

# **LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES CHEZ LES MÉTAZOAIRES**

## **I. LA DIVERSITE DES MODALITES DE COMMUNICATION**

- A. LES DIFFERENTS TYPES DE COMMUNICATION CELLULAIRES**
- B. SEQUENCES ET ACTEURS DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE**
- C. NATURE ET DIVERSITE DES MESSAGERS PRIMAIRES**
- D. LES RECEPTEURS CELLULAIRES DES MOLECULES INFORMATIVES**
- E. LES MECANISMES DE TRANSDUCTION**

## **II. LA COMMUNICATION HORMONALE**

- A. LA NOTION D'HORMONE**
- B. UN EXEMPLE : L'ADRÉNALINE**

## **III. LA COMMUNICATION NERVEUSE**

- A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES**
- B. LE POTENTIEL D'ACTION, UN MESSAGER NERVEUX RÉGÉNÉRÉ**
- C. LA SYNAPSE, LIEU DE TRANSMISSION DU MESSAGE NERVEUX**
- D. UN MÊME NEUROTRANSMETTEUR MAIS DEUX ACTIONS DIFFÉRENTES**

# Introduction

Métazoaires = organismes animaux pluricellulaires dont les cellules en interactions permanentes.

Cellule = système thermodynamique ouvert = échange matière et énergie avec son environnement.

Cohérence fonctionnelle des différentes parties de l'organisme → nécessité d'un partage d'informations = communication intercellulaire.

Chaque cellule est fonctionnellement incorporée au sein de l'organisme, véritable système intégré. Cette intégration fonctionnelle est possible grâce la communication intercellulaire.

Début du 20<sup>ème</sup> siècle, réalité d'une communication intercellulaire à distance, par voie nerveuse et pas voie humorale établie. Dans les 2 cas, transfert d'informations assuré par molécules informatives.

Une communication s'établit entre un émetteur et un récepteur sous la forme d'un message qui emprunte un canal de communication.

Emetteur et récepteur doivent avoir un code commun pour que le message soit intelligible.

Deux types d'émetteurs à grande distance

Emetteur	Canal de communication	Supports physiques
Cellule nerveuse	Réseau nerveux	Neurones et synapses
Cellule endocrine	Réseau vasculaire	Sang

Deux modes principaux de communication : nerveuse et hormonale.

Communications entre cellules par molécules informatives.

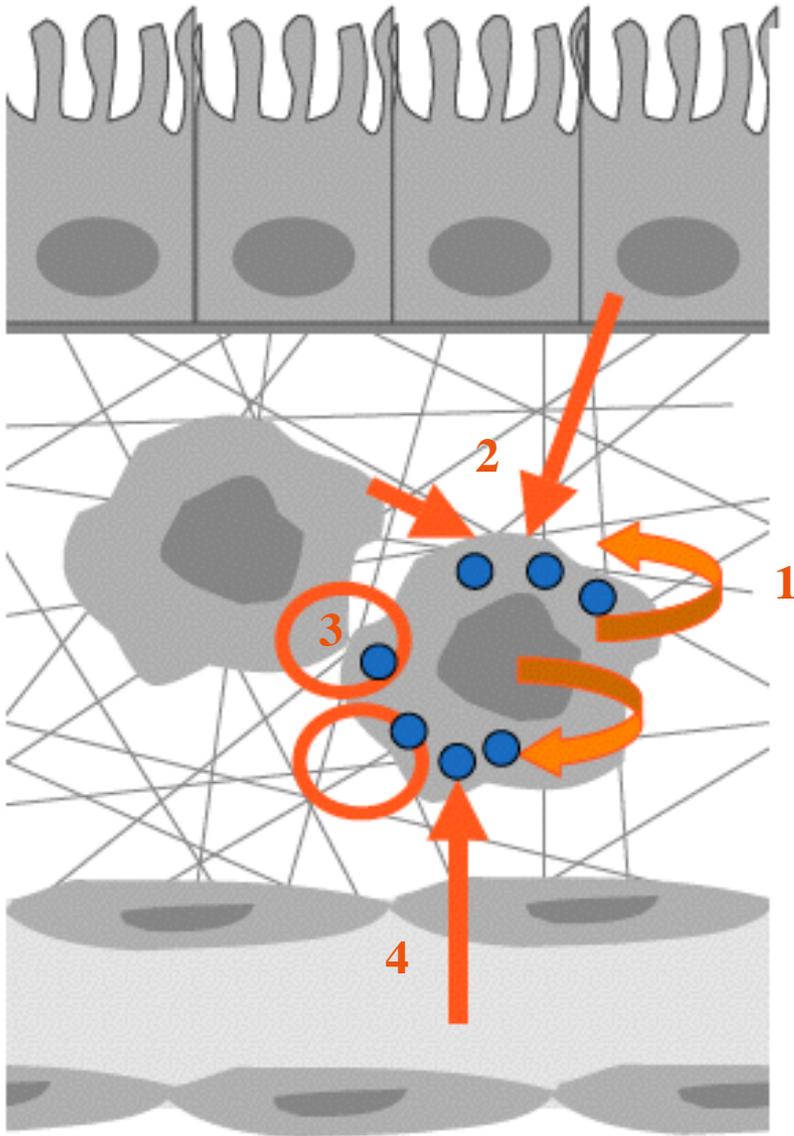
Trois temps dans la succession d'évènements

**Communication** : molécule informative / cellule = Messagerie intercellulaire.

**Signalisation** : cascade d'actions moléculaires dans la cellule = Messagerie intracellulaire.

**Exécution** : modification du fonctionnement cellulaire

# Comm 1: Communication et signalisation (A. Dreuilhe, UPA Octobre 2011)



## 1 Messages intercellulaires Communication

- 1 Autocrine (facteur soluble, mutations)
- 2 Paracrine
- 3 Juxtacrine (cellule, matrice)
- 4 Endocrine

## 2 Messages intracellulaires Signalisation

L'exécution résulte de l'intégration des messages intercellulaires ou intracellulaires

# **LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES CHEZ LES MÉTAZOAIRES**

## **INTRODUCTION**

### **I. LA DIVERSITE DES MODALITES DE COMMUNICATION**

#### **A. LES DIFFERENTS TYPES DE COMMUNICATION CELLULAIRES**

#### **B. SEQUENCES ET ACTEURS DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE**

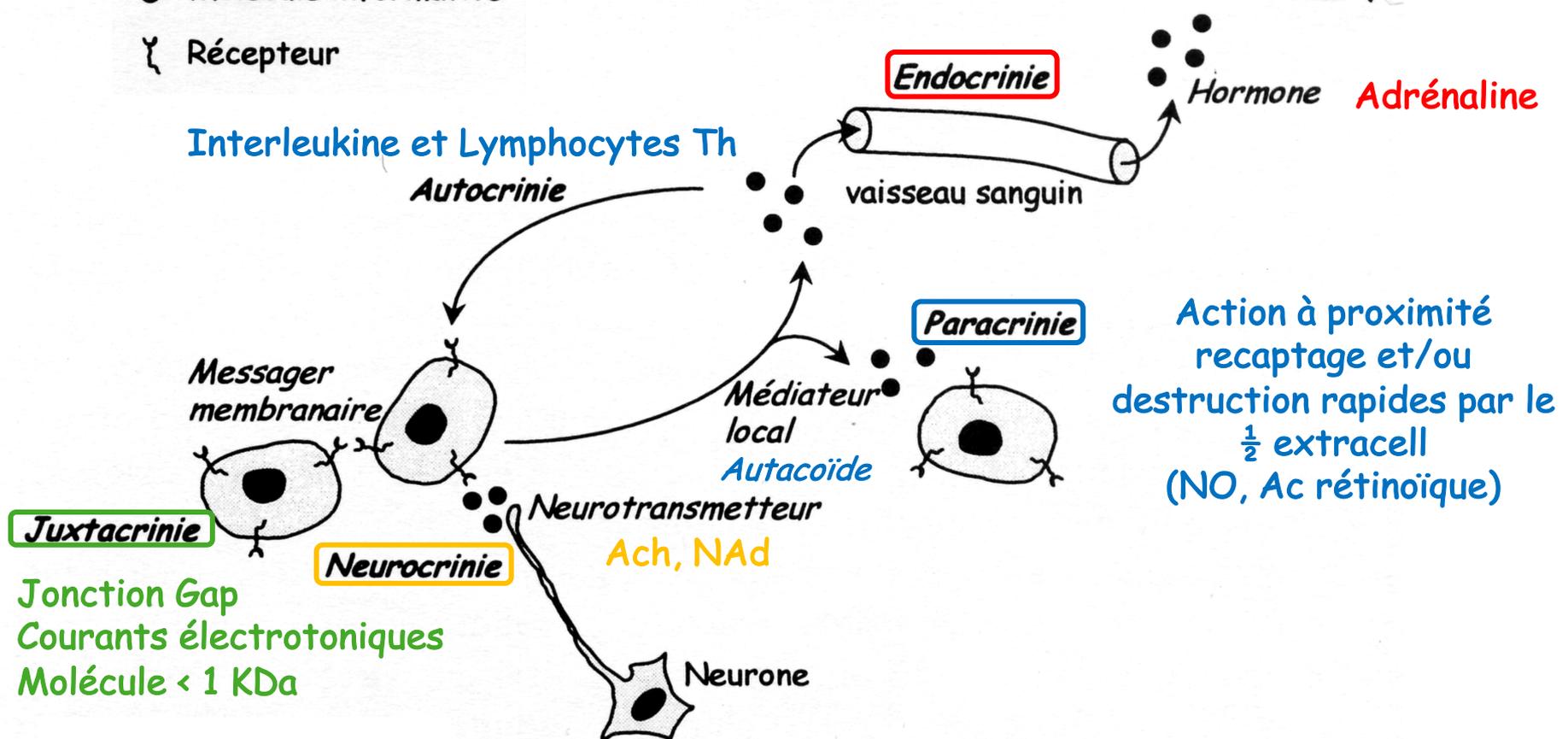
#### **C. NATURE ET DIVERSITE DES MESSAGERS PRIMAIRES**

- 1. Catégories fonctionnelles**
- 2. Nature chimique et actions physiologiques**

# Comm 2 : Différents types de communications cellulaires chez les métazoaires (in L' état pluricellulaire, Ellipse 2003)

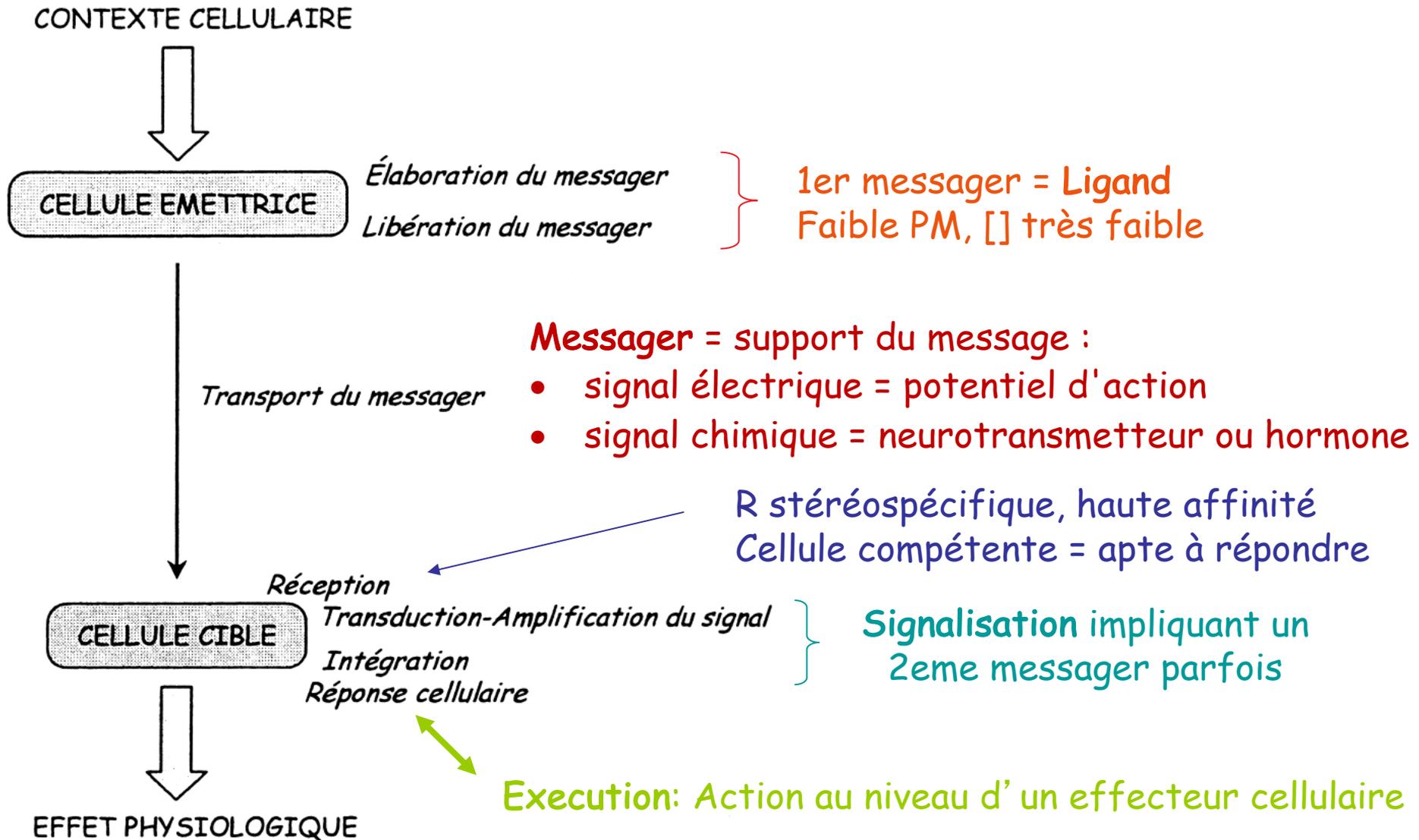
Neurohormone si la cellule source est un neurone. Terminaisons regroupées avec des vaisseaux sanguins dans des organes neurohémaux (neuroHP par expl: Ocytocine, ADH)

- Molécule informative
- ⌋ Récepteur



### Comm 3 : Les étapes clés d'une communication cellulaire (in l'état pluricellulaire, Ellipse 2003)

**Message** = information (ensemble de signaux) organisée selon un code (codage en fréquence, en amplitude, en concentration) transportée d'un émetteur à un récepteur.



**Comm 4 Effecteurs de la communication chimique et types de réponses physiologiques**  
(in biologie et physiologie animales, Dunod 2004)

Effecteurs	Effets physiologiques
Matériel génétique	Modifications de l'expression des gènes : induction, répression ; modifications post-transcriptionnelles
Enzymes (modifications covalentes, phosphorylations)	Modification d'une réaction enzymatique (vitesse, affinité pour le substrat) et d'un flux métabolique
Canaux ioniques	Neurotransmission, neuromodulation, transduction sensorielle
Cytosquelette	Endocytose, exocytose, sécrétion

# Comm 5 Structure chimique de quelques messagers Les hormones stéroïdes

**Corticosurrénale**

**Corticosurrénale**

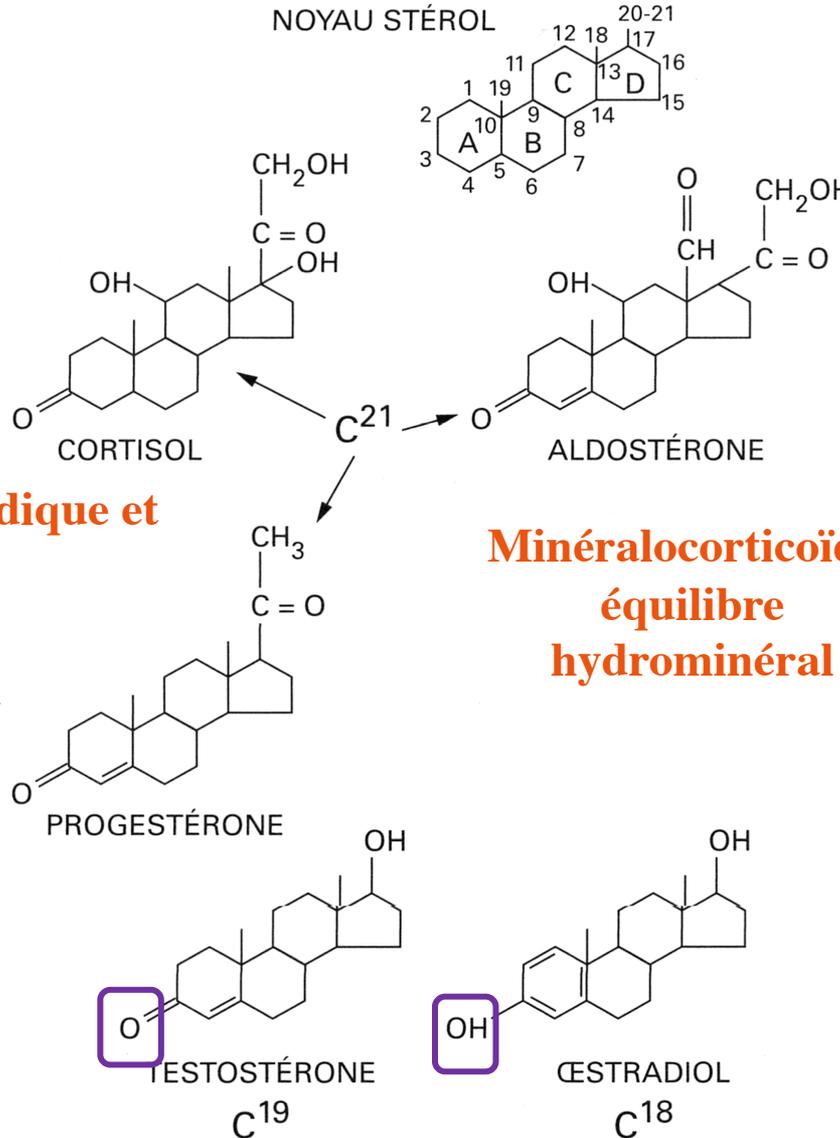
**Glucocorticoïde:**  
**Métabolisme glucidique et**  
**réactions au stress**

**Initiation et maintien**  
**de la gestation**

**Minéralocorticoïde:**  
**équilibre**  
**hydrominéral**

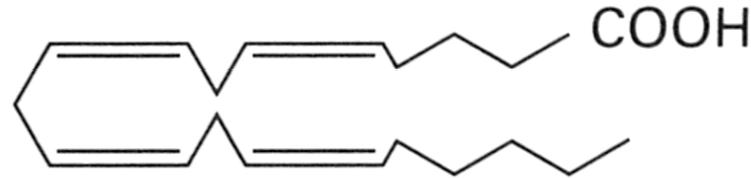
**Un H en plus.....**  
**et H devient F !**

**Hormones sexuelles**



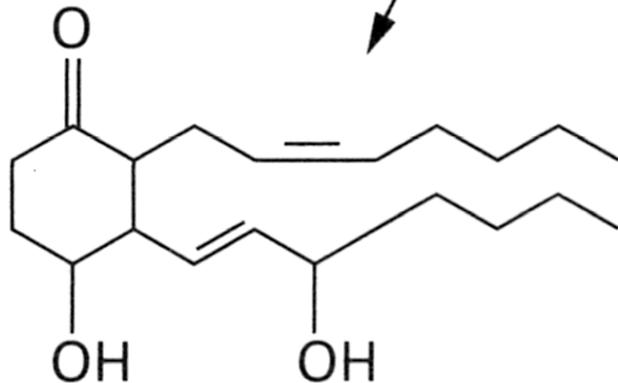
**Comm 5 : *L'*acide arachidonique et ses dérivés : prostaglandines et leucotriènes**

Acide arachidonique

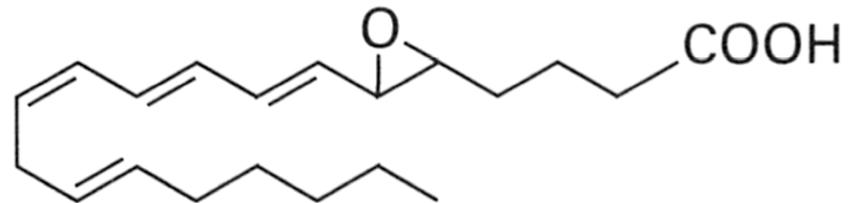


Cyclooxygénase

Lipoxygénase



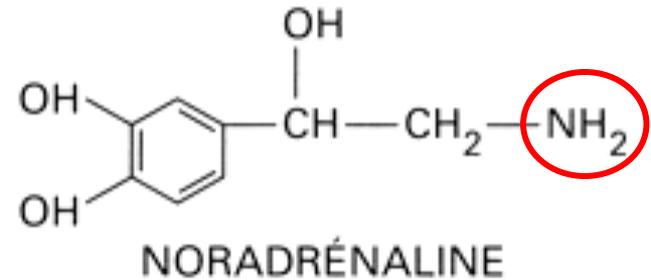
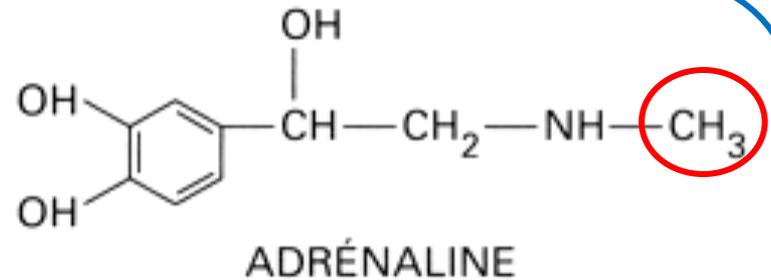
Prostaglandine E<sub>2</sub>



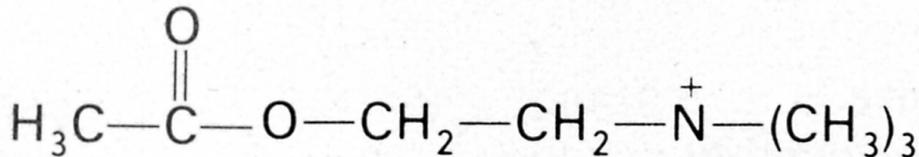
Leukotriène A<sub>4</sub>

***Une hormone (Adrénaline) et un neurotransmetteur (Noradrénaline) deux amines biogènes***

Ad et Nad dérivent de l'acide aminé Tyr (tyrosine)



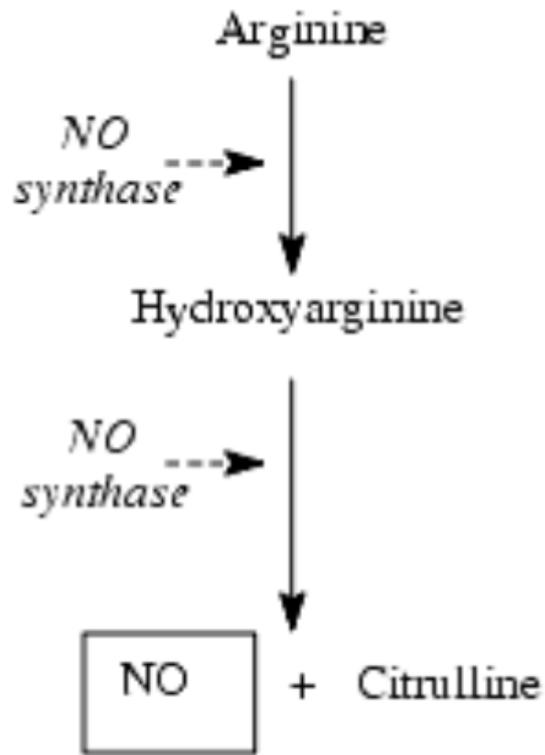
***Un neurotransmetteur : l'acétylcholine (Ach)***



