membranaire mesuré avec les électrodes => **le Cl⁻ est à l'équilibre de chaque côté de la membrane donc les canaux sont perméables au chlore et ouverts.**
- **Ion potassium** : le potentiel électrique calculé est proche du potentiel membranaire mais moins que le chlore => **relativement ouverts et perméables.**
- **Ion sodium** : le potentiel électrique calculé pour le sodium est très éloigné du potentiel calculé => **les canaux sodiques sont beaucoup moins ouverts que les canaux potassiques.**

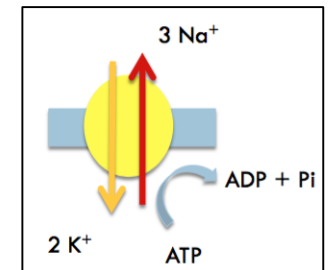
C) Origine du potentiel électrique transmembranaire



Le potentiel électrique transmembranaire mesuré au repos = - 80 mV

Rôle du couplage de la pompe à sodium

- La pompe à sodium (**Na/K/ATPase**) c'est une molécule qui consomme de l'ATP et qui permet un transfert des ions potassium et sodium et part et d'autre de la membrane plasmique.
- Elle possède un couplage **2K⁺/3Na⁺** (pour 3 Na⁺ qui sortent on fait rentrer 2 K⁺)
- L'asymétrie de répartition des cations est assurée par cette pompe
- Cependant, **les deux côtés de la membrane sont électroneutres car la répartition du Cl⁻ qui diffuse librement équilibre les charges.**

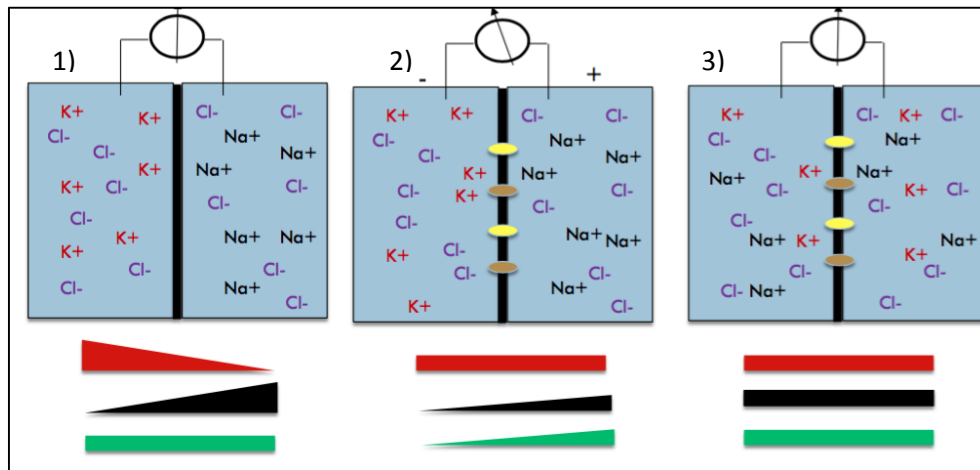


La pompe et sa stœchiométrie 3/2 crée une asymétrie mais ne permet pas d'expliquer à elle seule la différence de potentiel membranaire

Rôle de la différence de perméabilité des canaux ioniques

On a vu précédemment qu'il existe une différence de perméabilité des canaux aux différents ions. Cela va participer à la création du potentiel membranaire. On va tenter d'expliquer pourquoi.

Le canal sodique possède une perméabilité moins importante que le canal potassique.



- 1) Au départ on a un potentiel chimique du sodium de la droite vers la gauche, un potentiel chimique du potassium de la gauche vers la droite. **Le potentiel électrique est nul car les ions chlore viennent équilibrer les charges.**
- 2) Ouverture des canaux ioniques : Le potassium diffuse plus rapidement pour venir équilibrer ses concentrations de chaque côté de la membrane contrairement au sodium qui diffuse **MOINS RAPIDEMENT** il possède une perméabilité inférieure. Cela a pour conséquence de créer un potentiel électrique non nul du fait de l'asymétrie de répartition des charges.
- 3) Le sodium fini de diffuser selon son potentiel chimique => **on revient à un potentiel membranaire nul.**

C'est à l'étape 2 que va intervenir notre pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$: elle va permettre de maintenir cette asymétrie de répartition de chaque côté de la membrane plasmique.