Ach dérive de l'acide acétique et de la choline

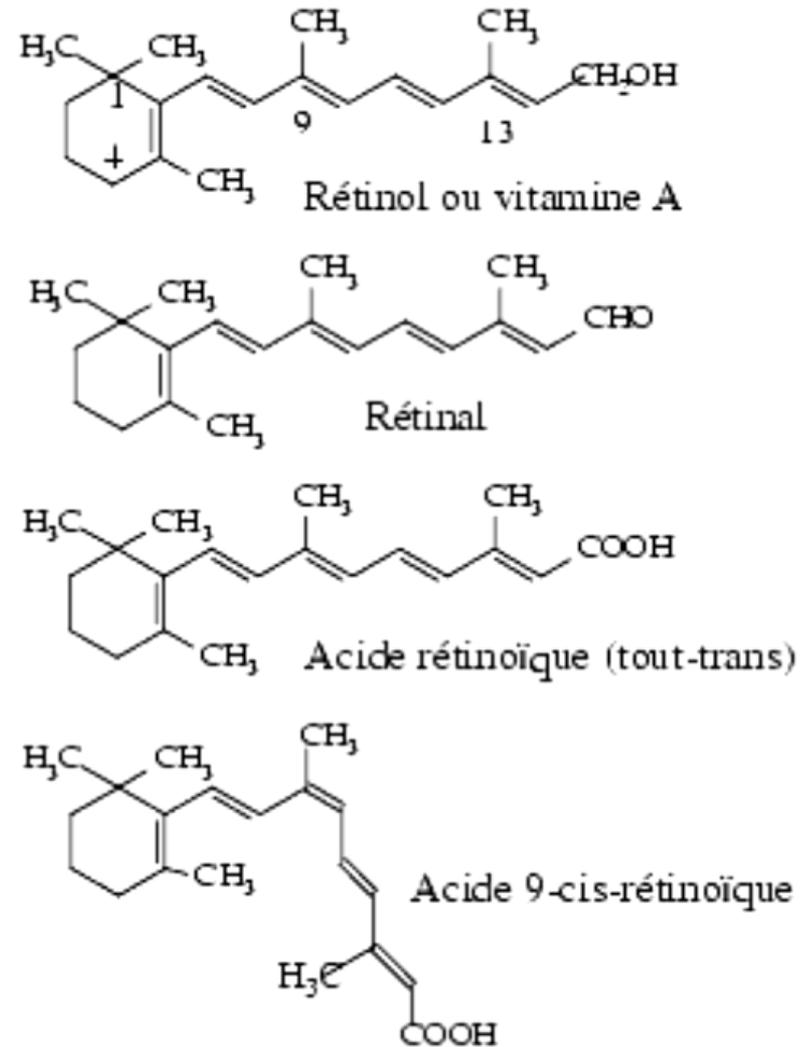
**Comm 5 :**

## Comm 5 :



**Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO)**  
Dès sa synthèse, le NO diffuse sous forme gazeuse ; synthèse et libération sont simultanées et il n'y a pas de stockage de NO dans les tissus. Il y a une libération basale continue de NO qui a un effet vasodilatateur.

## Rétinol, du rétinol et de l'acide rétinoïque



# LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES CHEZ LES MÉTAZOAIRES

## INTRODUCTION

### I. LA DIVERSITE DES MODALITES DE COMMUNICATION

#### A. LES DIFFERENTS TYPES DE COMMUNICATION CELLULAIRES

#### B. SEQUENCES ET ACTEURS DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE

#### C. NATURE ET DIVERSITE DES MESSAGERS PRIMAIRES

#### D. LES RECEPTEURS CELLULAIRES DES MOLECULES INFORMATIVES

##### 1. Caractères généraux des récepteurs

##### 2. Localisation et dénombrement des récepteurs

##### 3. La mesure de l'affinité d'un récepteur pour son ligand

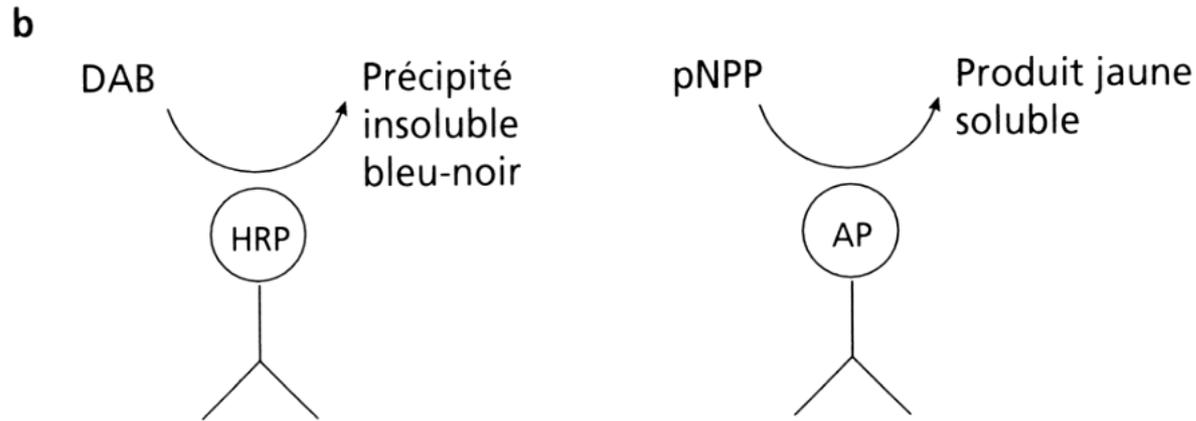
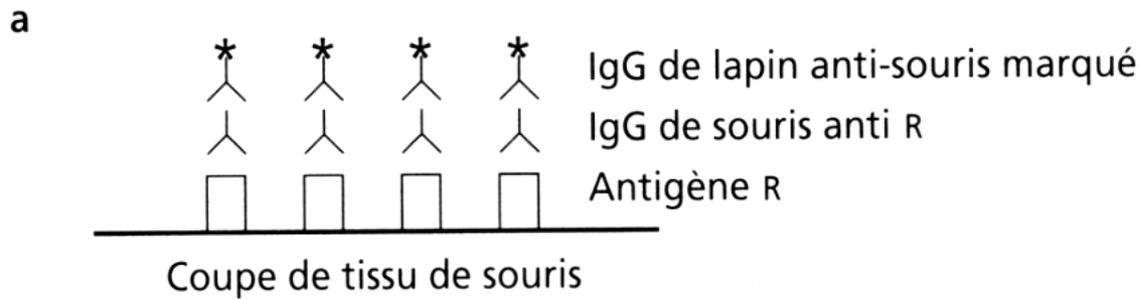
##### 4. Organisation moléculaire des récepteurs

###### 4.1. Les récepteurs membranaires

###### 4.2. Les récepteurs nucléaires

##### 5. La régulation du nombre de récepteurs

# Comm 6a : La localisation immunochimique des récepteurs R (in Neurobiologie moléculaire, Dunod, 2000)

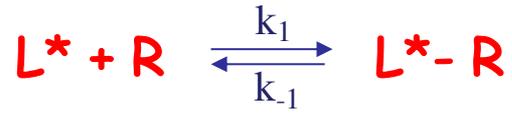


Incubation du tissu  
en présence d'une  
IgG monoclonale

+  
IgG polyclonale radio-  
marquée ( $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  
 $^{125}\text{I}$ ), fluorescente  
(GFP) ou associée à  
une enzyme :  
phosphatase alcaline  
(AP), peroxydase  
(HRP)

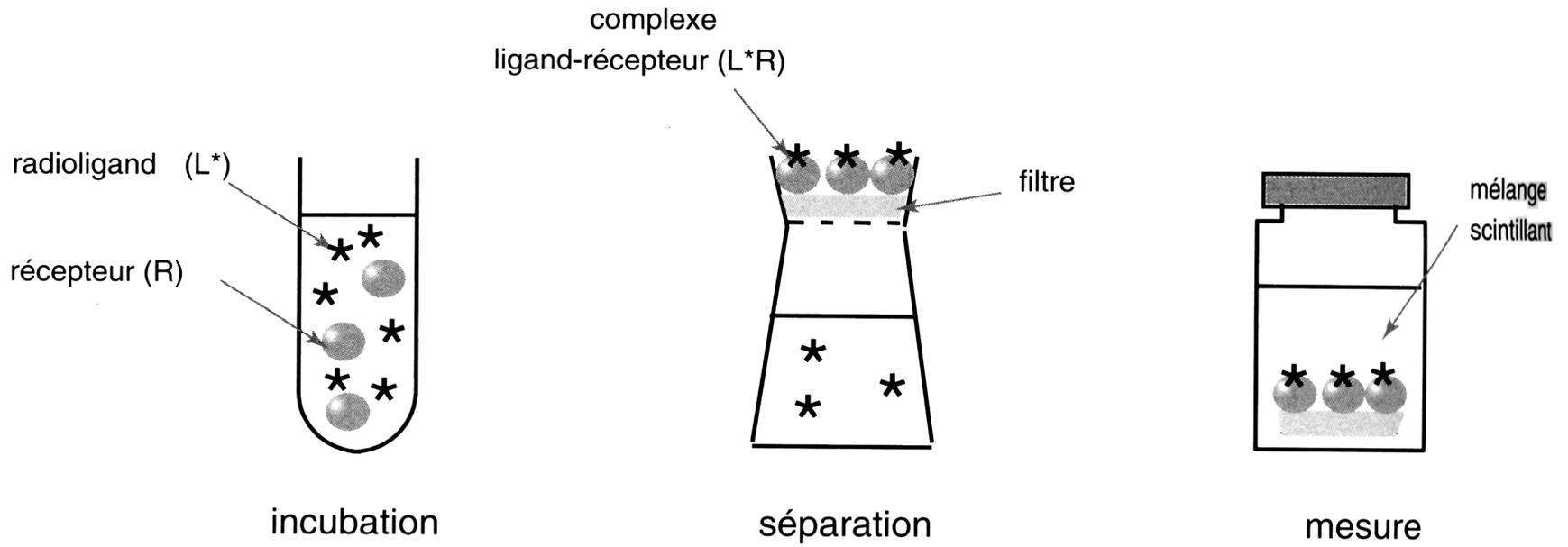
- (a) Un anticorps secondaire marqué se lie à l'anticorps primaire  
(b) Les anticorps liés à l'enzyme sont incubés en présence des substrats appropriés, la 3,3'-diaminobenzidine (DAB) et le p-nitrophényl disodium phosphate (pNPP).

**Comm 6b : Les grandes étapes de l'étude de liaison des ligands aux récepteurs** (in Pharmacologie, Dunod, 2003)



$$K_d = ([L] \times [R]) / [LR]$$
$$K_d = 10^{-9} \text{ M}$$

\*  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$



Préparation subcellulaire contenant les membranes avec leurs récepteurs

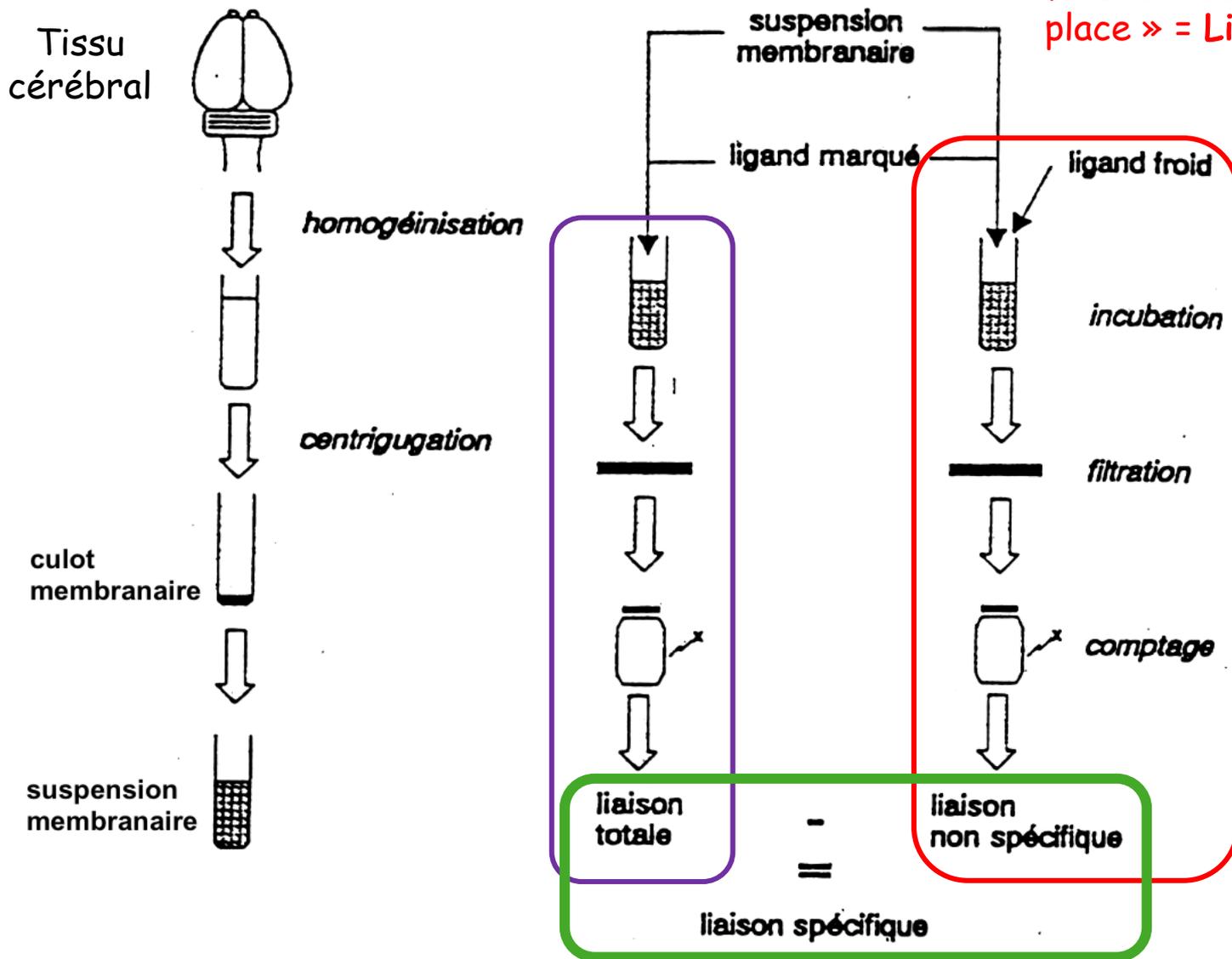
Ligands Libres ( $L^*$ )

Quantification des ligands liés ( $L^* - R$ )

# Comm 6c : Le principe de calcul de la liaison spécifique d'un ligand à son récepteur (in Pharmacologie, Dunod, 2003)

Préparation riche en récepteurs  
additionnée de radioligand (L\*) en  
concentration croissante = Liaison totale

Ligand froid en excès → occupe  
les sites spécifiques → L\* se  
fixe là « où il reste de la  
place » = Liaison non spécifique



2eme série de tubes surchargée en ligand froid préparée en parallèle

Après incubation, filtration de chaque contenu et mesure de la radioactivité retenue sur le filtre

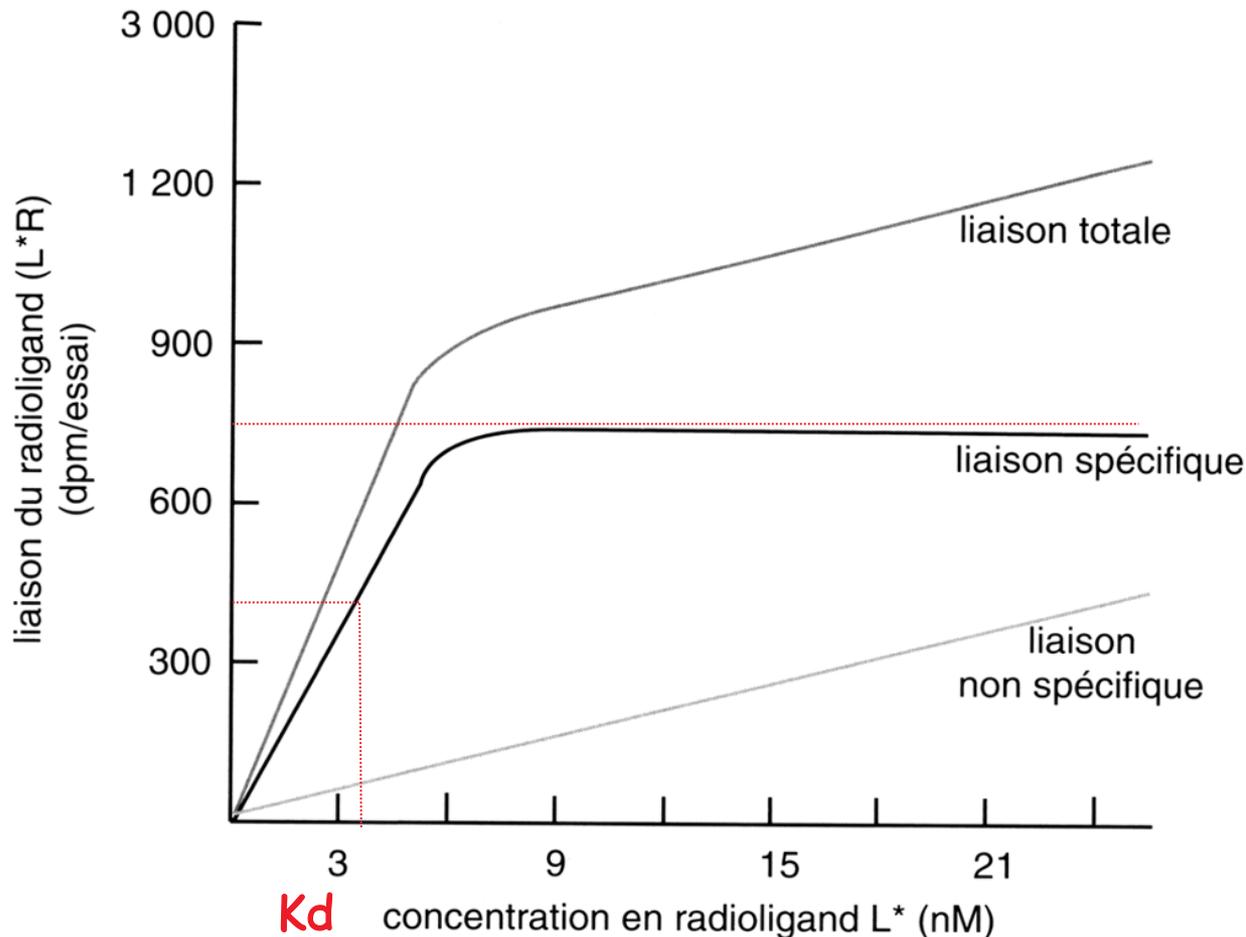
$$K_D = [L^*][R] / [RL^*] \quad (1)$$

$$R_t = B_{\max} = R + RL^* \quad \text{d'où} \quad (2)$$

$$R = B_{\max} - RL^*$$

$$K_D = [L^* \times (B_{\max} - RL^*)] / RL^* \quad (3)$$

$$\text{Si } RL^* = B_{\max} / 2 \text{ alors } K_D = L^*$$



**KD = valeur de L\*  
correspondant à 50%  
d'occupation des  
récepteurs**

**Kd = mesure de  
l'affinité  
Plus KD est faible, plus  
l'affinité est grande**

On utilise alors la représentation de Scatchard qui permet une détermination plus précise de  $K_D$  et  $B_{max}$ .

$L^*$  = nombre de radioligands libres (= free)

$RL^*$  = nombre de radioligands liés (= Bound)

On représente alors  $RL^*/L^*$  (lié/libre) en fonction de  $RL^*$  (lié)

Reprenons l'équation (3) précédente et isolons  $RL^*$ :

$$K_D = [L^* \times (B_{max} - RL^*)] / RL^*$$

$$RL^* = L^* \times (B_{max} - RL^*) / K_D$$

$$RL^* = (L^* \times B_{max} - L^* \times RL^*) / K_D$$

$$RL^* / L^* = - (RL^*) / K_D + B_{max} / K_D$$

$$Y = -AX + B$$

**Comm 7b Représentation de Scatchard d'une courbe de saturation** (in Pharmacologie, Dunod, 2003)

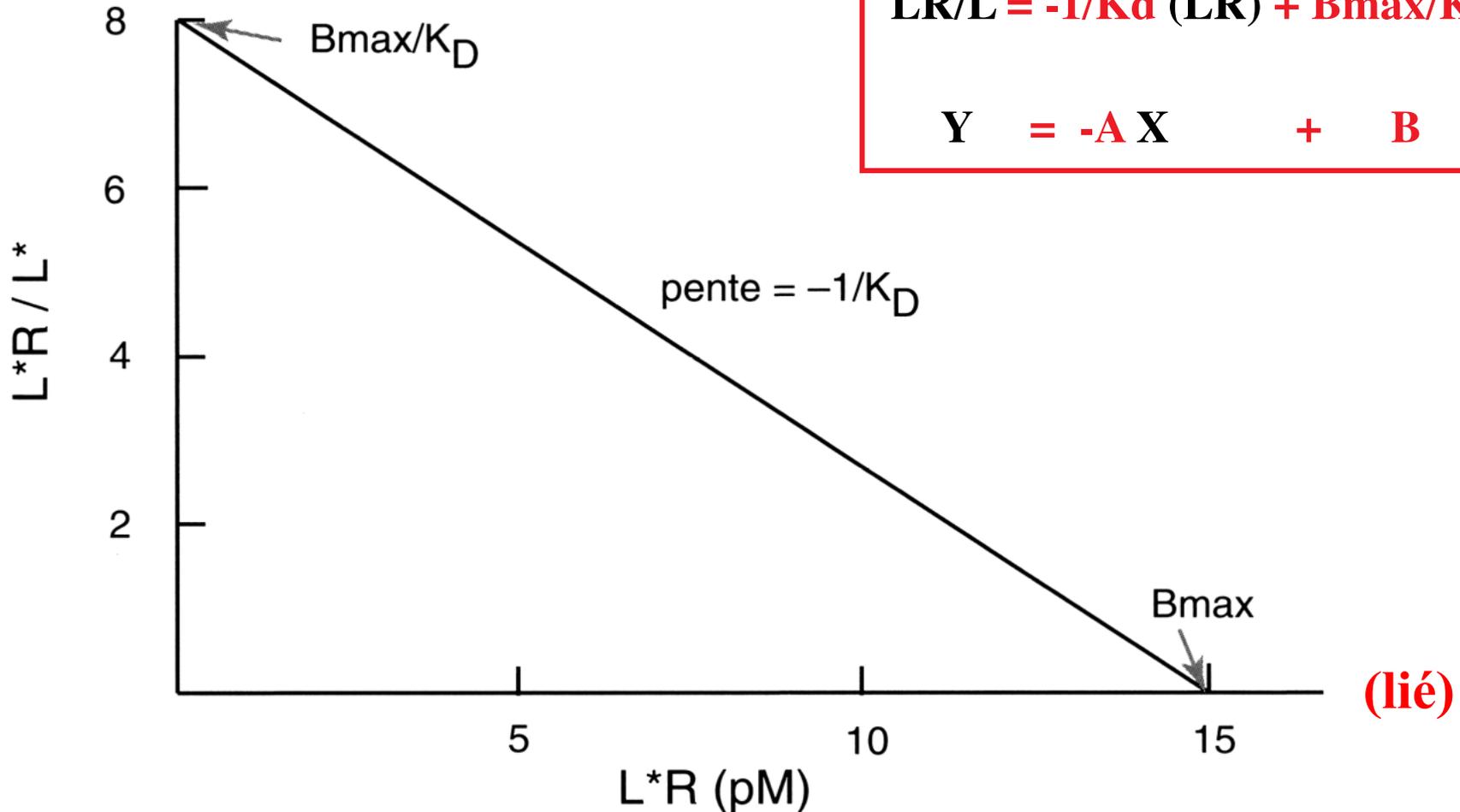
La représentation de Scatchard permet une détermination plus précise de  $K_D$  et  $B_{max}$ .