La différence de perméabilité entre les canaux sodiques et potassiques explique la différence de potentiel au repos MAIS c'est la pompe à sodium qui maintient ce potentiel en maintenant l'asymétrie.

Conséquences importantes

- 1) Le potentiel électrique de la membrane plasmique au repos dépend beaucoup du potassium extracellulaire => **Toute variation de Kaliémie (concentration en potassium dans le sang) sera accompagnée d'une variation du potentiel membranaire.**

$$-96 \text{ mV} \Rightarrow -60 \log \frac{[\text{K}^+]_{\text{intracellulaire}}}{[\text{K}^+]_{\text{extracellulaire}}} \approx -60 \log \frac{160}{4}$$

- **[K⁺] extracellulaire diminue** de 1mmol/L => Potentiel électrique +8mV, hyperpolarisation (en valeur absolue) **-104 mV au final**
 - **[K⁺] extracellulaire augmente** de 1 mmol/L => Potentiel électrique -6mV, dépolarisation (en valeur absolue) **-90 mV au final**
 - Cela peut avoir des conséquences graves sur les cellules excitables comme celles du cœur et donc provoquer des troubles du rythme.
- 2) La membrane plasmique au repos est très peu perméable au sodium ce qui explique que le sodium **exerce une tonicité sur la membrane plasmique** donc que des variations de natrémie entraînent des transferts d'eau entre le milieu cellulaire et le milieu extracellulaire.

HYPERNATREMIE : déshydratation cellulaire

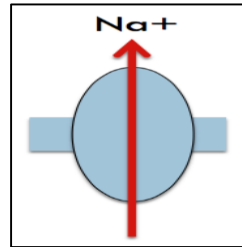
HYPONATREMIE : hyperhydratation cellulaire

Remarque : Le sodium est la seule osmole efficace responsable des transferts d'eau dans le corps. Une osmole efficace est définie comme ne pouvant pas traverser la membrane. En faite ici, malgré la faible diffusion du sodium, on le considère comme une osmole efficace car la pompe à sodium ($\text{Na}/\text{K}/\text{ATPase}$) régule sa répartition et le fait se conduire globalement comme une osmole qui ne traverse pas la membrane.

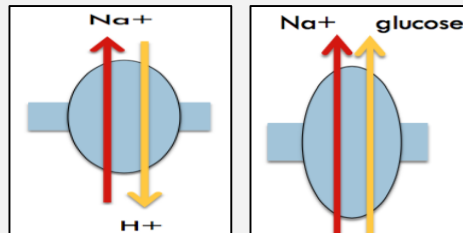
IV. Les transporteurs moléculaires

A) Les différentes sortes de transporteurs

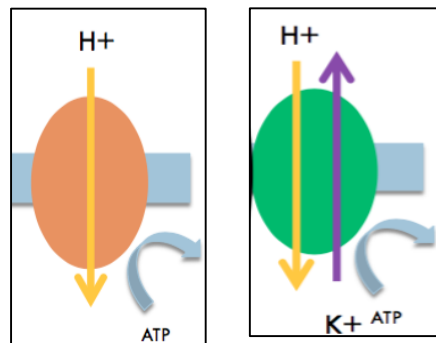
- **Les canaux simples** : spécifique d'une molécule qui passe uniquement dans un sens