$L^*$  = nombre de ligands libres (= free)

$L^*R$  = nombre de ligands liés (= Bound)

On représente alors  $L^*R / L^*$  (lié/libre) en fonction de  $L^*R$  (lié)

(lié/libre)



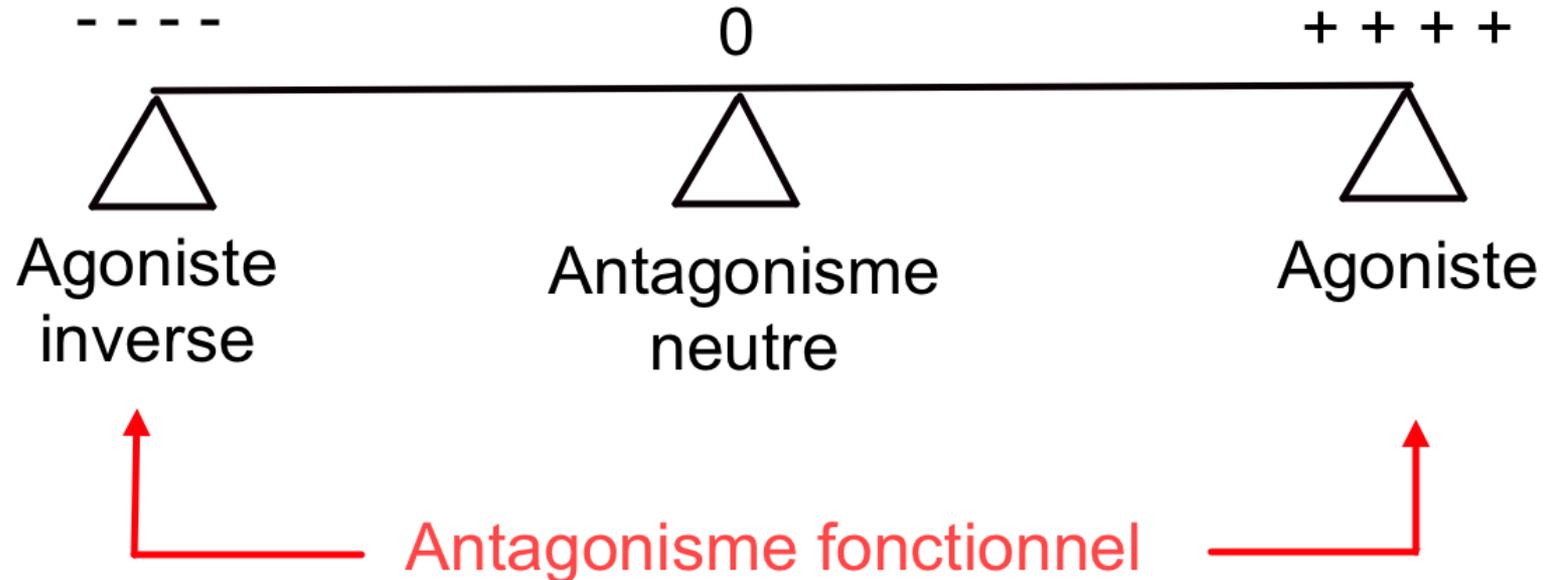
Un agoniste mime l'effet du ligand

Un agoniste inverse donne une réponse opposée à celle de l'agoniste

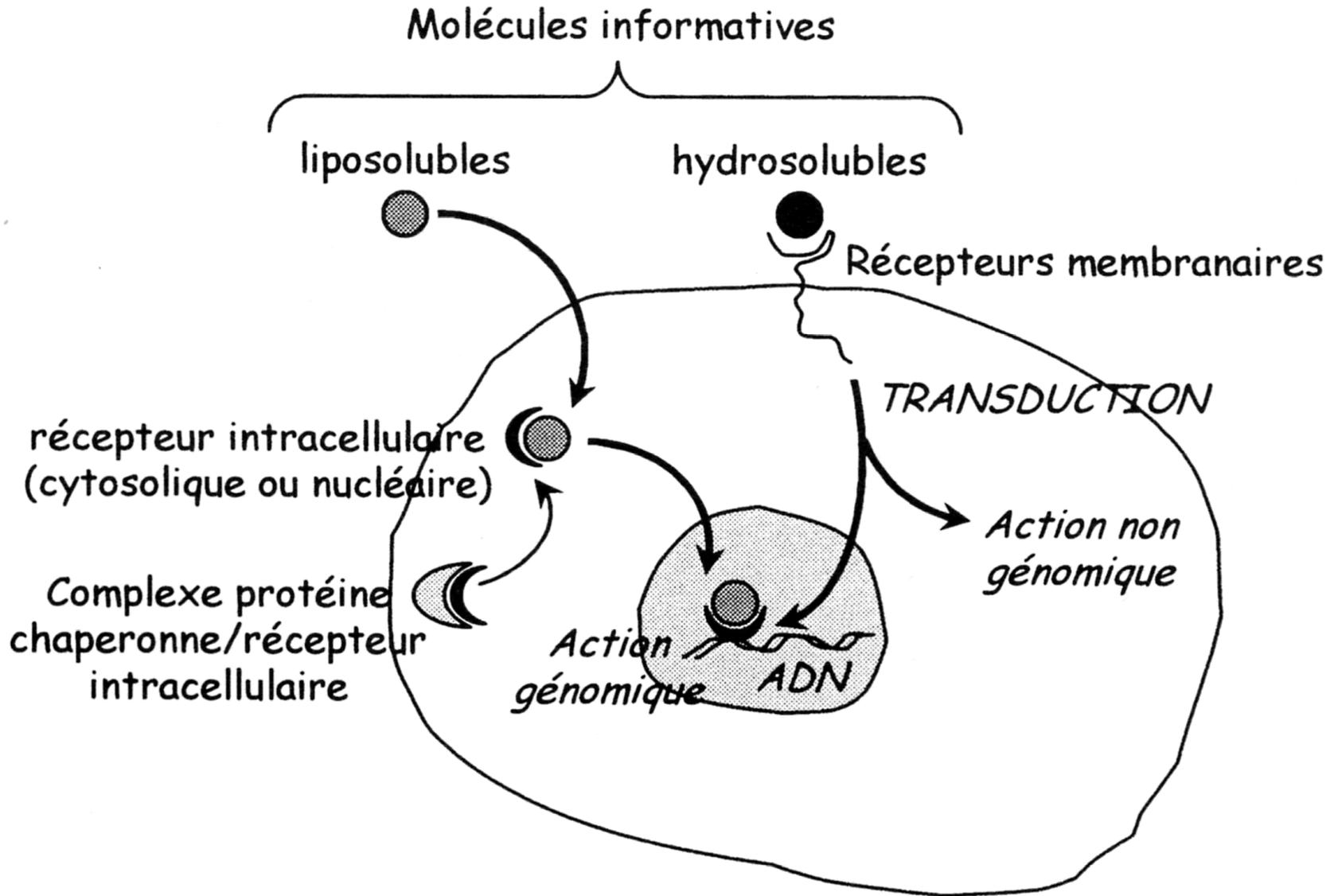
Un antagoniste neutre s'oppose à la liaison du ligand

Un antagonisme fonctionnel : 2 agonistes ont des effets qui s'opposent

Activité = réponse cellulaire

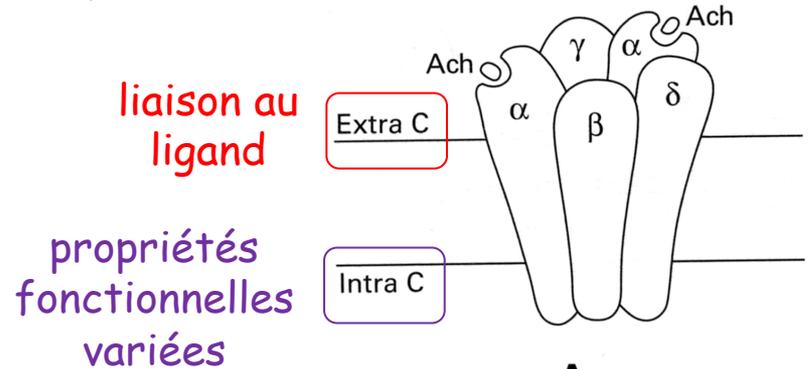


# Comm 8 Récepteurs membranaires et intracellulaires (in L' état pluricellulaire, Ellipses 2003)

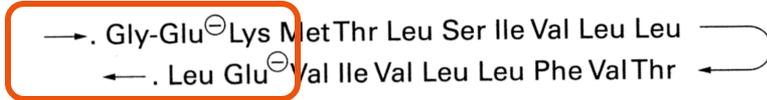


**Comm 9a Récepteurs membranaires et intracellulaires (in L' état pluricellulaire, Ellipses 2003)**

**R ionotropique**  
**5 su: 2 $\alpha\beta\gamma\delta$**

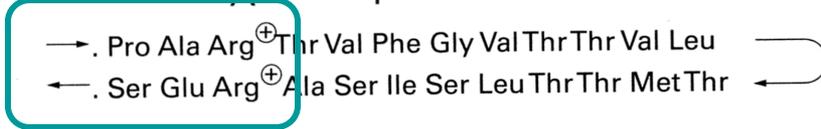


**Ach-R ( $\alpha_1$ )**



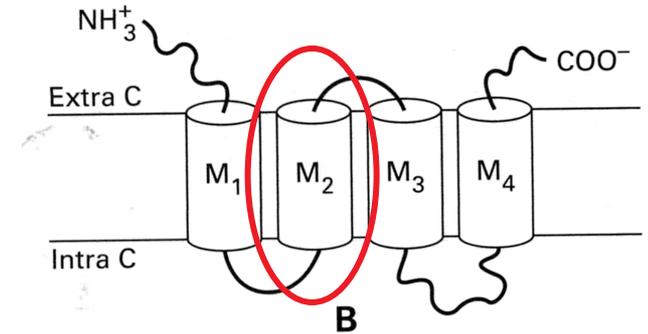
Entrée et sortie du canal

**GABA<sub>A</sub>-R ( $\alpha_1$ )**

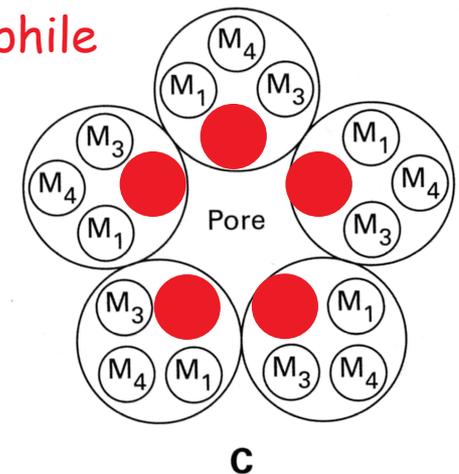


**D**

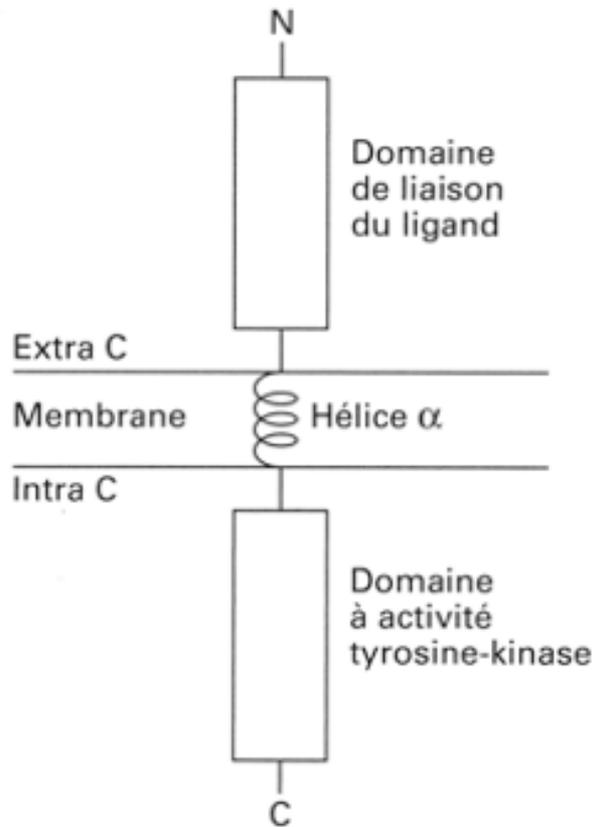
Exemple du récepteur nicotinique : schéma général dans la membrane (A) ; structure de chacune des 5 sous-unités avec 4 hélices transmembranaires M1 à M4 (B) ; disposition des 5 sous-unités dans la membrane avec l'hélice M2 bordant un pore central (C) ; séquence des acides aminés des hélices M2 des sous-unités  $\alpha$  avec des acides aminés chargés négativement (Glu) à l'entrée et à la sortie du pore dans le récepteur-canal cholinergique à sélectivité cationique, et des acides aminés chargés positivement (Arg) dans le récepteur GABAergique à sélectivité anionique (D).



**M2 hydrophile**

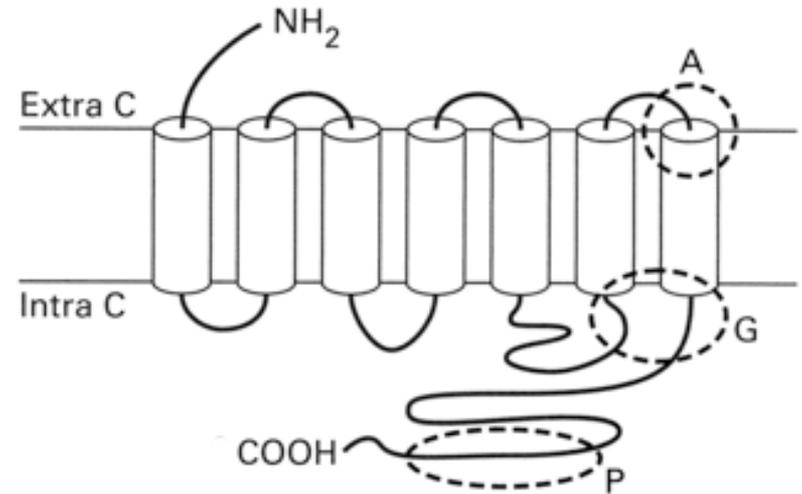


**Comm 9b Récepteurs enzymes à activité tyrosine kinase intrinsèque (in Biologie et physiologie animale, Dunod 2004)**



Liaison L-R  $\rightarrow$  activité tyrosine kinase qui catalyse la phosphorylation de résidus Tyr présents sur divers substrats ou le récepteur (autophosphorylation): ex: R à insuline

**Comm 9c : Récepteurs membranaires 7 TM couplés aux protéines G**

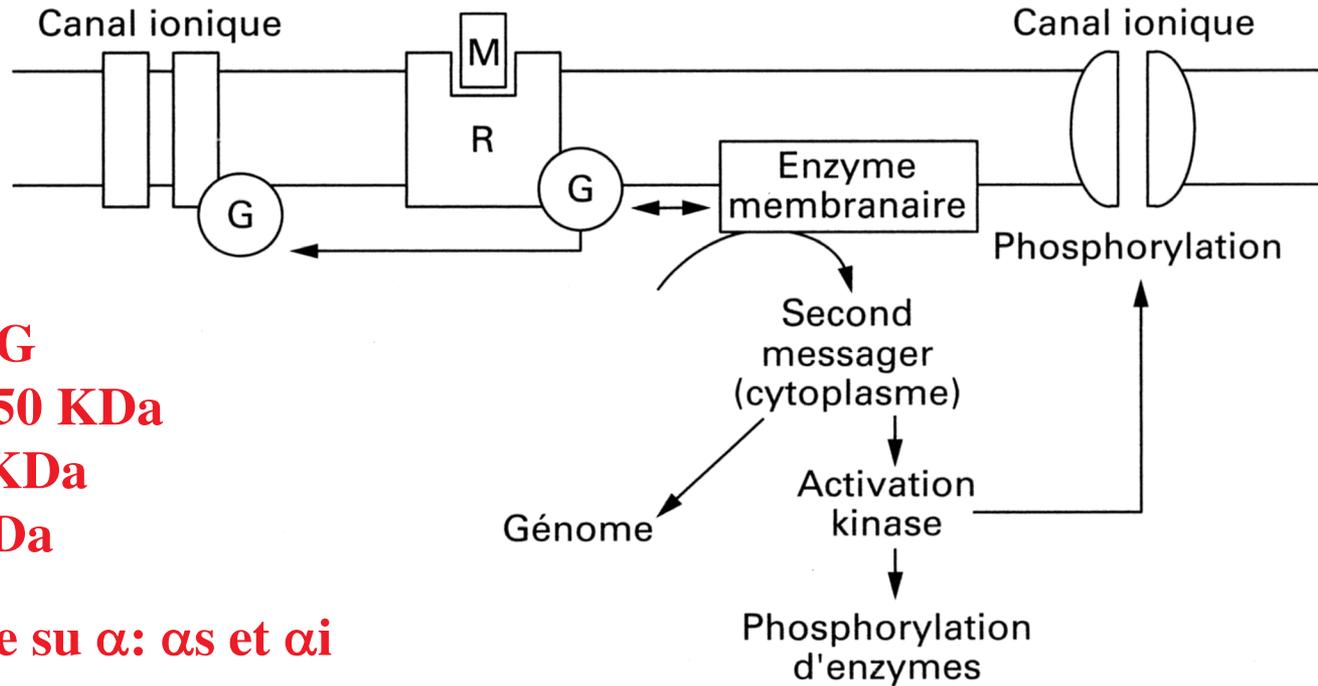


*A : localisation de la molécule agoniste*  
*C : sites de liaison au GTP/GDP*  
*P : site de phosphorylation intracellulaire*

# Comm 9c (suite) Différents modes d' action des récepteurs couplés aux protéines G

(Biologie & Physiologie animale, Dunod, 2004)

*R* : récepteur ; *M* : messenger



## Protéine G

su  $\alpha$ : 40-50 KDa

su  $\beta$ : 35 KDa

su  $\gamma$ : 8 KDa

2 types de su  $\alpha$ :  $\alpha_s$  et  $\alpha_i$

Récepteur (messenger)	Prot G	Effecteur (2 <sup>nd</sup> messenger)	Cible	Effet biologique
$\beta$ -adrénergique (Noradrénaline)	$G_s$	Adénylate cyclase (AMPC)	Cellules nodales du coeur	Tachycardie
Muscarinique (acétylcholine)	$G_i$	Canaux If $Na^+$		Bradycardie

*Deux exemples d'effet biologique impliquant la protéine G*

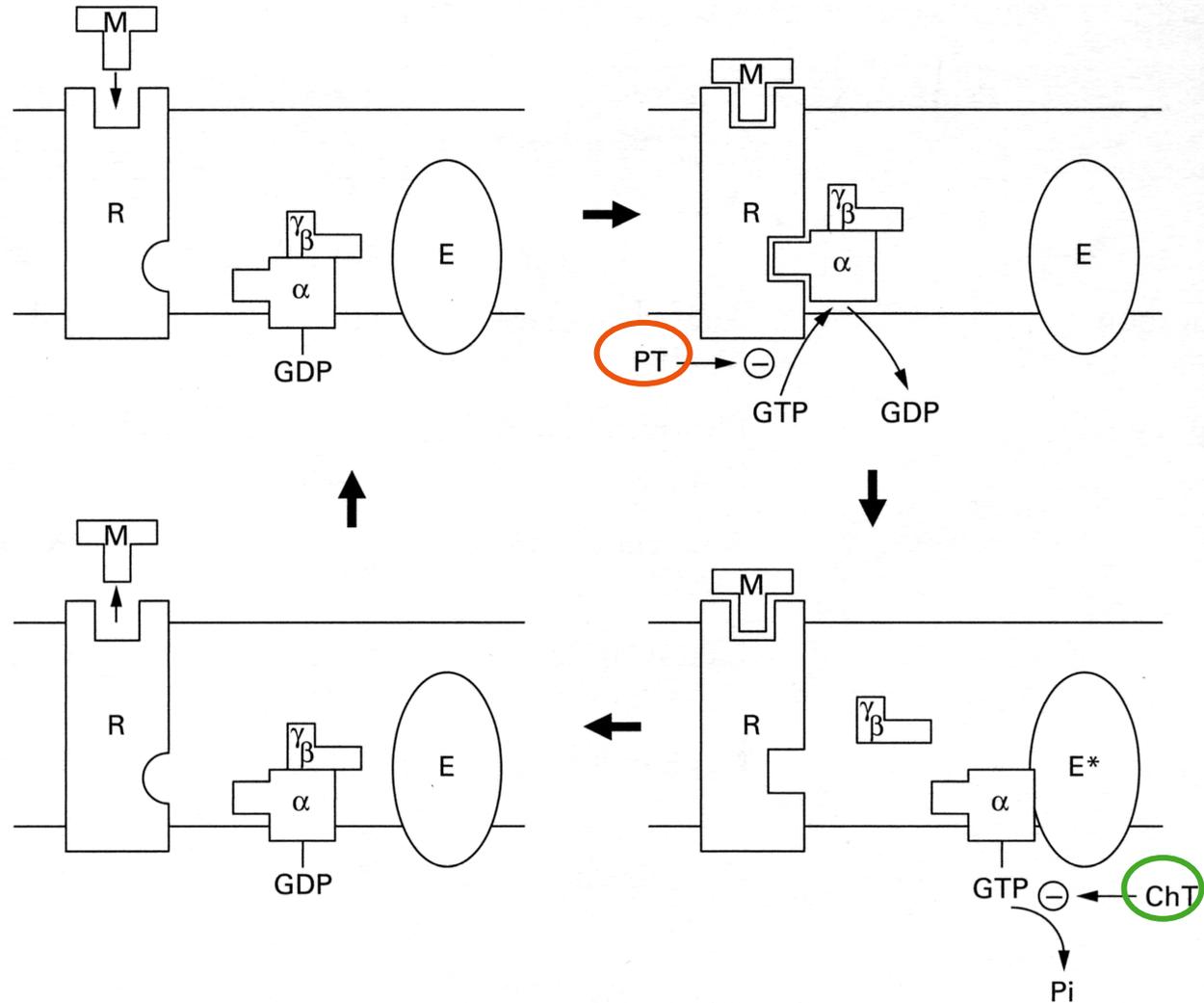
# Comm 10e Le cycle des protéines G (Biologie & Physiologie animale, Dunod, 2004)

**Activation de R** par le messenger I<sub>aire</sub> → changement de conformation → association de la protéine G au complexe → GDP remplacé par GTP sur la su  $\alpha$ .

**Séparation des su  $\alpha$  et  $\gamma\beta$** , qui peuvent se lier l'une ou l'autre à l'effecteur pour l'activer.

**Hydrolyse du GTP en GDP** grâce à l'activité GTPasique de la su  $\alpha$  → reconstitution de la protéine G par réassociation des 3 su.

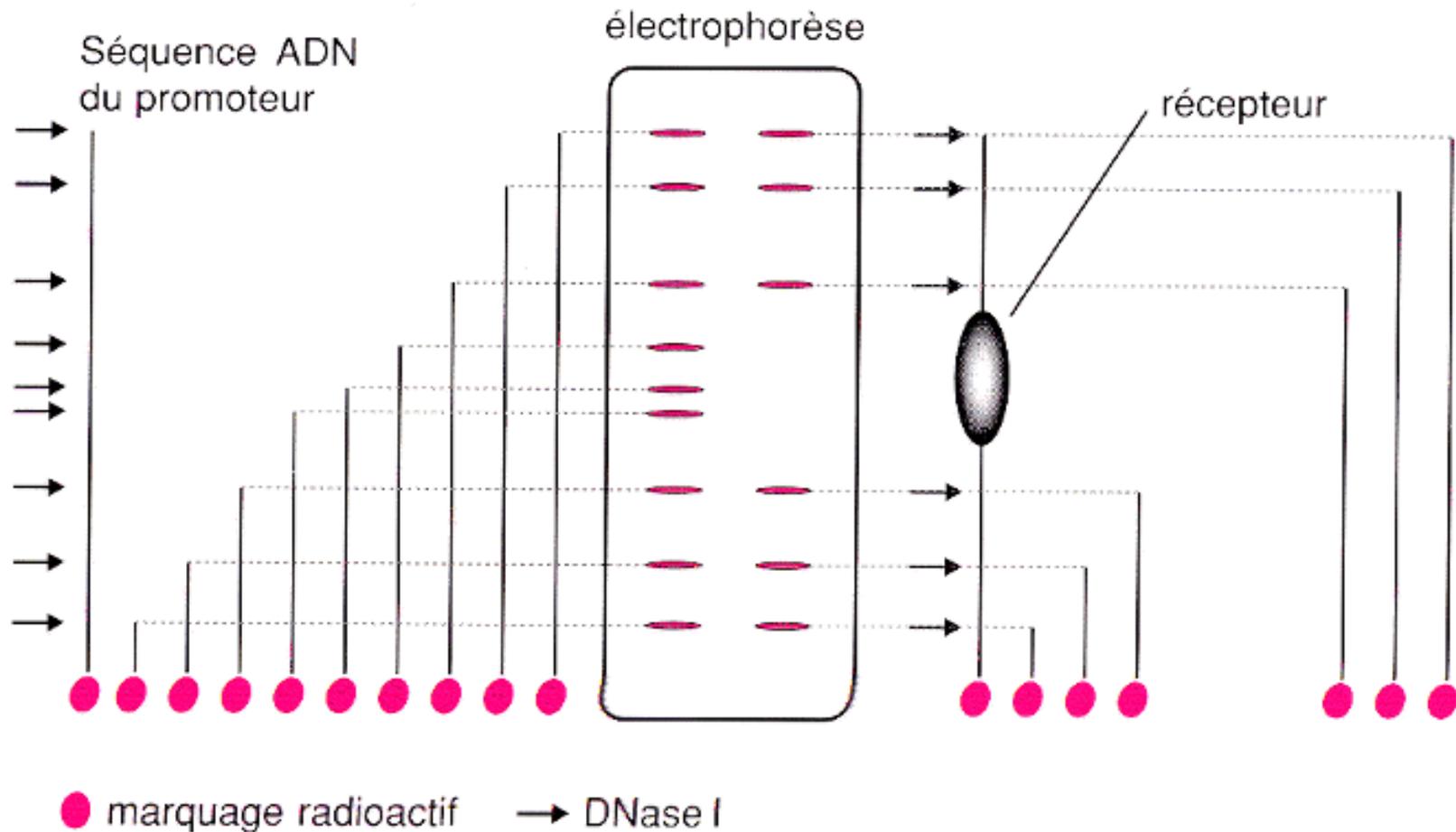
**Protéine G = commutateur moléculaire.**



*Toxine cholérique (ChT) inhibe l'activité GTPasique maintenant ainsi l'activité de l'effecteur. Choléra.*

*Toxine pertussique (PT) bloque le remplacement du GDP par le GTP inhibant son action sur l'effecteur. Coqueluche.*

## Comm 11 : Méthode d'identification de la région de liaison d'un récepteur nucléaire au promoteur par protection à la DNase I.



Le footprint ou footprinting de l'ADN permet l'identification des protéines et facteurs de transcription se fixant sur une séquence de l'ADN

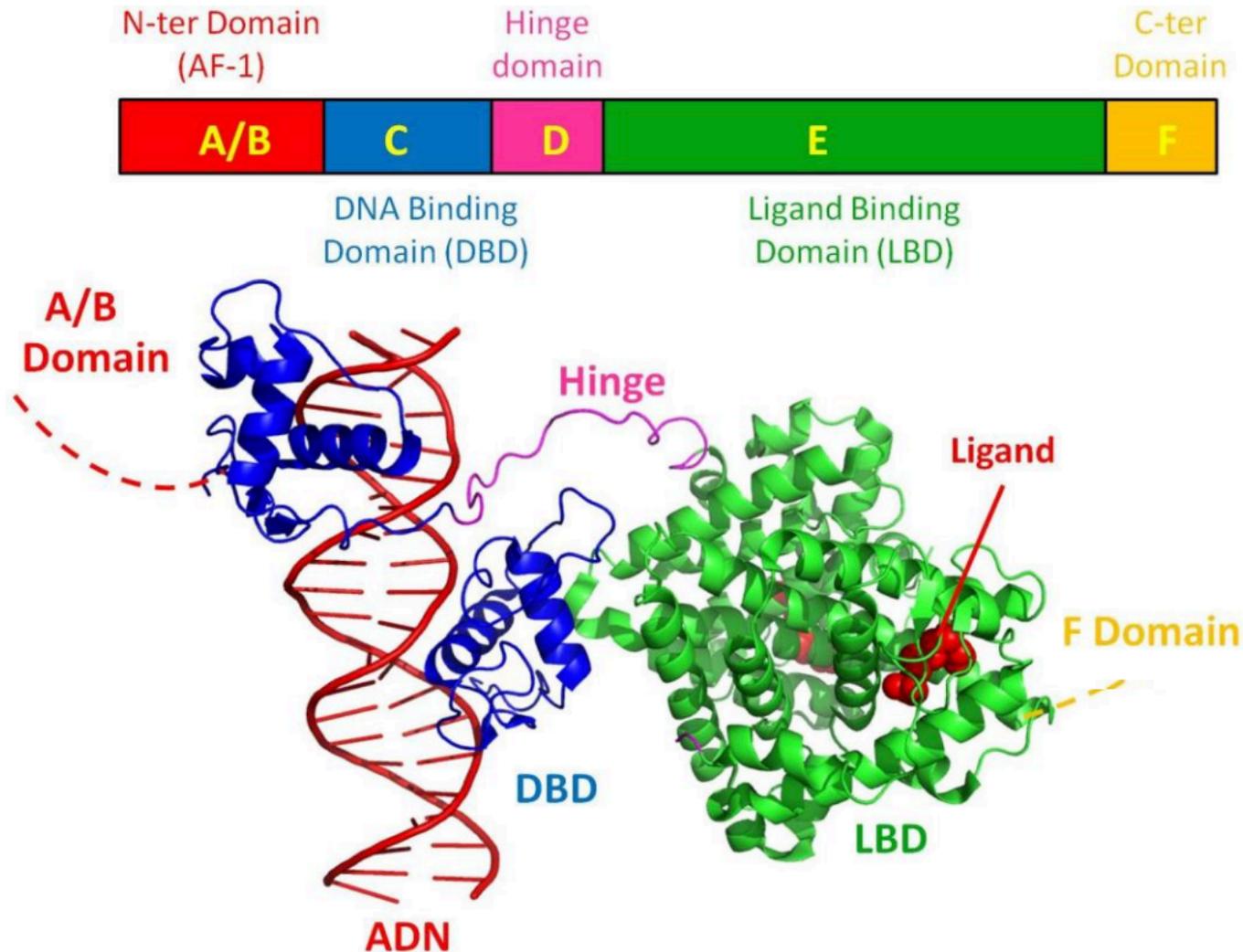
## Comm 12 : Modèle d'organisation d'un récepteur nucléaire et étapes de transduction du message

Domaine A/B N-ter : variable, spécificité fonctionnelle et cellulaire ;

Domaine C, très conservé, reconnaissance et liaison à l'ADN (DBD): motifs en « doigts de zinc » ;

Domaine D flexible, rôle de pivot dans les changements de conformation de la protéine ;

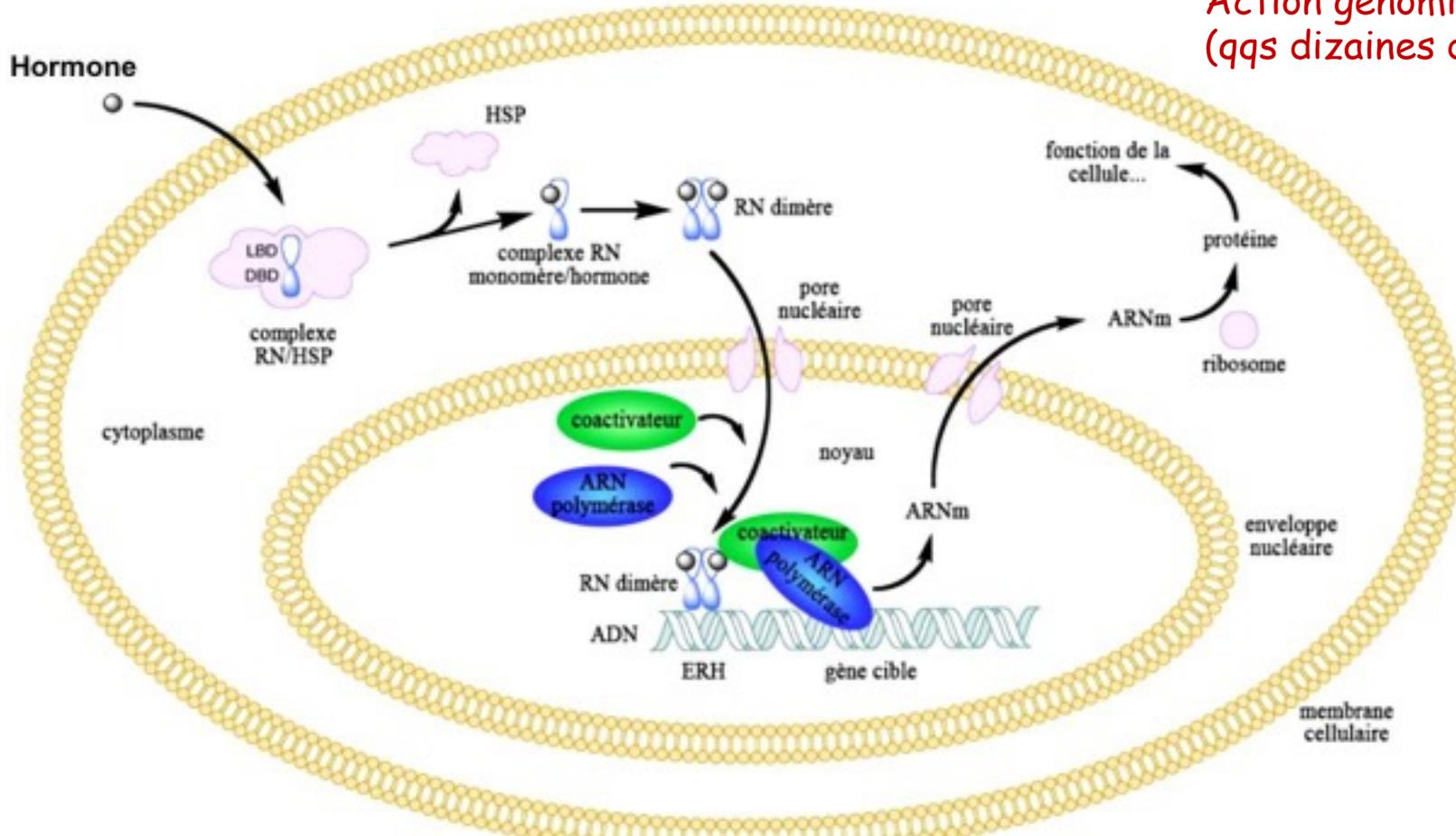
Domaine E C-ter : site de fixation spécifique de liaison au ligand (LBD)



# Comm 12 : Modèle d'organisation d'un récepteur nucléaire (RN) et étapes de transduction du message

HSP (heat shock protein) = protéine chaperonne qui maintient R en conformation inactive .

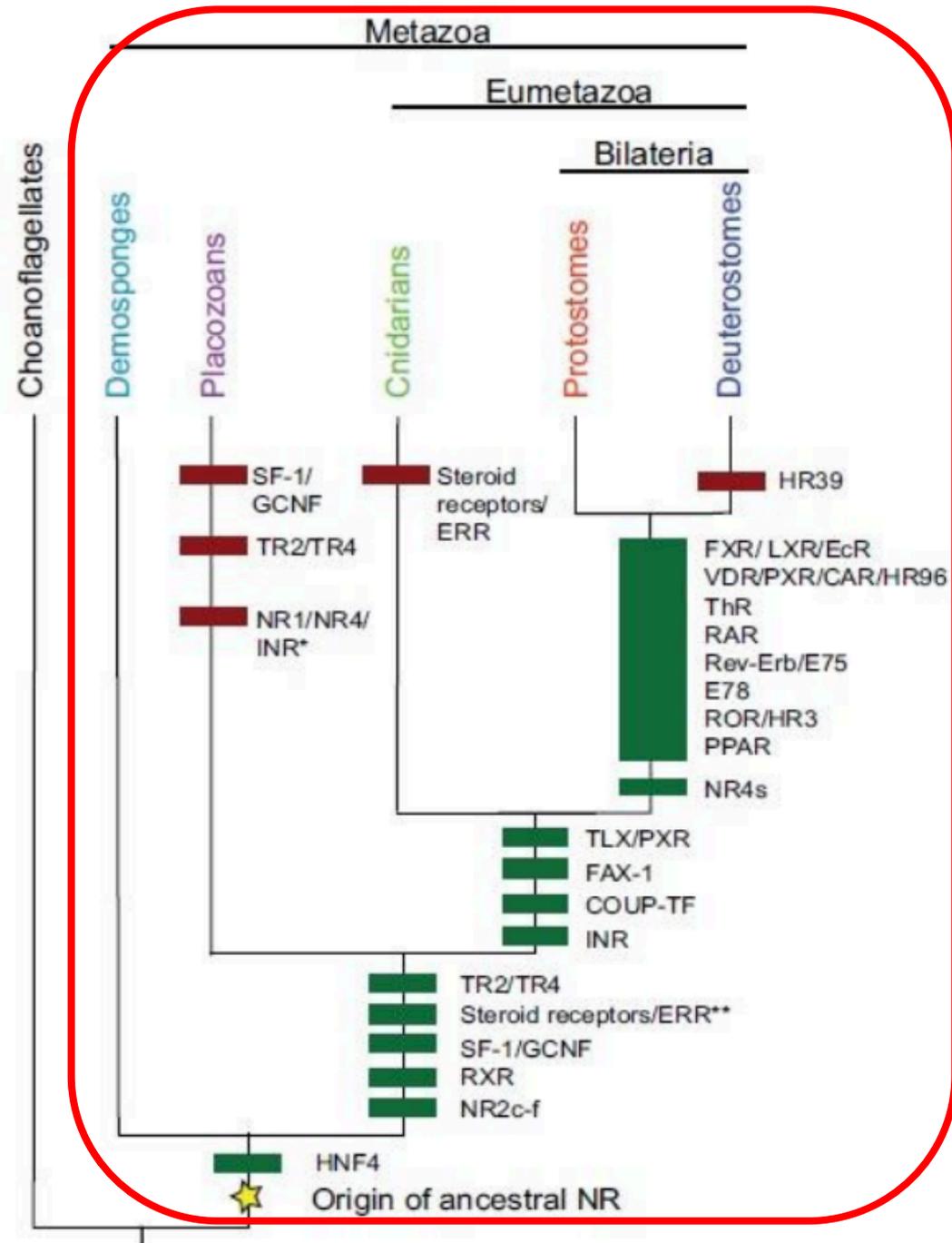
Action génomique lente  
(qqz dizaines de minutes)



RN joue le rôle d'un facteur de transcription en se liant à un HRE (Hormone Responsive Element) du gène et en promouvant ou réprimant l'expression de certains gènes.

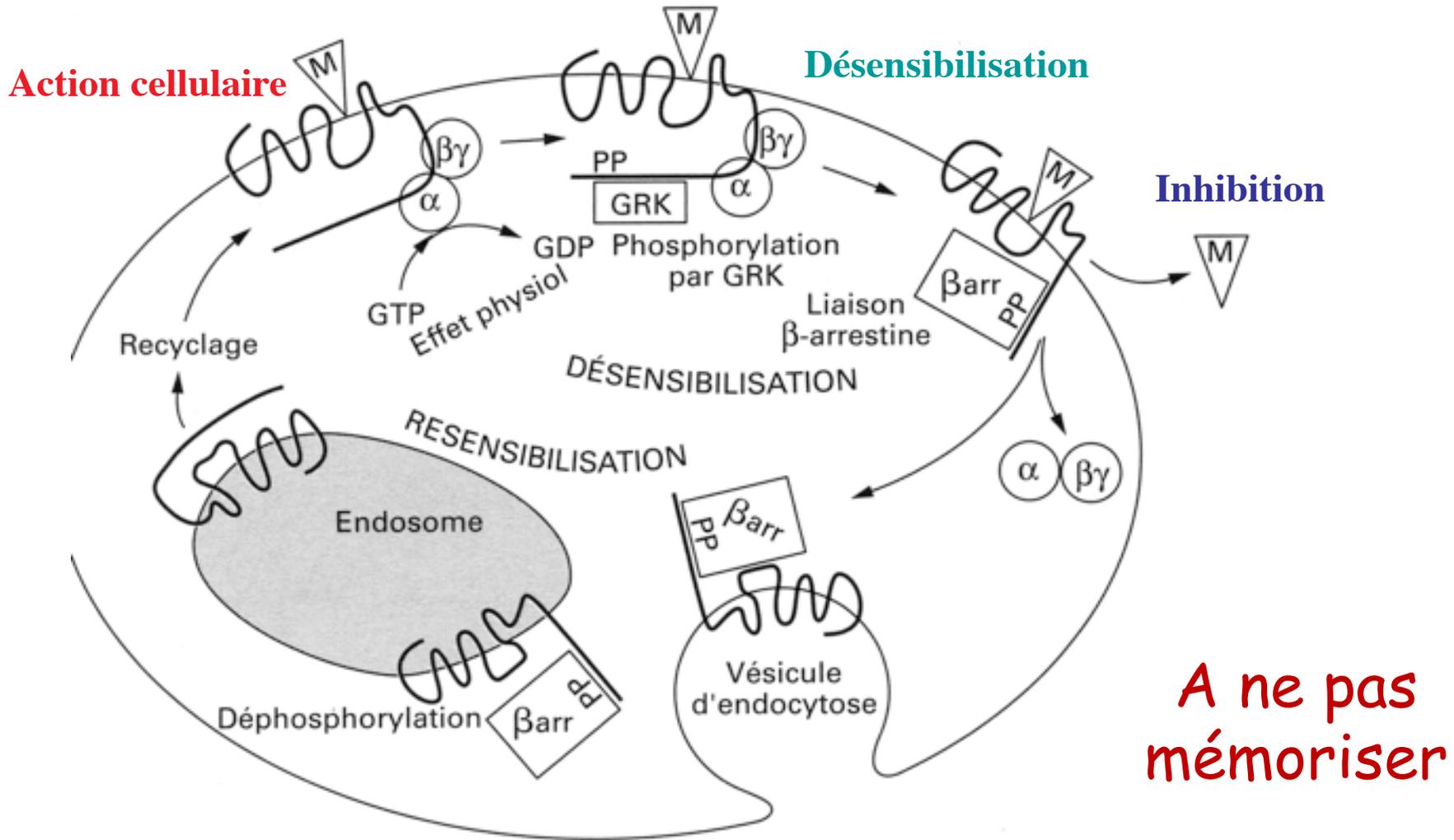
Une analyse phylogénétique de l'ensemble des récepteurs nucléaires connus montre que:

- Les récepteurs nucléaires sont présents chez tous les métazoaires et sont propres à ce taxon. Ils constituent une synapomorphie.
- Leur distribution n'est pas la même dans tous les taxons à cause d'évènements de délétions et de duplications qui ont eu lieu au cours de l'évolution.



# Comm 14 La régulation des récepteurs (BA et PhysioA, Dunod, 2004)

Désensibilisation par phosphorylation (PP) par la GRK et inhibition par la liaison de la  $\beta$ -arrestine ( $\beta$ arr) puis resensibilisation par internalisation dans l'endosome, déphosphorylation et recyclage vers la membrane plasmique.