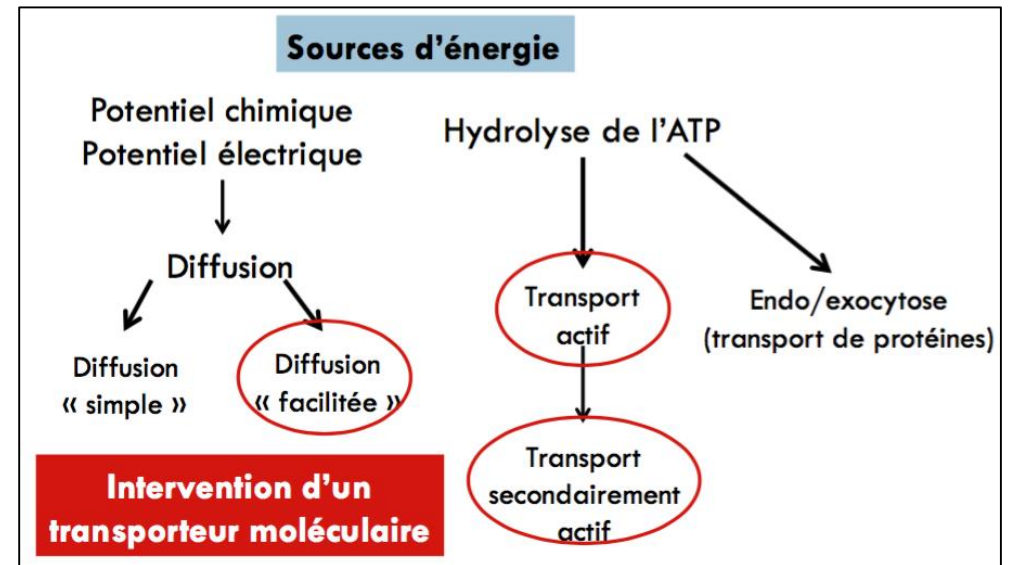
- **Les transporteurs couplés** :
 - Echangeurs = 2 molécules passent dans un sens différent
 - Co-transporteurs = 2 molécules passent dans le même sens



- **Les pompes** : qui consomment de l'ATP et peuvent réaliser un transport simple ou un transport couplé



B) Modes de traversée de la membrane



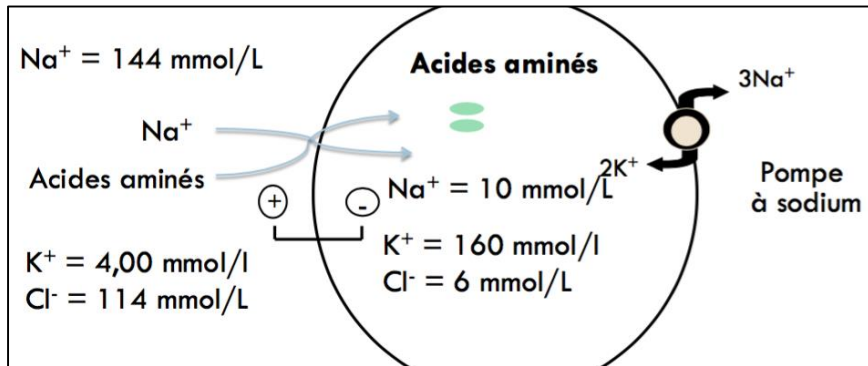
C) Exemple

➤ Transport secondairement actif

Le métabolisme cellulaire est responsable de sécrétion de molécules dans le cytoplasme et de **dégradations de molécules**.

Cette dégradation est responsable d'une **diminution de l'osmolalité intracellulaire** avec fuite d'eau vers le milieu extracellulaire (car va diluer le milieu extracellulaire d'osmolalité supérieure).

La cellule ne veut pas se déshydrater ! Elle va donc faire rentrer des **acides aminés non essentiels par un transport couplé au sodium, grâce au fonctionnement de la pompe Na/K/ATPase**.



- 1) Le potentiel chimique des acides aminés est **favorable à leur sortie**
- 2) Le Cl^- diffuse librement selon son potentiel électrique pour assurer l'électroneutralité des milieux biologiques
- 3) Grâce à la pompe à sodium, le potentiel chimique ET électrique est favorable à l'entrée de sodium !!
- 4) Entrée d'acides aminés par le **Co-transporteur Na/acides aminés**
=> MAINTIEN DE L'OSMOLALITE INTRACELLULAIRE

Remarque : en cas d'augmentation de l'osmolalité intracellulaire, il y aura une diffusion facilitée (par un transporteur) des acides aminés selon leur potentiel chimique vers le milieu extracellulaire pour maintenir un volume cellulaire constant.

V. Les épithéliums

Cette partie illustre tout ce qui a été dit avant 😊

A) Définitions

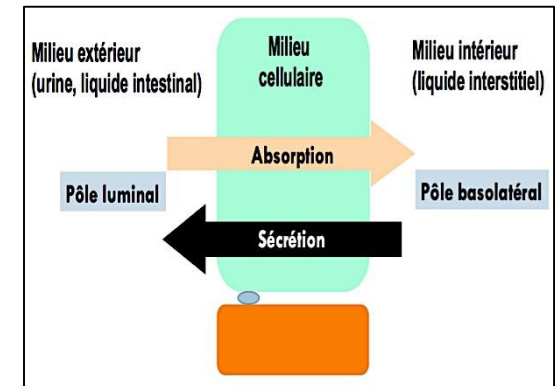
Un épithélium est une couche de cellules située sur une lame basale à l'interface entre le milieu intérieur et extérieur.