GRK: G Receptor protéine Kinase

# LES COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES CHEZ LES MÉTAZOAIRES

## INTRODUCTION

### I. LA DIVERSITE DES MODALITES DE COMMUNICATION

#### A. LES DIFFERENTS TYPES DE COMMUNICATION CELLULAIRES

#### B. SEQUENCES ET ACTEURS DE LA COMMUNICATION CHIMIQUE

#### C. NATURE ET DIVERSITE DES MESSAGERS PRIMAIRES

#### D. LES RECEPTEURS CELLULAIRES DES MOLECULES INFORMATIVES

#### E. LES MECANISMES DE TRANSDUCTION

##### 1. Transduction directe

###### 1.1. Récepteurs canaux

###### 1.2. Récepteurs enzymes

##### 2. Transduction par l'intermédiaire de seconds messagers intracellulaires

###### 2.1. Transduction par le second messenger AMPc

###### 2.2. Le GMPc comme second messenger

###### 2.3. Seconds messagers dérivés phosphoinositides membranaires

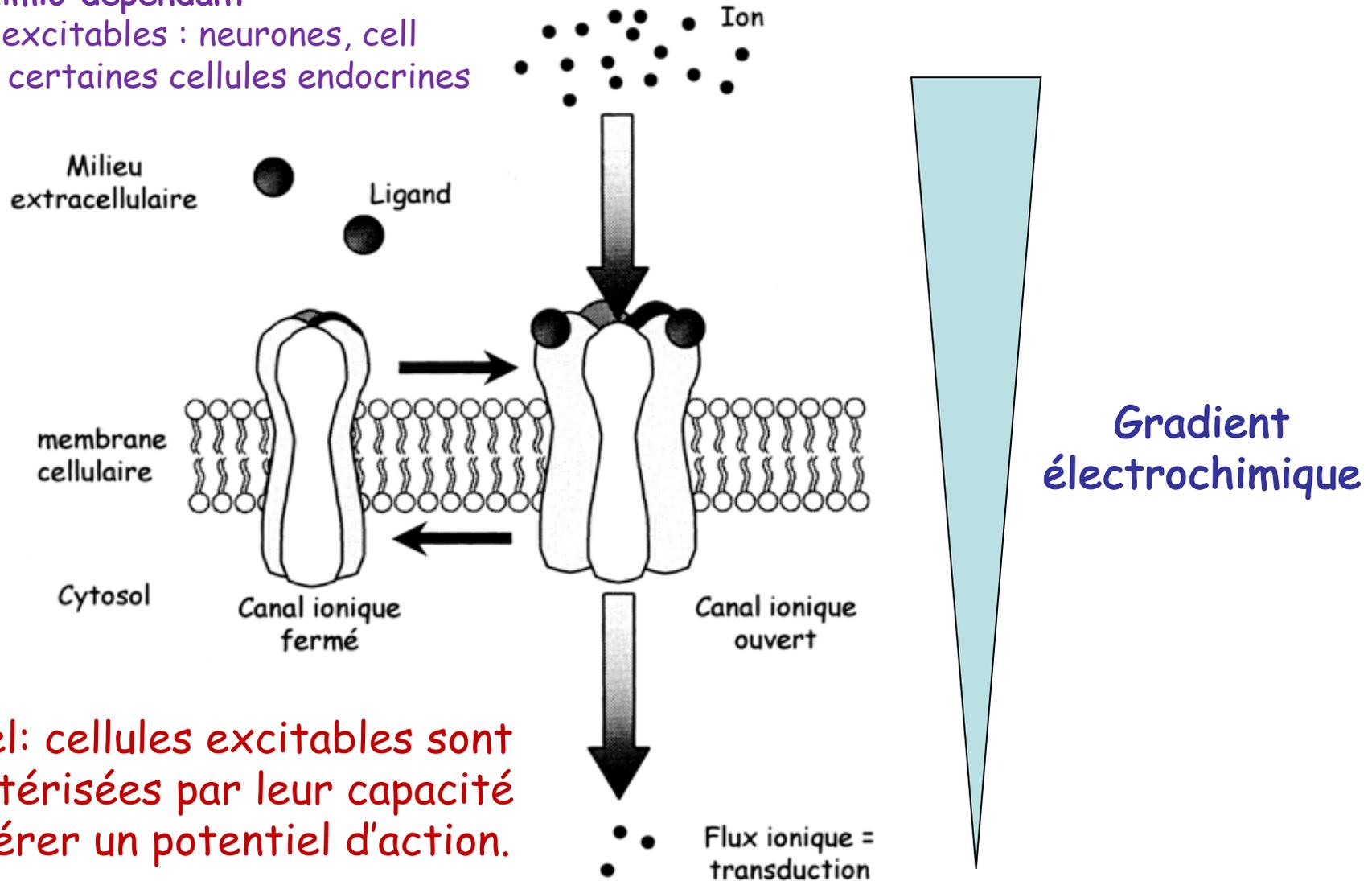
###### 2.4. Le calcium cytosolique est aussi un second messenger

##### 3. Amplification et modulation du signal au cours de la transduction

##### 4. Un exemple d'illustration : le contrôle du rythme cardiaque

# Comm 15a Représentation schématique du fonctionnement d'un récepteur-canal à l'acétylcholine (L'état pluricellulaire, Ellipses, 2003)

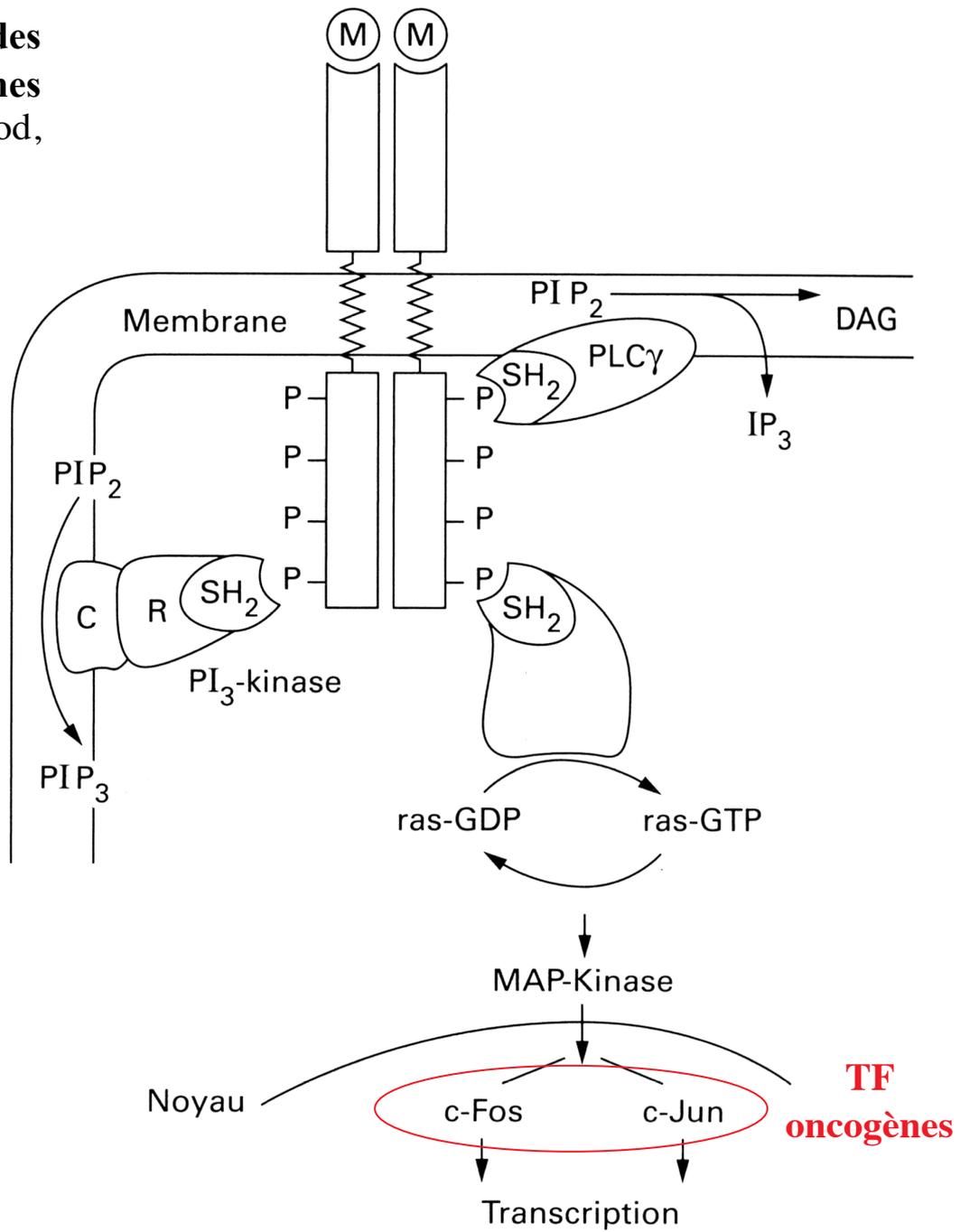
canal chimio-dépendant  
cellules excitables : neurones, cell  
musc et certaines cellules endocrines



Rappel: cellules excitables sont caractérisées par leur capacité à générer un potentiel d'action.

**Comm 15b Mécanismes de transduction des signaux détectés par les récepteurs enzymes aux facteurs de croissance (Bio et Phy A Dunod, modifié, 2004)**

La liaison du message M entraîne la dimérisation du récepteur et son autophosphorylation (P) sur les résidus tyrosine. Les phosphotyrosines constituent alors des sites de reconnaissance et d'activation pour divers effecteurs portant le domaine SH<sub>2</sub>.



Ras: protéine monomérique analogue à la sous-unité de la protéine G

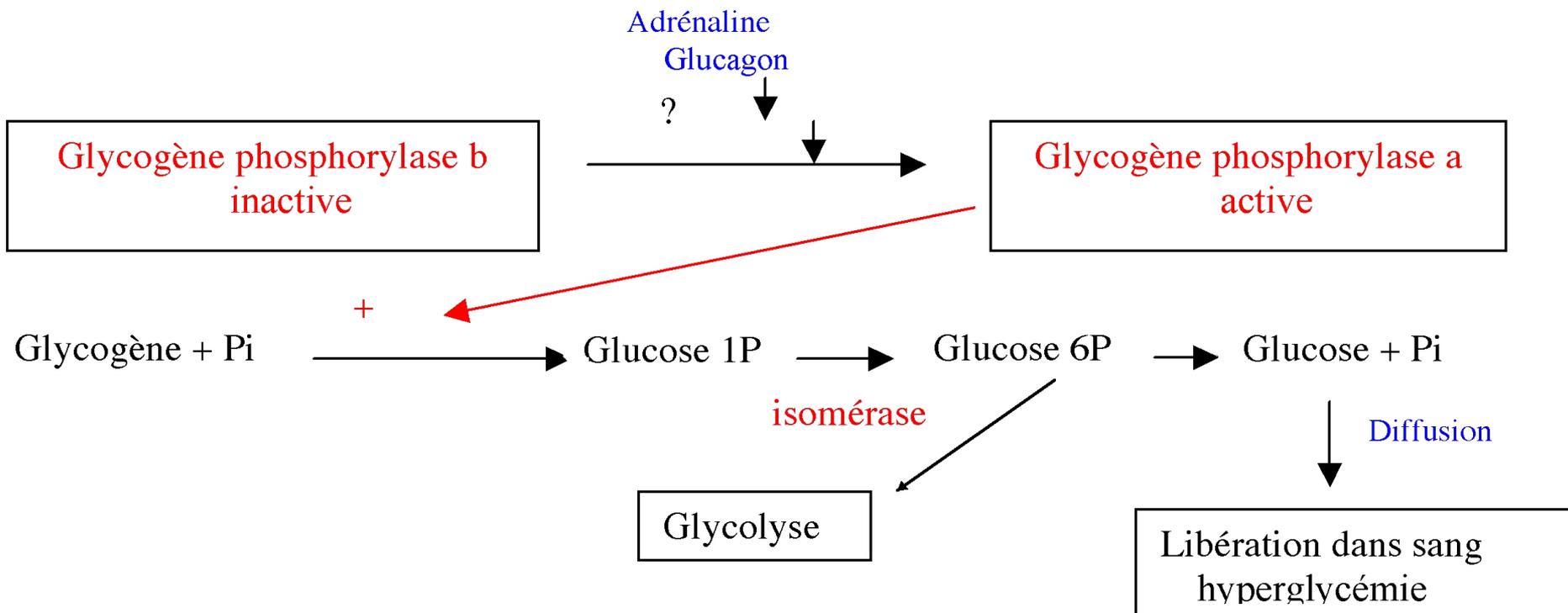
MAP kinase: Mitogen Activated Protein kinase

**Non au programme**

# Comm 16a : Le rôle du glucagon dans la glycogénolyse

## a. Découverte expérimentale

C'est le premier système à avoir été élucidé par Sutherland (1957) en travaillant la glycogénolyse hépatique stimulée par diverses hormones (adrénaline, glucagon, glucocorticoïde).



**Comm 16b : Le protocole de Sutherland mettant en évidence l'action membranaire du glucagon sur l'activité phosphorylase hépatique**

(in TOUT-EN-UN, 2eme année BCPST, DUNOD,2007)

**1/2 : Le glucagon indispensable à l'activité phosphorylase**

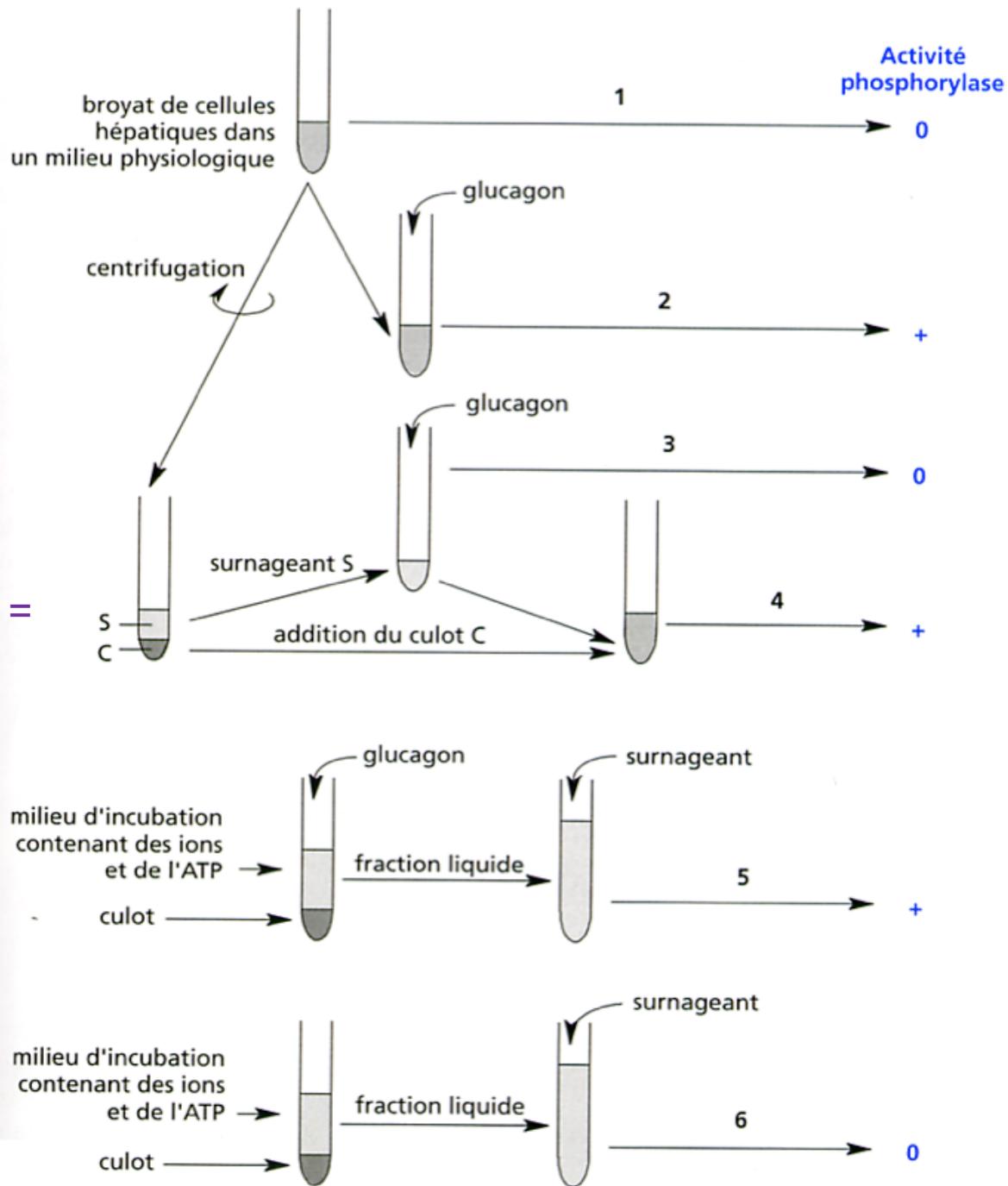
**3/4 : Action par voie membranaire et non directement sur la fraction cytosolique.**

**Glucagon seul + culot membranaire = 0 effet (exp non illustrée ici)**

**5/6 : Le surnageant seul n'a aucun effet**

**6 : Si de l'AMPc est rajouté au surnageant, l'activité phosphorylase a lieu (exp non illustrée ici)**

**Le glucagon permet donc la transformation ATP → AMPc**

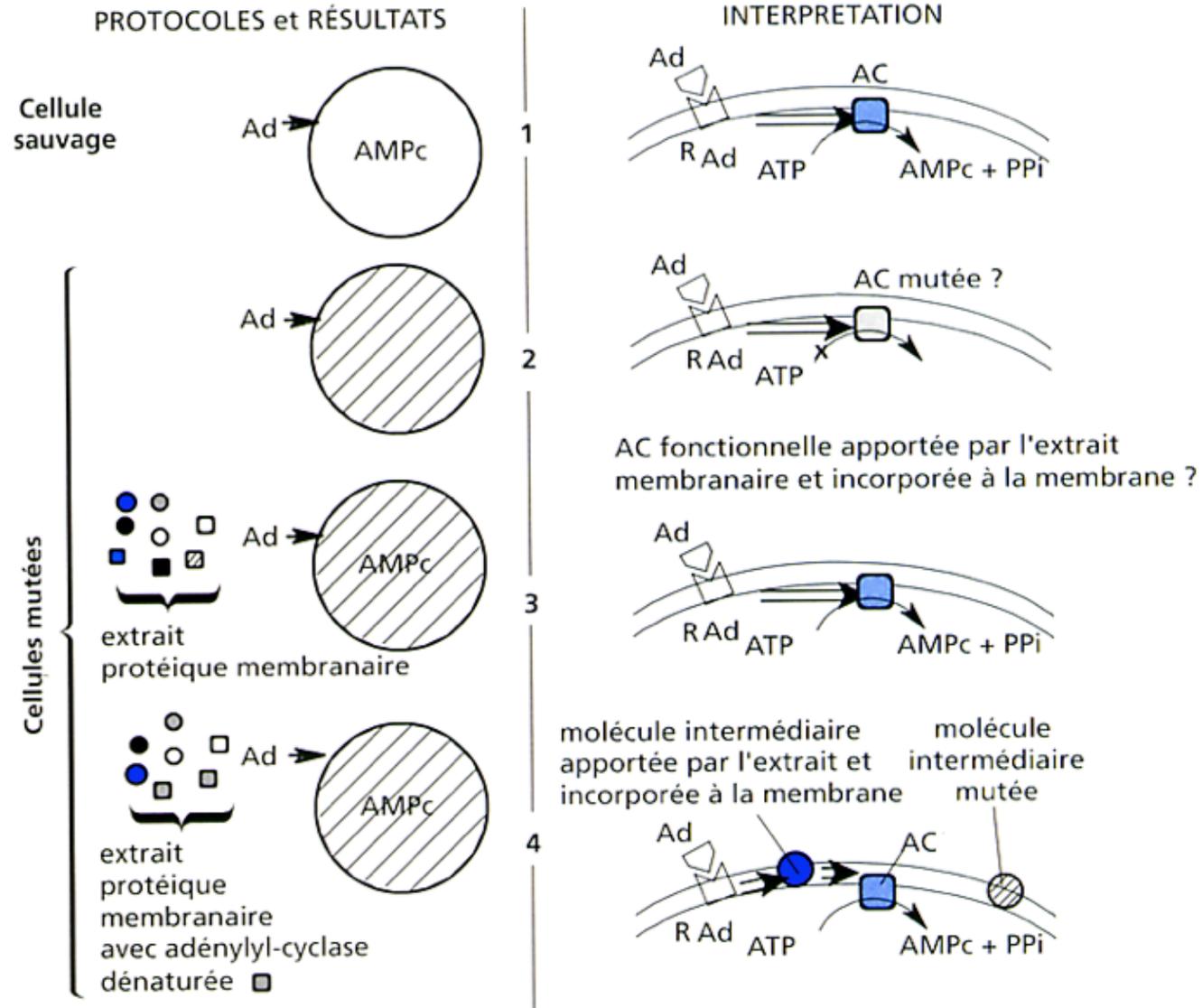


1. La cellule sauvage produit de l'AMPc sous l'effet de l'adrénaline.

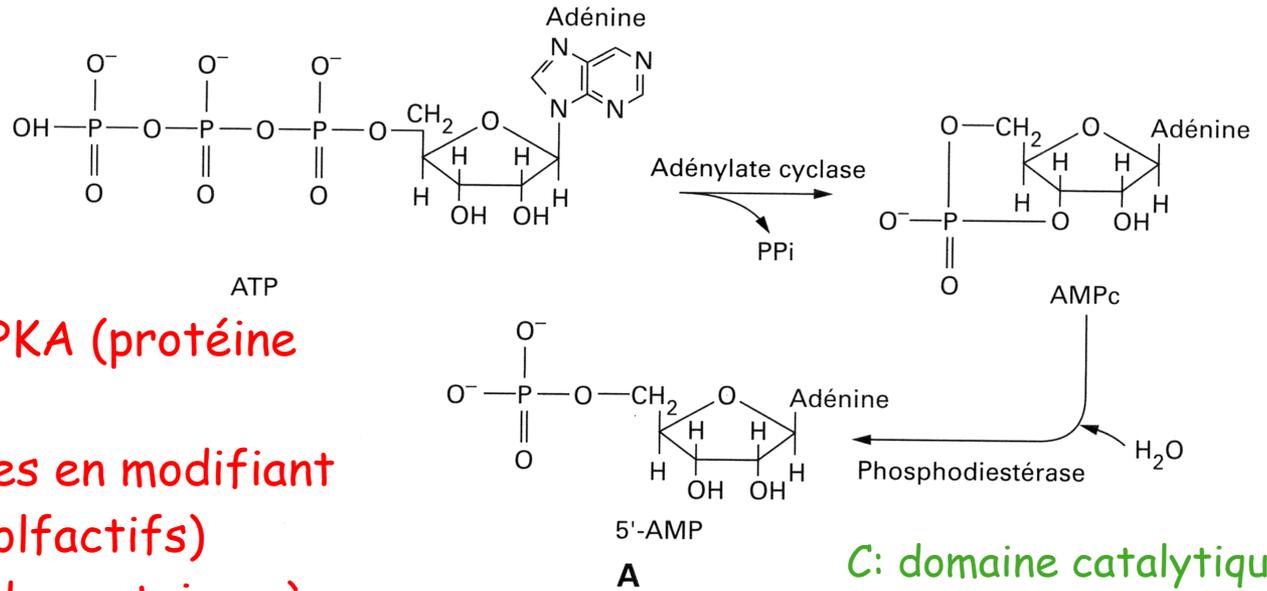
2. Il existe des mutants qui ne répondent pas aux messagers alors qu'ils possèdent des récepteurs fonctionnels. L'adénylate cyclase est-elle mutée ?

3. Rajout d'extraits de protéines mbraires des cellules sauvages → mutation abolie. Hyp: l'extrait a apporté l'adénylate cyclase (E) fonctionnelle qui compense celle du mutant.