Deux fonctions : Protection + Transport (c'est elle qui va nous intéresser ici)

Rappel : Le milieu extracellulaire (sang) fait partie du milieu intérieur

➤ Cellules polarisées

- Le **pôle basolatéral** se trouve du côté du milieu intérieur alors que le **pôle luminal** est situé du côté du milieu extérieur.
- Les **protéines de transport** sont spécifiques d'un des deux pôles de la cellule.
- Les cellules épithéliales sont unies par des **jonctions serrées** qui séparent fondamentalement les deux pôles.
- Les forces osmotiques et électriques sont responsables des transports d'osmoles.
- Les transports actifs, secondairement actifs, et la diffusion facilitée existent dans les épithéliums.
- ❖ Les osmoles vont transiter dans la cellule de manière transitoire CAR il existe un **transport couplé des osmoles à travers les deux membranes** => elles ne doivent pas rester à l'intérieur de la cellule (*osmolalité doit rester constante*).



Les variations de composition du milieu cellulaire des cellules épithéliales sont donc atténuées par :

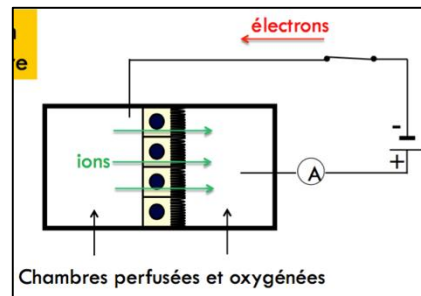
- ✓ **Des protéines de transport intracellulaire** (ne laissent pas les osmoles se déplacer à l'état libre) Ex : *calcium*
- ✓ **Présence simultanée aux 2 pôles de protéines perméables aux mêmes osmoles**
- ✓ **Passage d'osmoles dans les espaces intercellulaires (transport paracellulaire)**

B) Etude des épithéliums

Il existe plusieurs types d'épithéliums donc on va les étudier différemment.

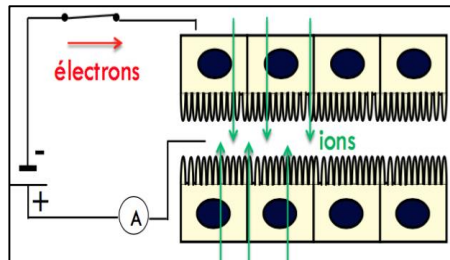
- **Epithélium Plan** : on va utiliser la **Chambre d'Ussing**

Comme toute à l'heure, on a un clampage, un ampèremètre, un circuit électrique pour **caractériser les capacités de transport de l'épithélium**.



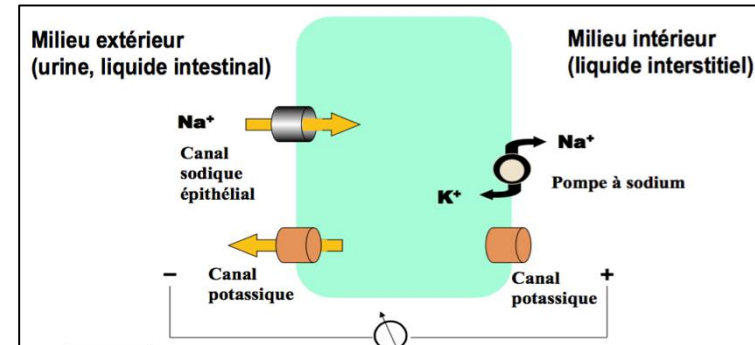
- **Epithélium cylindrique** : Micro perfusion in vitro.

L'avantage c'est qu'on peut définir le flux qui passe de droite à gauche et termes de liquide et donc caractériser **les propriétés électriques entre intérieur et extérieur**.



Globalement le principe est le même pour les 2 : mesurer les courants, les transports d'ions et donc la composition de l'environnement liquidien.

Couplage des pôles :



La pompe à sodium sur les épithéliums est située du côté intérieur (pôle basolatéral).