4. Rajout de prot mbraires dont l'adénylate cyclase est dénaturée par chauffage: mutation tjs abolie = Adénylate cyclase des mutants tjs fonctionnelle → mutat° affecte intermédiaire entre le R et E



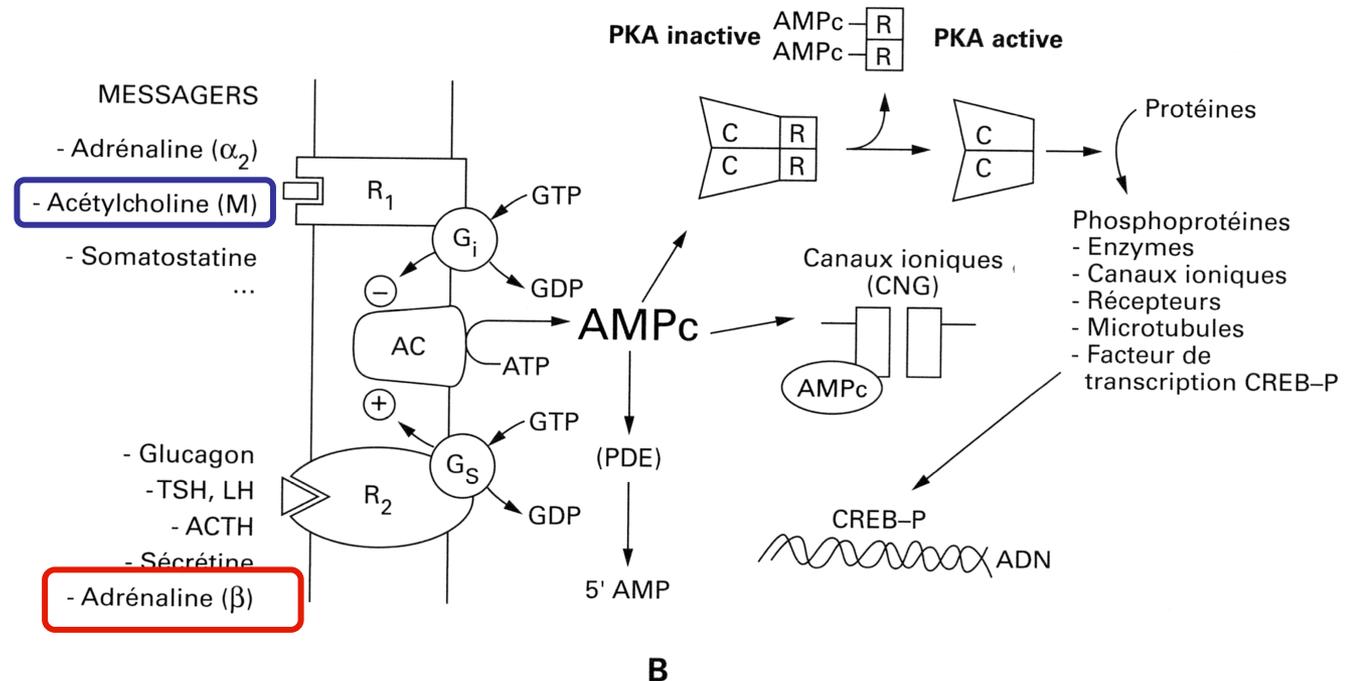
# Comm 17 L' AMPc : biosynthèse et modes d' action (in BA et PhyA, Dunod, 2004)



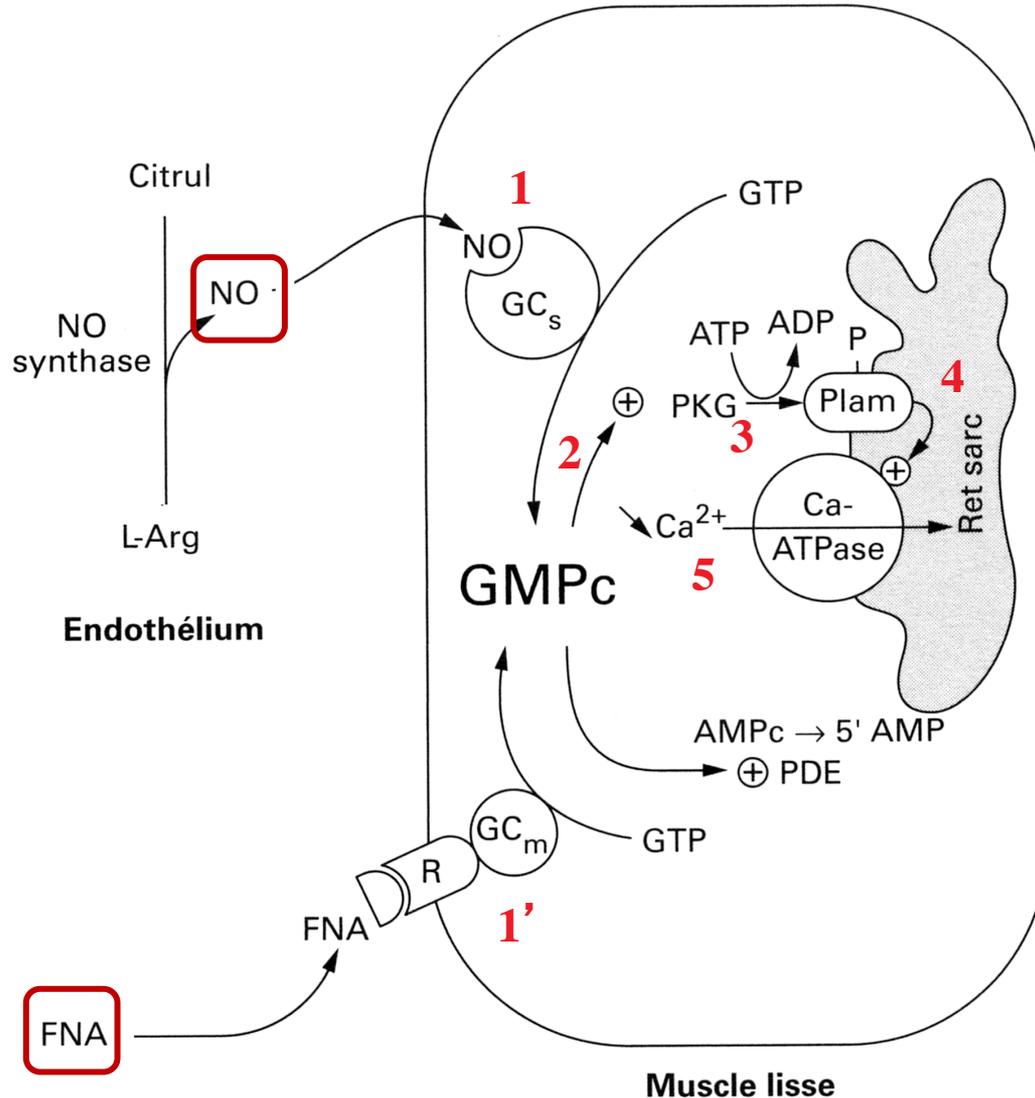
**C: domaine catalytique**  
**R: domaine régulateur**

AMPc → activation de la PKA (protéine kinase A) qui peut :

- Se lier à des cx ioniques en modifiant leur activité (chimioR olfactifs)
- Modifier l'expression de certains gènes



**Comm 18 Le GMP cyclique comme second messenger intervenant dans la relaxation du muscle lisse vasculaire par des mécanismes dépendant ou non de l' endothélium (in BA et PhyA, Dunod, 2004)**



La Guanylate cyclase soluble (GC<sub>s</sub>) est activée par le NO.

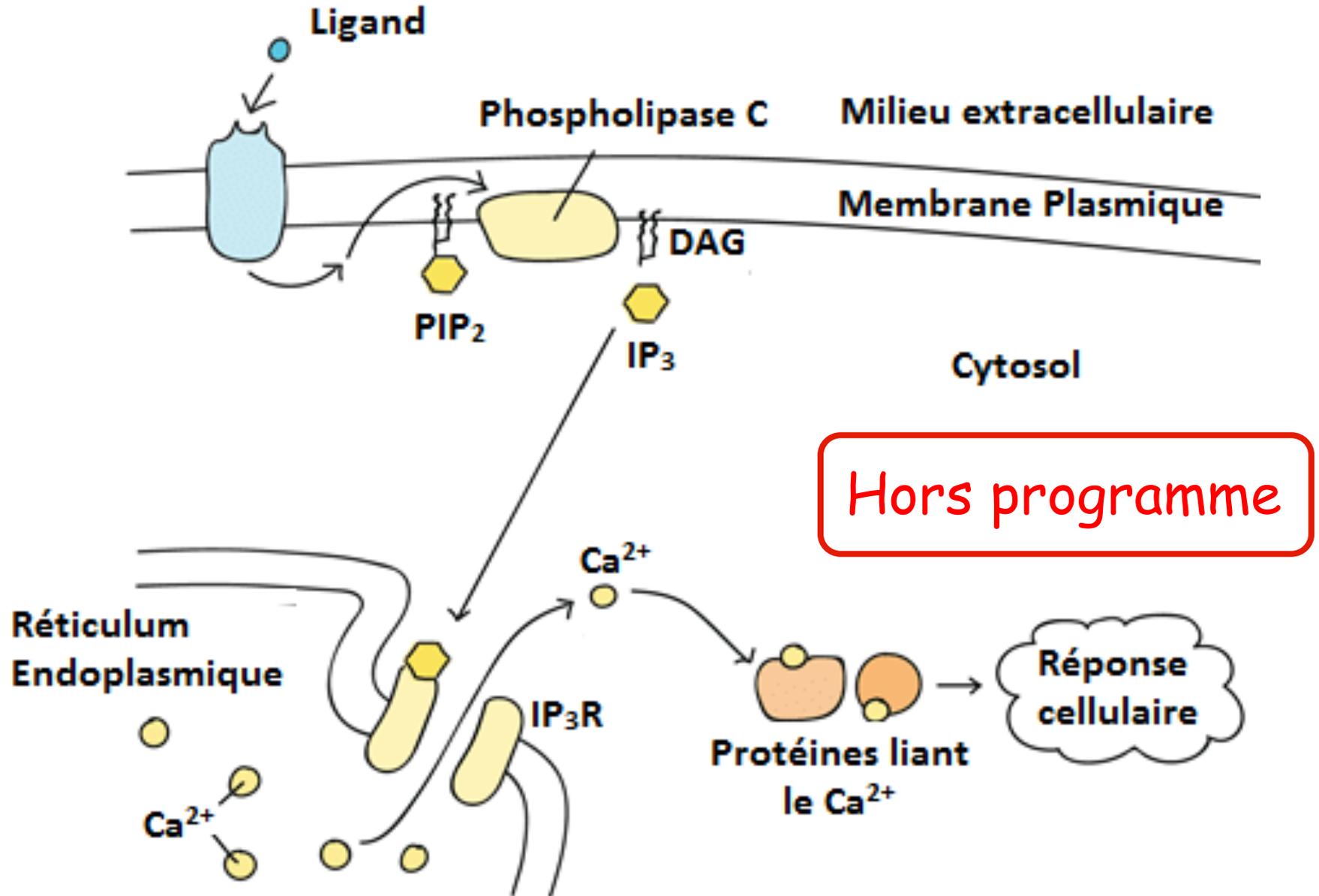
La Guanylate cyclase membranaire (GC<sub>m</sub>) est activée par le FNA.

Dans les deux cas, il y a augmentation de GMPc qui active une protéine kinase (PKG), conduisant à une diminution du Ca<sup>2+</sup> dans la cellule et à une vasodilatation.

Phosphorylation du phospholamban →  
Repompage du Ca --> VD

Hors programme

# Comm 19 Effets physiologiques des systèmes de transduction utilisant les seconds messagers dérivés du métabolisme des phosphoinositides



## Bilan : les principaux types de seconds messenger

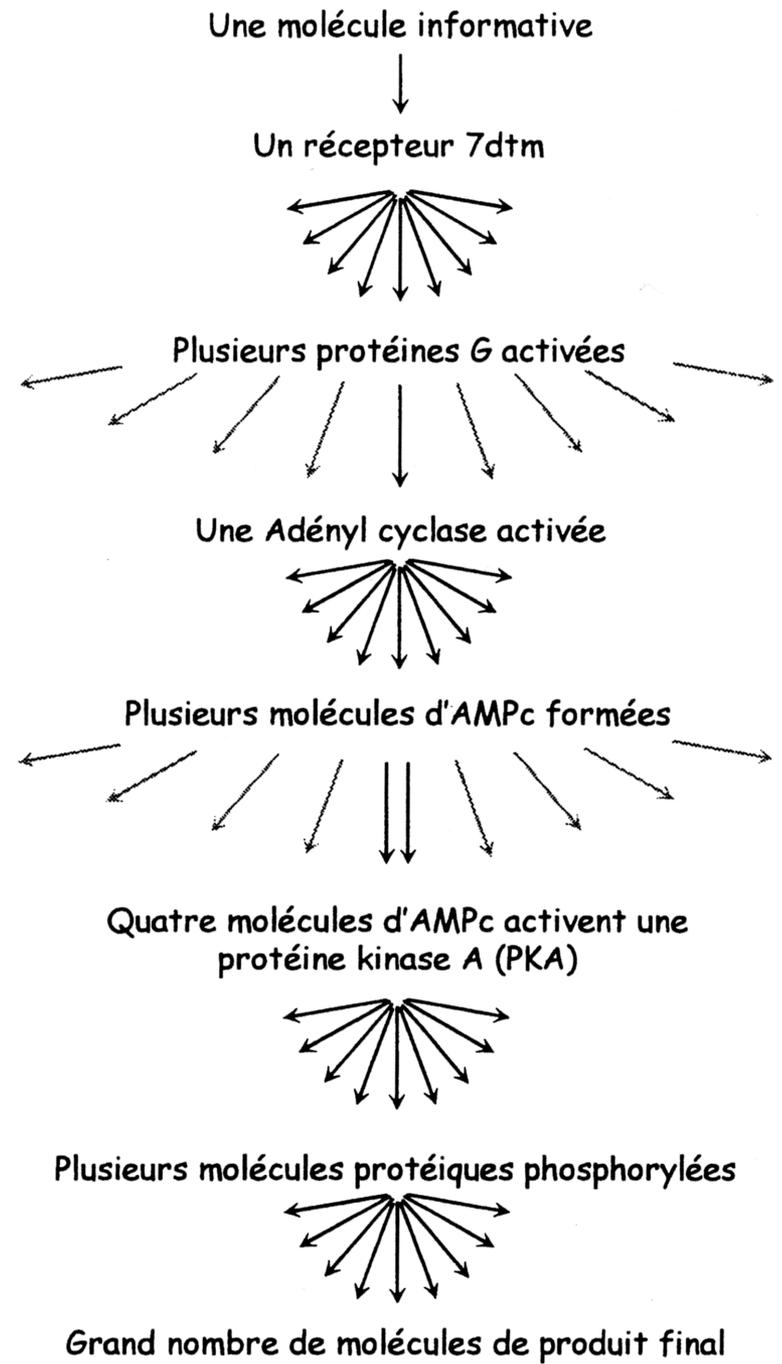
- $\text{Ca}^{2+}$  : le plus simple, extracellulaire (il pénètre par des canaux spécifiques) ou intracellulaire (libéré des sites internes de stockage)
- **AMPc** : dérivé de l'ATP, le plus important des seconds messagers. Transmission du message à partir de récepteur se fait par une protéine G et l'adénylate cyclase. Il existe une voie activatrice et une voie inhibitrice.
- **IP3** : impliqué dans la signalisation calcique. Transmission du message aussi par une protéine G qui active la PLC. Pas de voie inhibitrice connue.

**Comm 20a Phénomène d' amplification du signal dans le cas d' un récepteur 7TM activant l' adényl cyclase (in l' état pluricellulaire, Ellipses, 2003)**

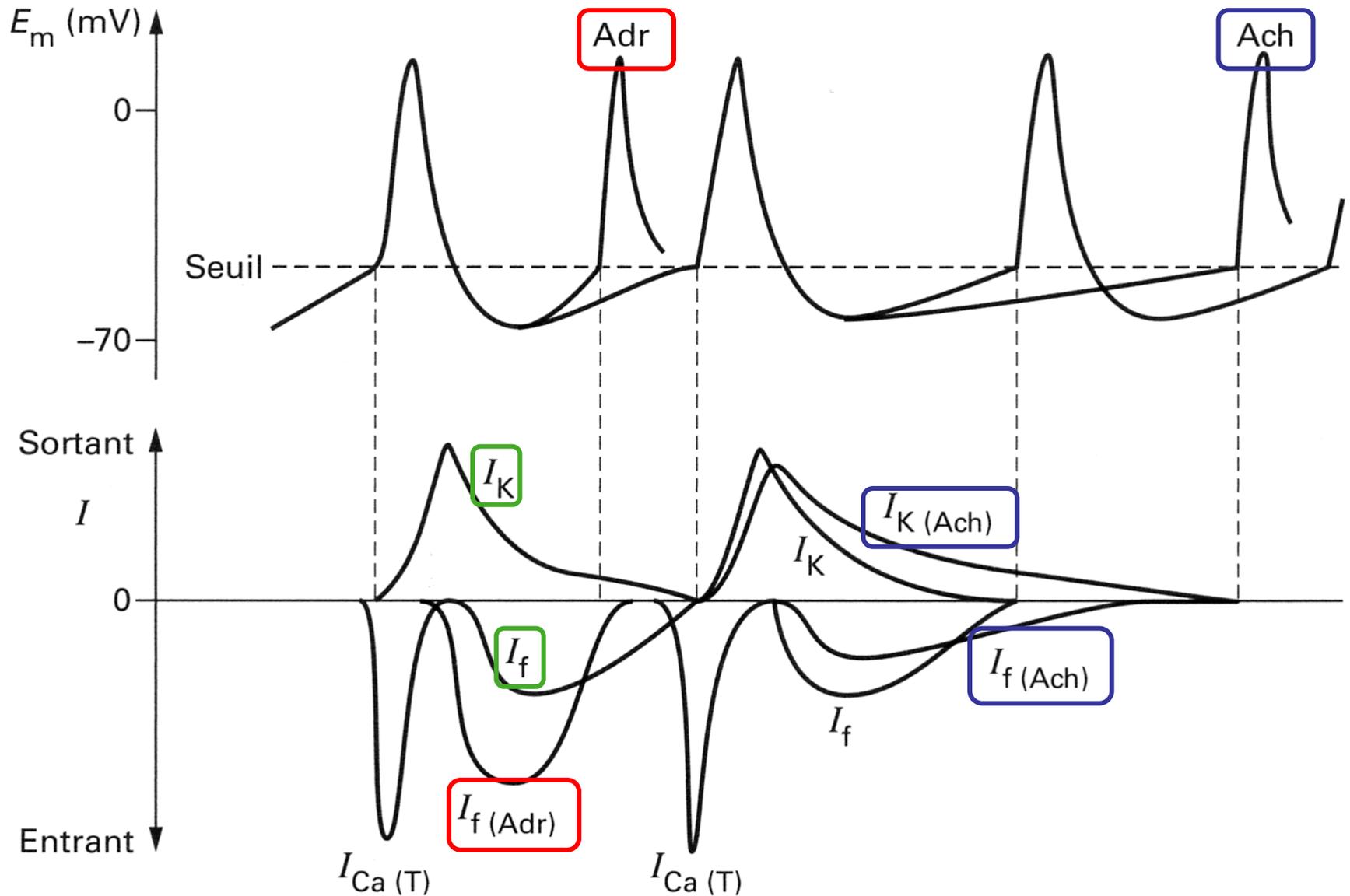
Les protéine G sont des :  
Commutateurs moléculaires  
Amplificateurs moléculaires.

Interaction L-R susceptible d'activer plusieurs protéines G.

Adénylate cyclase = effecteur cible de nombreux R dont ceux de l'adrénaline.  
Récepteurs adrénérgiques de type  $\alpha$  ou  $\beta$ . Selon le type de R, action par les protéines Gs ou Gi  $\rightarrow$  régulation fine de la transduction du signal extracellulaire (cf cours circulation).



# Comm 21a Variations du potentiel membranaire et des courants ioniques dans les cellules nodales du NSA (in BA-PhyA, Dunod, 2004)

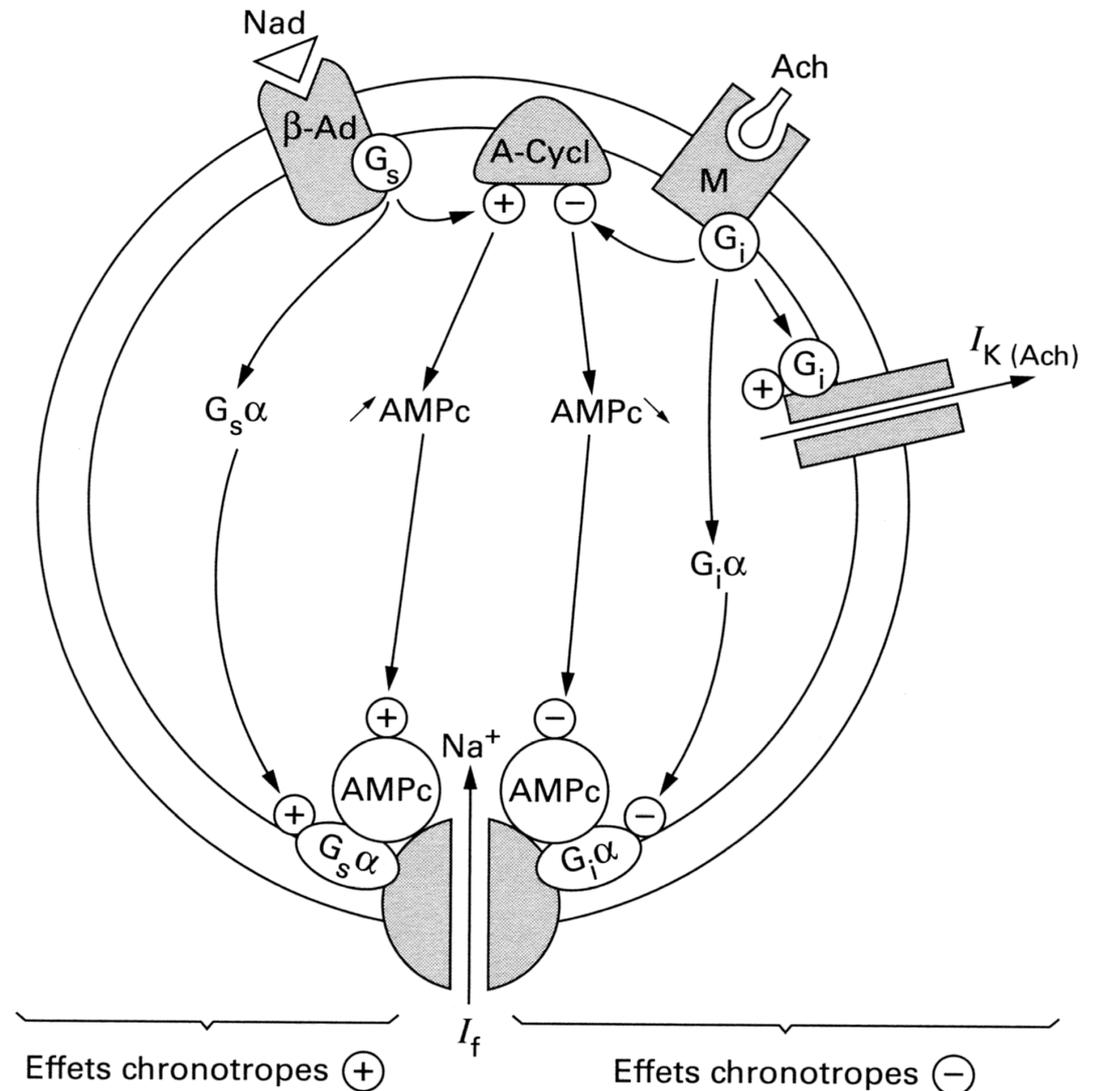


# Comm 21b Mécanismes de transduction intervenant au niveau des cellules du pacemaker cardiaque (in BA-PhyA, Dunod, 2004)