La pompe crée un gradient favorable à l'entrée de sodium dans la cellule (grâce à un canal sodium du côté luminal) #Transporteursecondairementactif Dans le même temps pour contrebalancer l'entrée de potassium (par la pompe), il va y avoir une sortie du côté luminal (vers le milieu extérieur).

Transport paracellulaire :

Les seules forces motrices sont les potentiels chimiques et électriques trans-épithéliaux.

Il n'y a que 2 modes de transports = diffusion simple (jonction lâche entre les cellules) ou facilitée (jonction serrée entre les cellules).

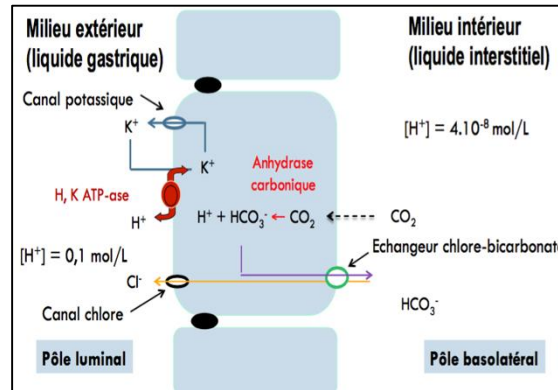
C) Exemple de transports dans différents épithéliums de l'organisme

La mémorisation des schémas n'est pas demandée, il faut comprendre le principe.

Sécrétion d'acide chlorhydrique HCl gastrique

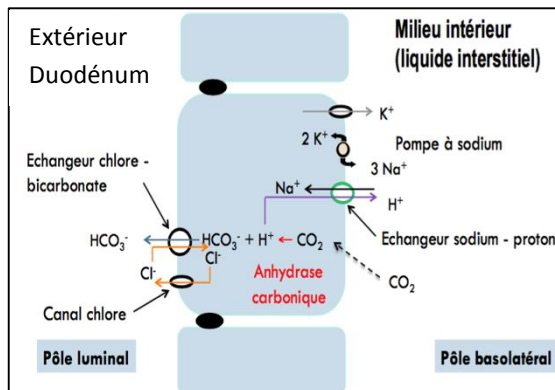
Acidité gastrique est maintenue par la pompe à protons ($H^+/ATPase$) située du **côté luminal**.

- 1) Entrée passive de CO_2 qui est transformé par l'**anhydrase carbonique** en **bicarbonate + H^+**
- 2) Sécrétion de H^+ côté luminal par la pompe ($H^+/ATPase$)
- 3) Le bicarbonate repart vers le milieu intérieur par l'échangeur chlore/bicarbonate
- 4) Le chlore qui rentre, sort du côté luminal grâce au potentiel chimique
- 5) On obtient bien au final de l'**acide chlorhydrique : HCl** côté luminal.



Sécrétion de bicarbonates dans le duodénum

- 1) Entrée passive de CO_2 qui est transformé par l'**anhydrase carbonique** en **bicarbonates + H^+**
- 2) Sortie de bicarbonates du côté luminal par un **échangeur chlore/bicarbonate**
- 3) Le chlore retourne vers le milieu extérieur via un canal chlore suivant son potentiel chimique
- 4) La pompe à sodium crée un gradient favorable à l'entrée de sodium dans la cellule **en échange d'un H^+ qui retourne dans le milieu intérieur** (transport secondairement actif)



- 5) Le potassium retourne dans le milieu intérieur par un canal suivant son potentiel chimique

Physiologie : Lors de la digestion, l'acidité des sucs gastriques est très importante et permet le fonctionnement de toutes les enzymes comme la pepsine alors que la basicité du duodénum permet le fonctionnement de la trypsine et des lipases.