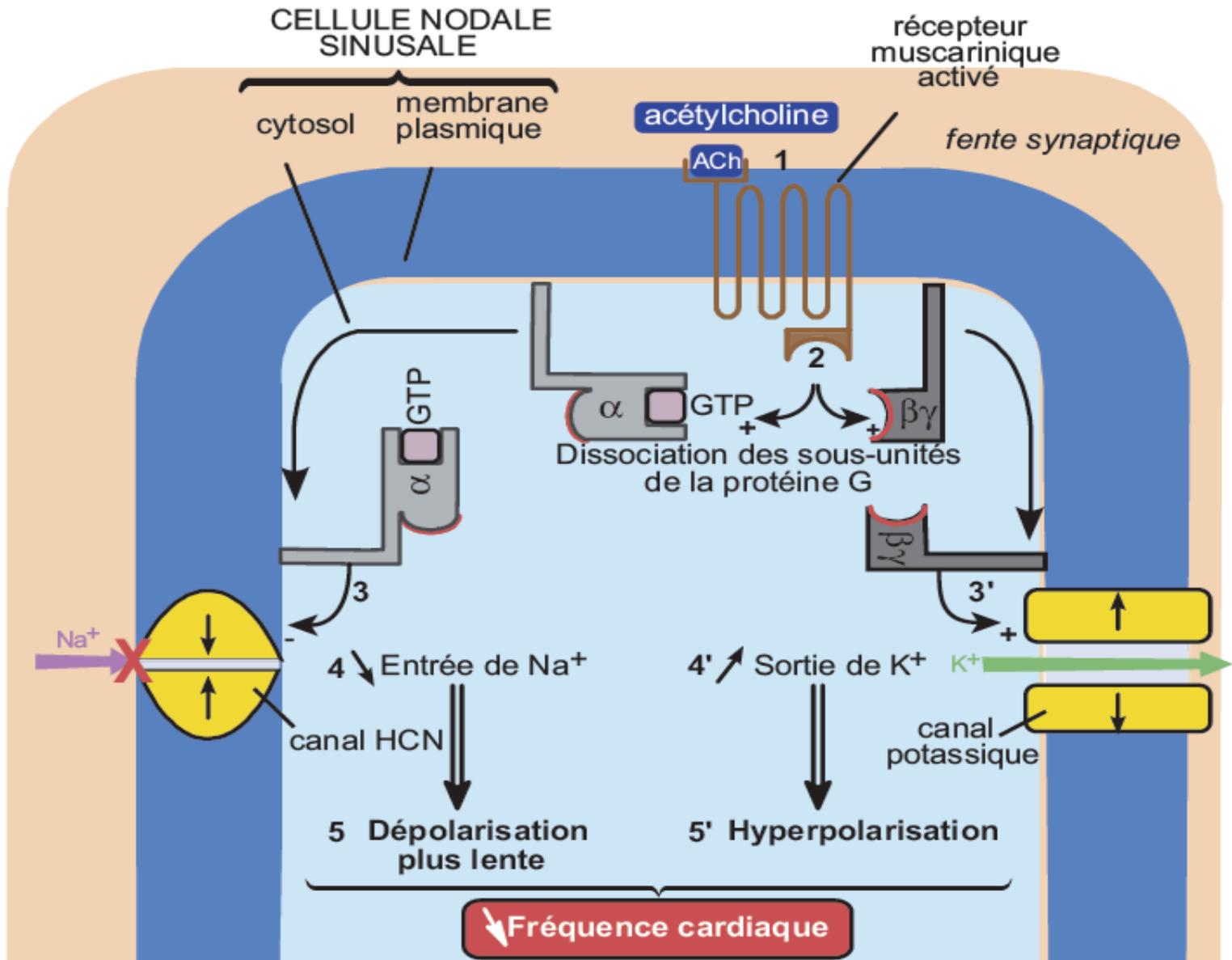
Stimulation cholinergique couplée négativement à l'adénylate cyclase par le biais de la protéine  $G_i$  qui peut aussi agir directement sur le canal  $I_f$  et  $I_{K(Ach)}$ .

Stimulation adrénérgique couplée positivement à l'adénylate cyclase par le biais de la protéine  $G_s$  qui peut aussi agir directement sur le canal  $I_f$ .

De plus les variations de AMPc modulent positivement ou négativement le canal  $I_f$  par une liaison directe à ce canal.

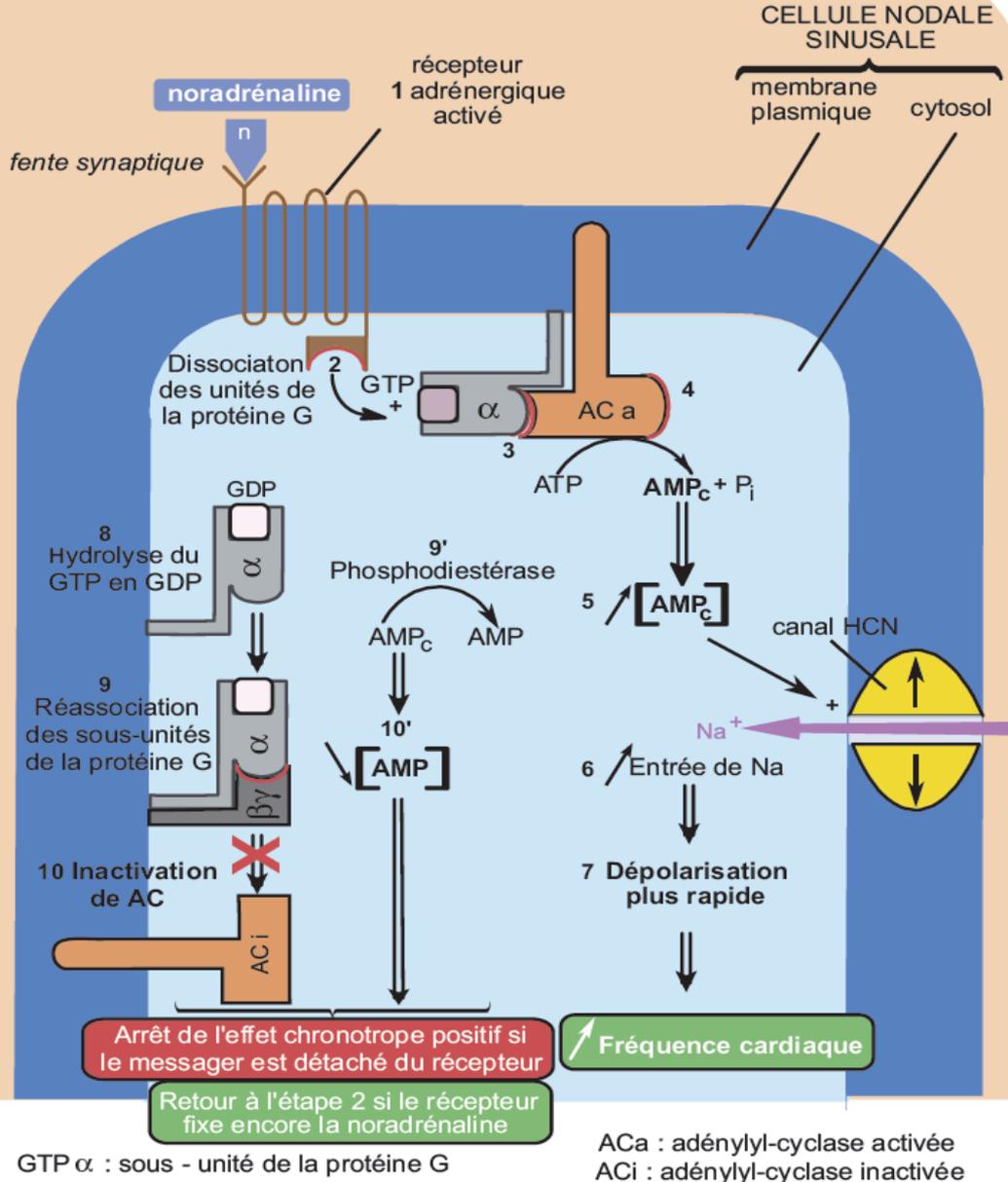


**Circ 43 Effet chronotrope - de l'acétylcholine sur une cellule du NSA via les récepteurs muscariniques mAChR (in Tout-En-Un, Dunod, 2014).**



GTP  $\alpha$ ,  $\beta\gamma$ : sous - unités de la protéine G    ACi : adénylyl-cyclase inactivée

# Circ 43 Effet chronotrope + de la noradrénaline sur une cellule du NSA via des récepteurs adrénergiques



La sous-unité  $G_{\alpha s}$  peut aussi stimuler directement l'ouverture des canaux HCN, ce qui n'a pas été représenté sur la figure

Schémas 8 à 10: arrêt de l'effet chronotrope positif  
Durée de l'action de la NA limitée dans le temps car les molécules de NA sont recapturées par les terminaisons présynaptiques (contrairement à ACH détruite par action enzymatique).

# BILAN

Diversité des modalités de communication intercellulaire mais il existe toujours un ligand, le messenger  $I^{aire}$  et un récepteur spécifique associé

Il existe différentes modalités de transduction, directe ou indirecte dont le résultat est la signalisation intracellulaire.

Le système de transduction est non binaire il existe une modulation de la signalisation par amplification ou par désensibilisation des récepteurs assurant ainsi une certaine finesse de la communication intercellulaire.

## **II. LA COMMUNICATION HORMONALE**

### **A. LA NOTION D'HORMONE**

### **B. UN EXEMPLE : L'ADRÉNALINE**

- 1. Mise en évidence du rôle de la protéine G (déjà abordée)**
- 2. Des réponses différentes selon les récepteurs**
  - 2.1. La voie de l'AMPC sur les récepteurs b1 du coeur**
  - 2.2. La voie de l'IP3 sur les récepteurs  $\alpha$ 1 des vaisseaux**

## A. LA NOTION D'HORMONE

Critères pour qu'une substance puisse être qualifiée d'hormone.

### Avoir une spécificité d'origine

Production par un groupe de cellules spécialisées

- ✓ Généralement regroupées en une petite glande endocrine, richement vascularisée.
- ✓ Parfois noyés au sein d'un organe (cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans sécrétant l'insuline, cellules interstitielles des testicules sécrétant la testostérone...).

Le produit de sécrétion diffuse dans les capillaires sanguins →

Transport par voie sanguine

### Spécificité d'action

Action à très faibles doses ( $10^{-6}$  à  $10^{-12}$  moles.  $L^{-1}$ ) →

Nécessité de méthodes de dosages par radio-immunologie

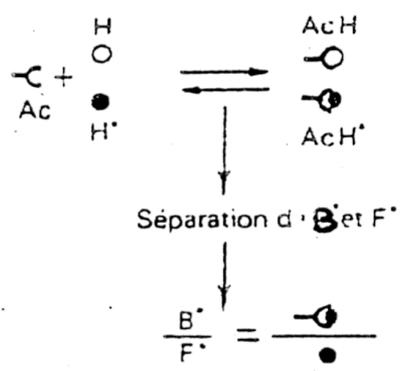
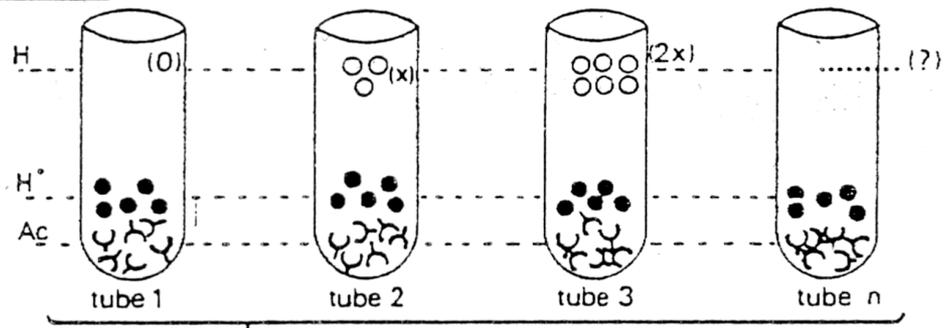
# 1) PRÉPARATION DES RÉACTIFS

- Purification ou synthèse de l'hormone H  $\rightarrow$   H
- Obtention d'anticorps anti-H (Ac)  $\rightarrow$   Ac



- Tétation de l'hormone H  $\rightarrow$   H\*

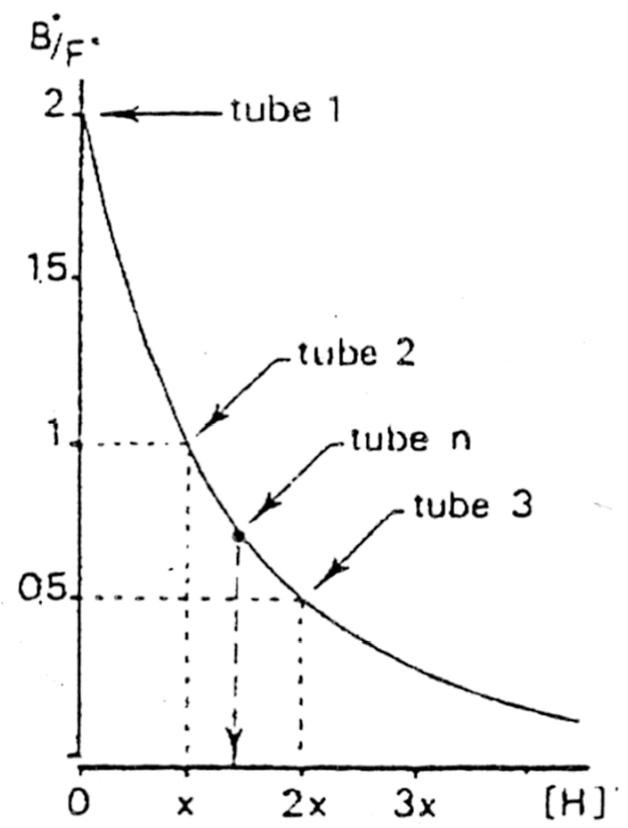
# 2) DOSAGE



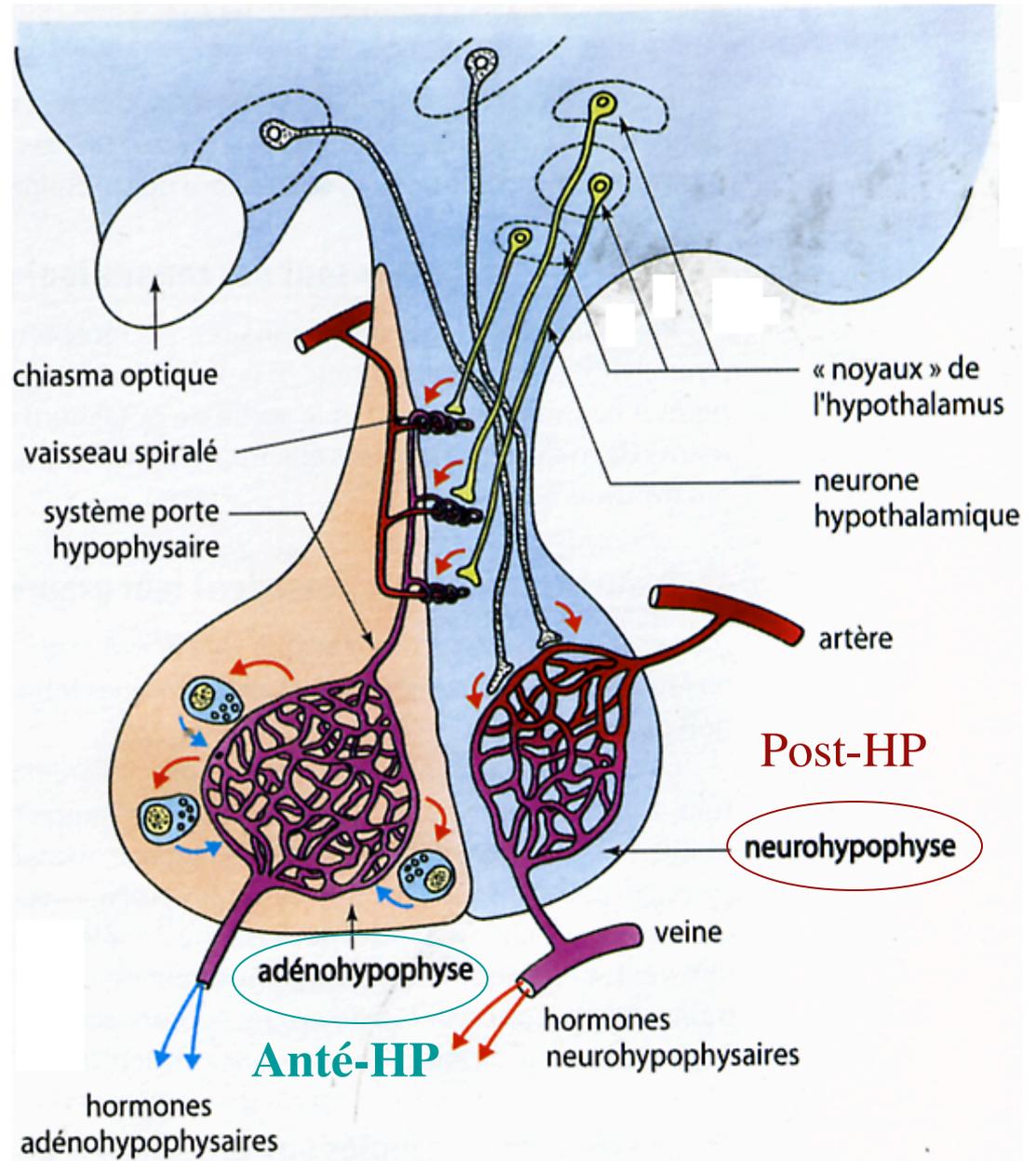
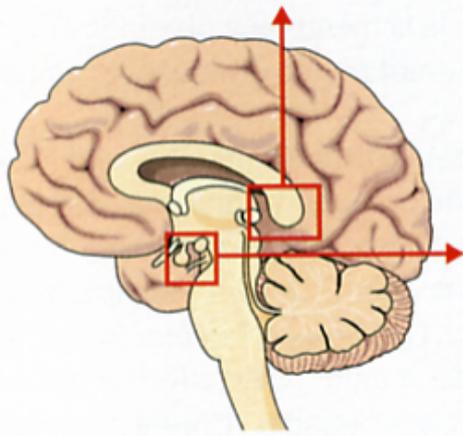
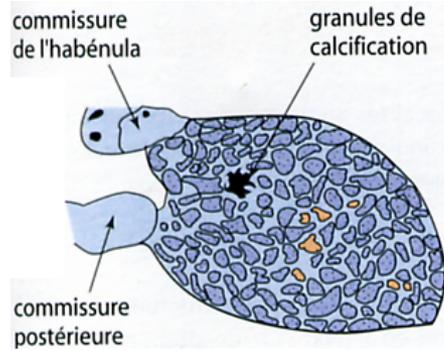
**B = bound = lié**  
**F = free = libre**

# Comm 22

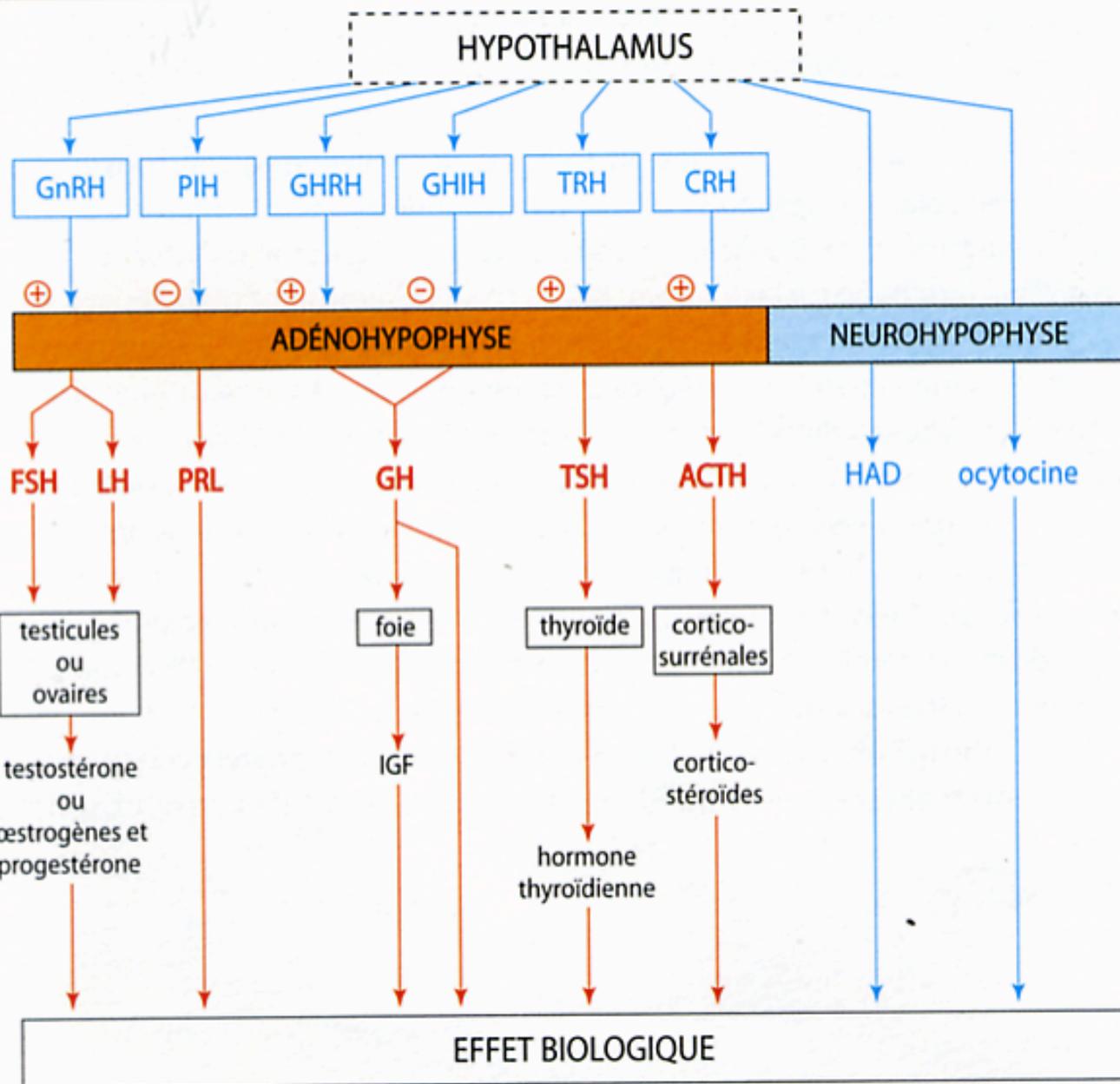
# Le dosage radioimmunologique



# Comm 23a Situation et organisation du système hypothalamo-hypophysaire et de l'épiphyse (in Biologie humaine, Nathan, 1999)