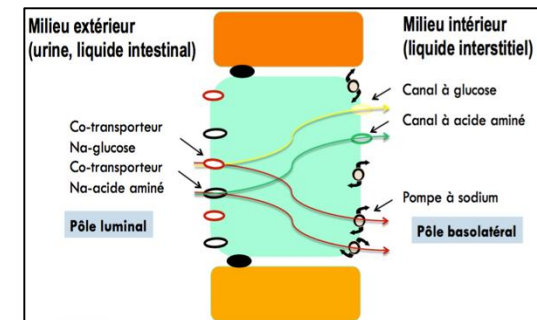
Applications médicales :

- ✓ **Vomissements** : Perte de **chlore et de protons**. Le corps augmente donc la production de protons (grâce à l'**anhydrase carbonique**) avec pour conséquence une **libération importante de bicarbonates dans le milieu intérieur (sang)** => **Alcalinisation du milieu intérieur**
- ✓ **Diarrhées** : Perte de **bicarbonates**. Le corps augmente donc la production de bicarbonates (grâce à l'**anhydrase carbonique**) avec pour conséquence une **libération importante de protons dans le milieu intérieur (sang)** => **Acidification du milieu intérieur**

Absorption des produits de la digestion

Lors de la digestion, les nutriments (glucides, lipides, protides) sont réduits à des composés chimiques simples : glucose, fructose, acides aminés, acides gras.

Ces composés chimiques sont absorbés **en association avec le sodium** = **Transport secondairement actif**.



Application médicale : L'OMS recommande l'utilisation d'un soluté de réhydratation orale en cas de diarrhée aigue du nourrisson et du petit enfant. Il contient **du sodium et du glucose** car leur absorption est couplée et que l'absence de l'un freine l'absorption de l'autre.

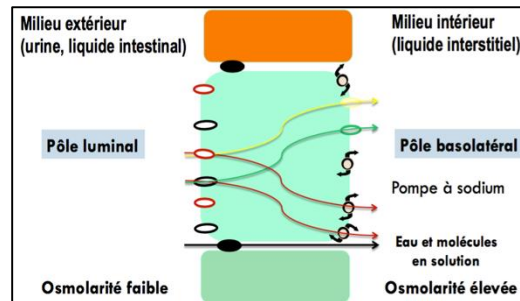
Remarque : l'augmentation de l'osmolarité attire l'eau dans les cellules => réhydratation

Absorption d'eau et de molécules dissoutes

L'eau va **diluer le milieu où l'osmolarité est élevée**

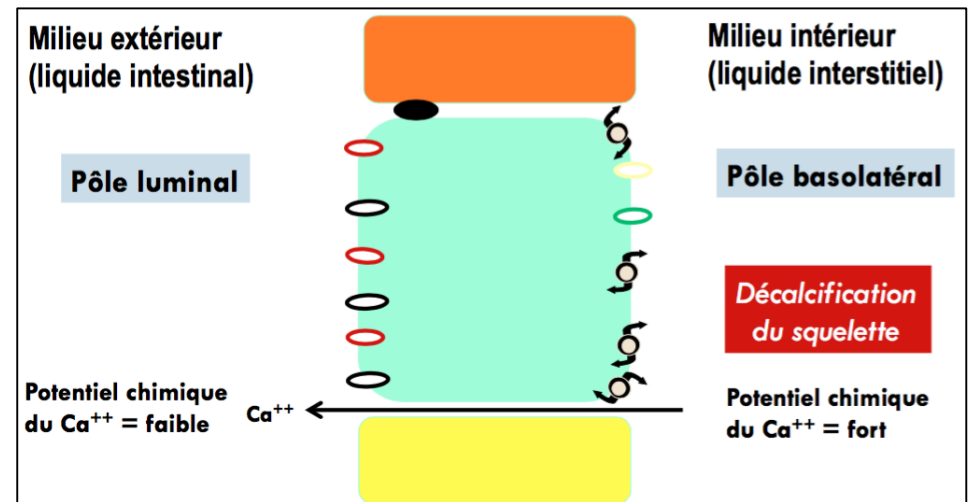
Application au soluté de réhydratation :

L'osmolarité de la solution doit être **inférieure** à celle du plasma car une solution hyperosmolaire freinerait l'absorption d'eau et donc la réhydratation.



Carence alimentaire

Une carence en produits laitiers peut entraîner une fragilisation du squelette.



Pourquoi ?

L'absorption intestinale du calcium dépend essentiellement du **potentiel chimique du calcium** => Le calcium va vers le milieu où son potentiel chimique est le plus faible.

Le potentiel chimique du calcium dans le milieu extracellulaire est **constant** grâce au stock de calcium osseux.

Or, en cas de diminution d'apport en calcium, il y a une **fuite intestinale du calcium sanguin et donc par extension, du calcium osseux**.