# Les systèmes contrôlés par l'hypothalamus (in Biologie humaine Nathan 1999)



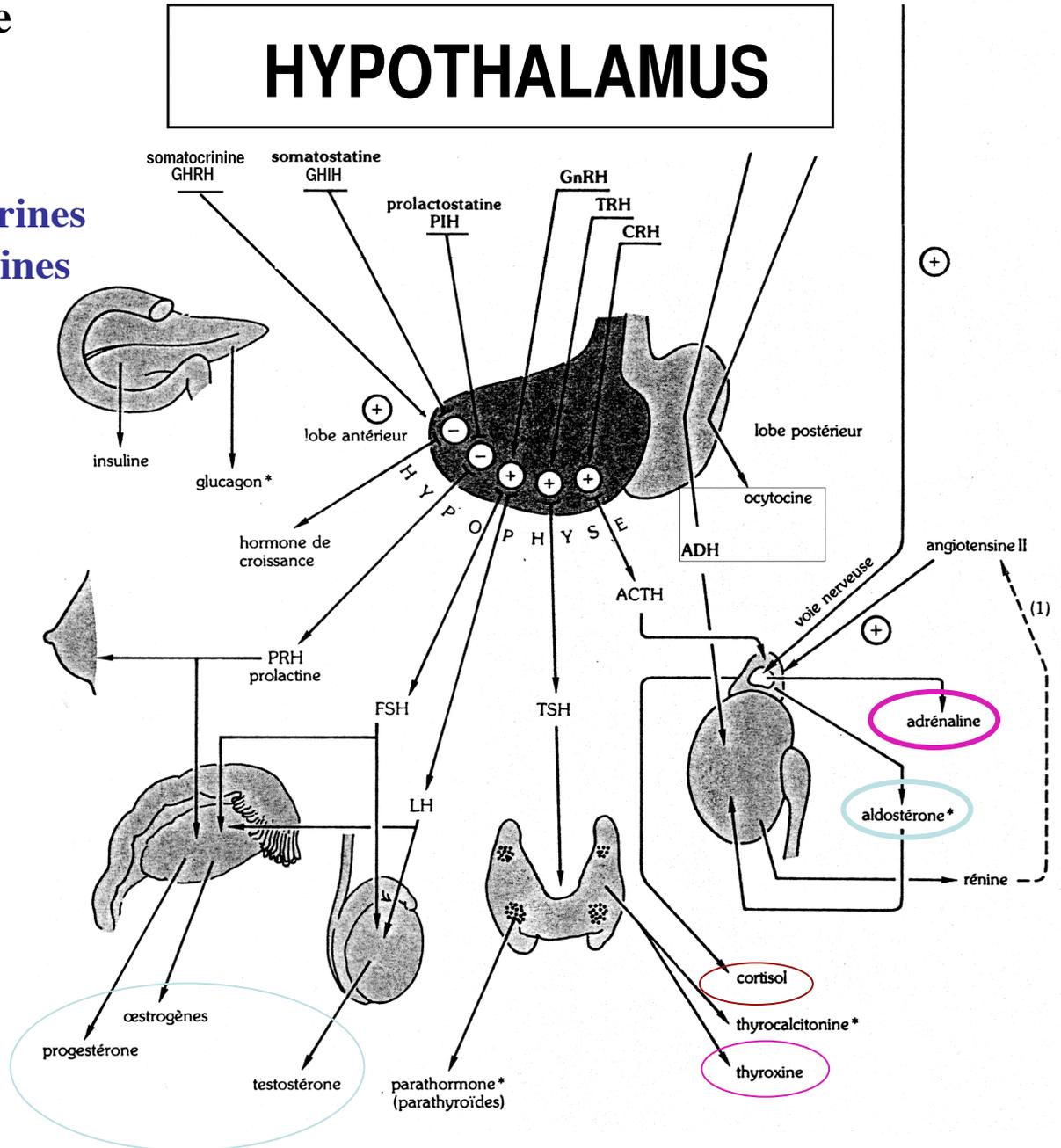
# Comm 23b Vue d'ensemble du système endocrine

## HYPOTHALAMUS

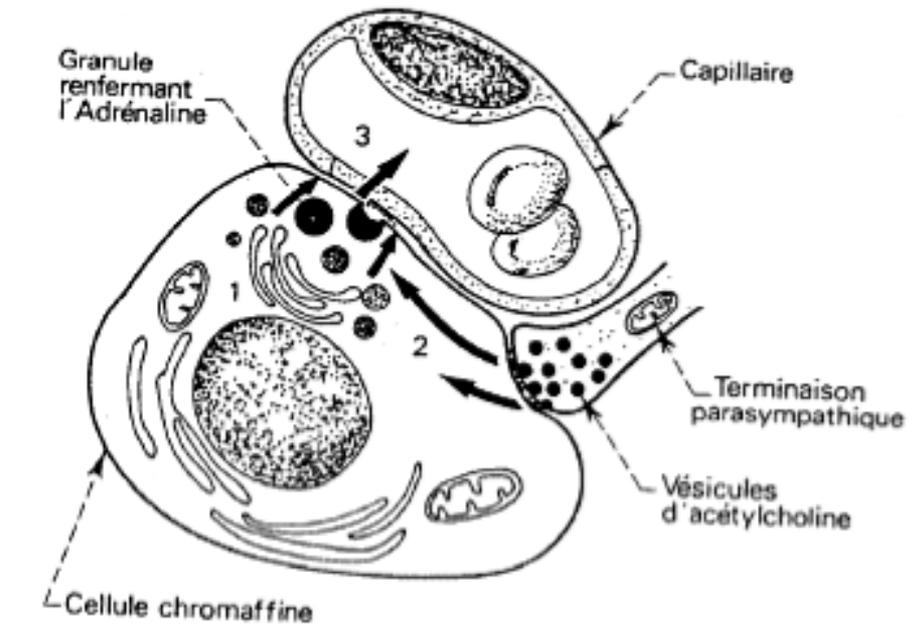
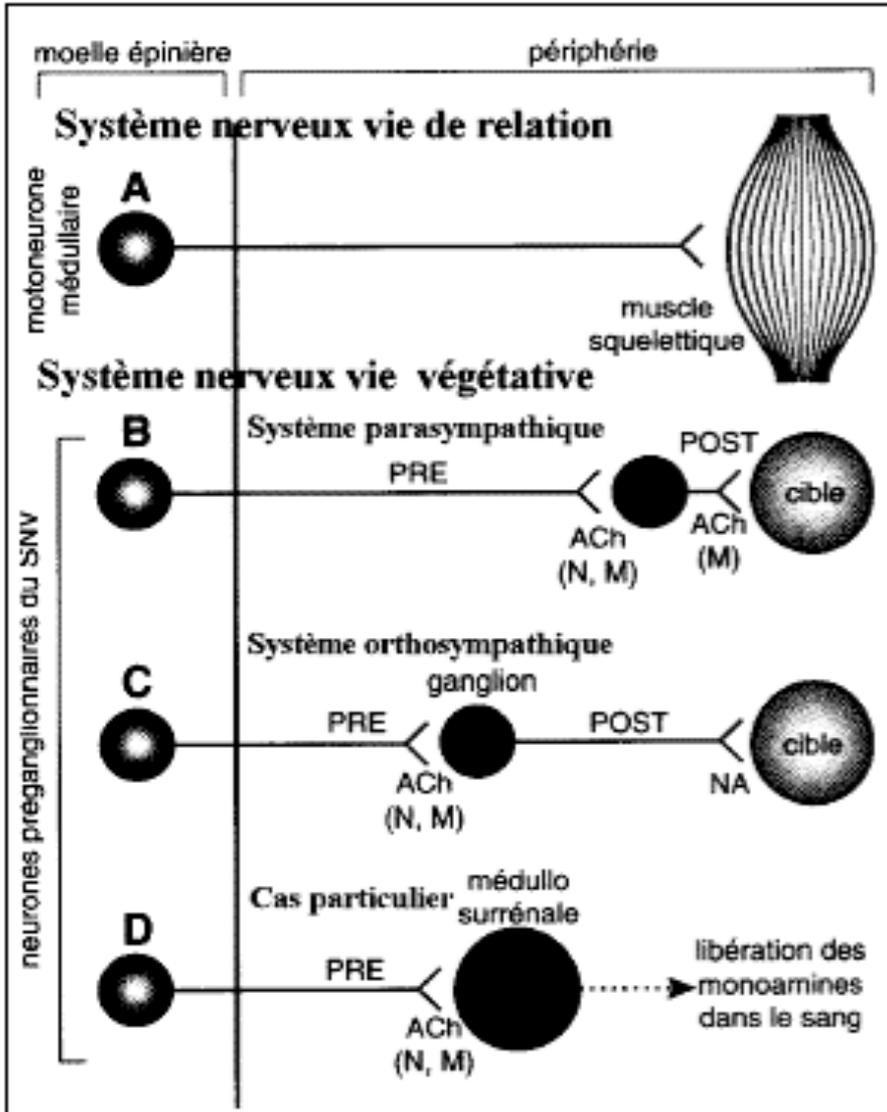
**RH: Releasing Hormones = libérines**  
**IH: Inhibiting Hormones = statines**

**SH: Stimulating Hormones**  
 =  
**Stimulines Hypophysaires**

**Dérivent d'acides aminés**  
**Stéroïdes**  
**Peptidiques**



# Comm 24 La médullosurrénale appartient au système orthosympathique de la vie végétative.



# Comm 25 Mode d' action de l'adrénaline sur les récepteurs $\beta_1$ du cœur : voie de l' AMPc.

Action de l'adrénaline au niveau des myocytes cardiaques.

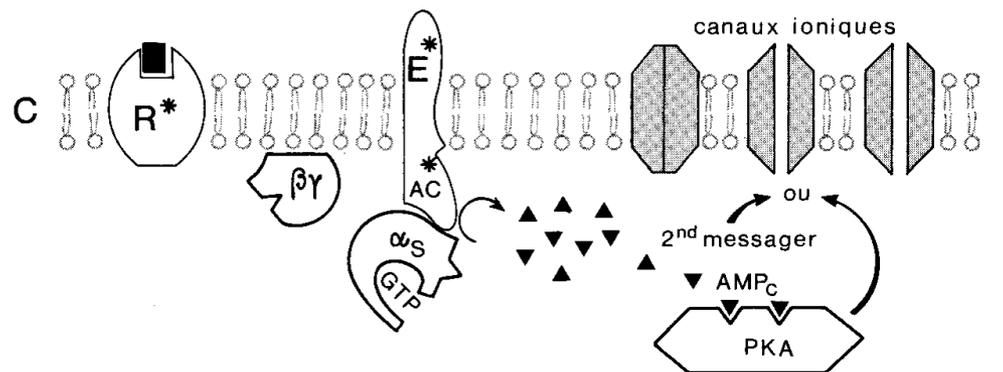
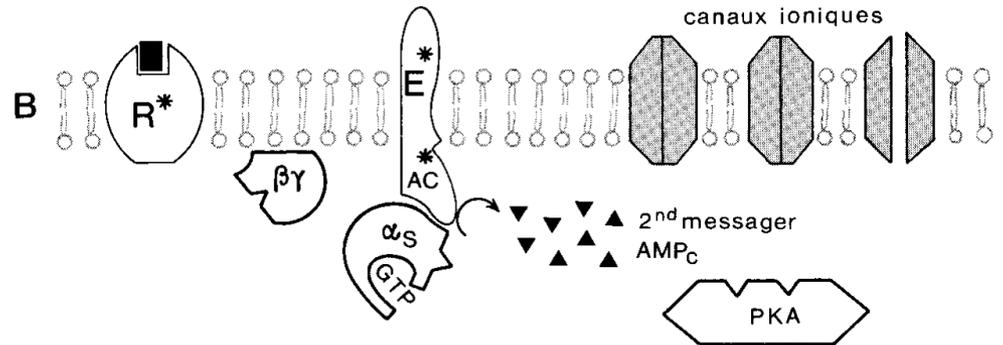
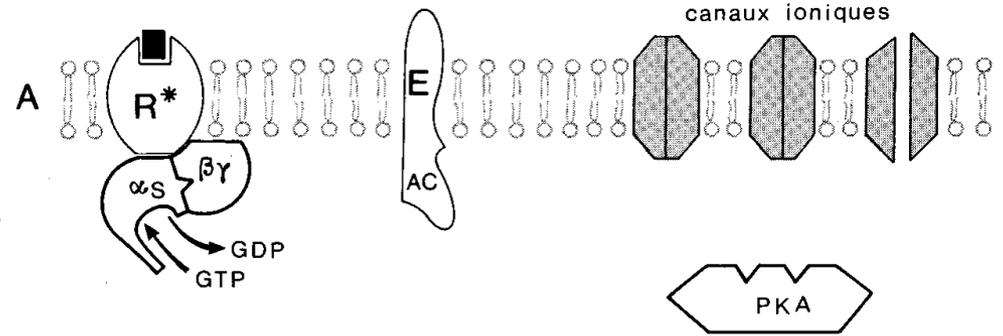
A: La liaison de l'adrénaline sur le récepteur  $\beta_1$ -adrénergique ( $R^*$ )  $\rightarrow$  activation de la su  $\alpha_s$  de la protéine G : échange du GDP par du GTP.

B: su  $\alpha_s$  active adénylate-cyclase (AC) qui catalyse la transformation ATP en AMPc.

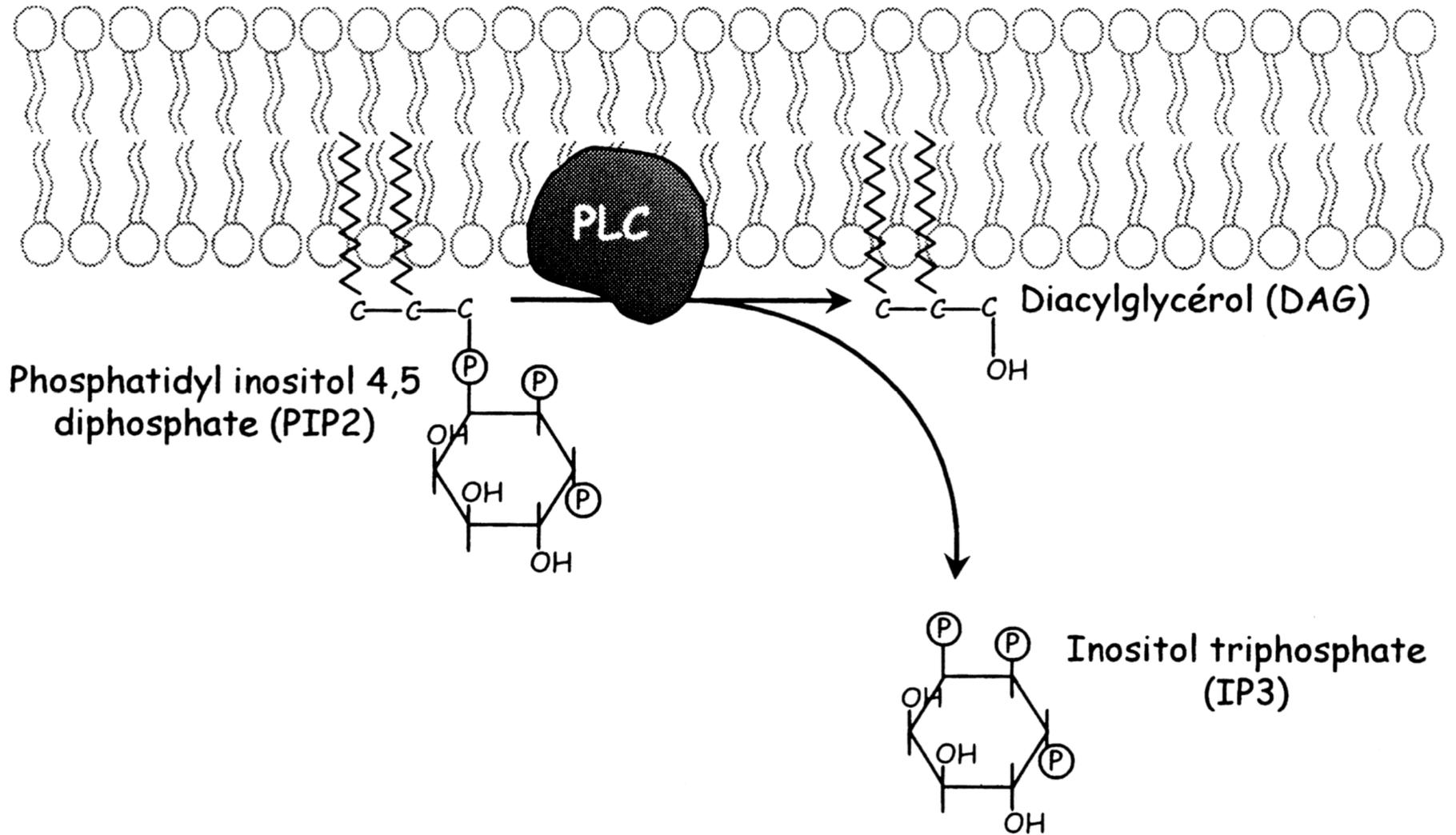
C: AMPc active la protéine kinase AMPc dépendante (PKA) qui catalyse la phosphorylation des canaux  $Ca^{2+}$   $\rightarrow$  ouverture du canal  $\rightarrow$  entrée de  $Ca^{2+}$  = effet inotrope +

L'adrénaline stimule via l'AMPc la réabsorption du  $Ca^{2+}$  par le RE ce qui augmente la rapidité des contractions = effet chronotrope +

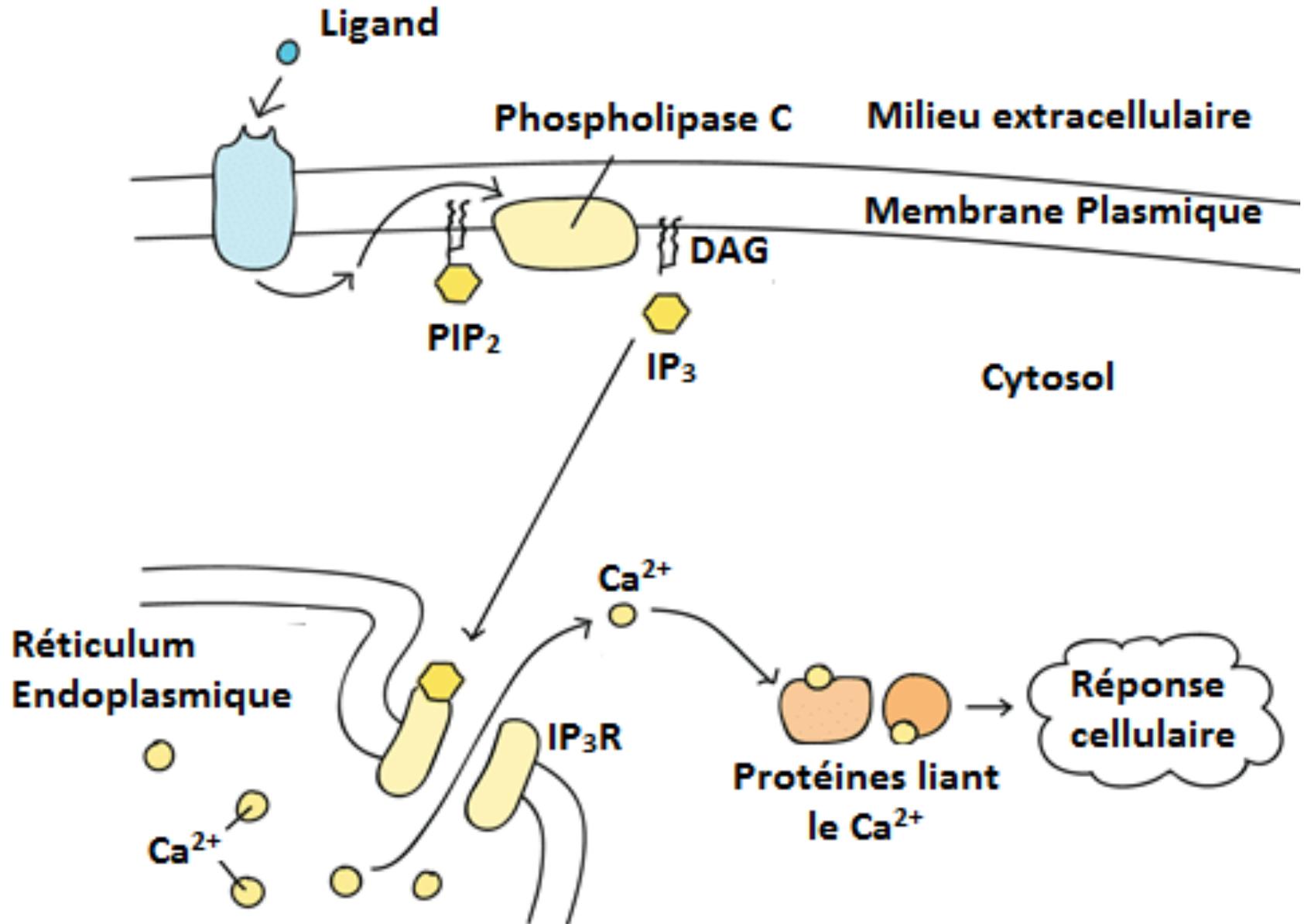
Même effet que le NA du système orthosympathique



# Biosynthèse de l'IP3 et du DAG sous l'effet de la phospholipase C



# Rappel Comm 19 Effets physiologiques des systèmes de transduction utilisant les seconds messagers dérivés du métabolisme des phosphoinositides



### III. LA COMMUNICATION NERVEUSE

#### A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES

##### 1. Du potentiel de repos au potentiel d'action

- 1.1. Le potentiel de repos résulte d'une perméabilité sélective aux ions K<sup>+</sup> (rappel)
- 1.2. L'enregistrement d'un potentiel d'action nerveux

##### 2. Le potentiel d'action résulte d'un changement de perméabilité membranaire

###### 2.1. Les modalités de variation des flux ioniques

- a) Analyse des courants cationiques transitoires transmembranaires
- b) La conductance ionique d'un canal et la nature du trafic ionique
- c) Les divers états d'un canal, inactivation et périodes réfractaires
- d) Les variations de la perméabilité membranaire au cours du potentiel d'action

###### 2.2. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendant

#### B. LE POTENTIEL D'ACTION, UN MESSAGER NERVEUX RÉGÉNÉRÉ

##### 1. Caractéristiques de la propagation des potentiels d'action

##### 2. Propagation régénérative par courants locaux le long d'une fibre amyélinique

##### 3. Propagation saltatoire par les fibres myéliniques

#### C. LA SYNAPSE, LIEU DE TRANSMISSION DU MESSAGE NERVEUX

##### 1. Un espace synaptique intercellulaire polarisé

##### 2. Le fonctionnement de la synapse neuromusculaire

###### 2.1. Le signal calcium présynaptique

###### 2.2. Les effets du calcium : la libération du neurotransmetteur par exocytose

##### 3. Diffusion du neurotransmetteur dans l'espace synaptique et action postsynaptique

###### 3.1. Enregistrement d'un potentiel postsynaptique PPSE

###### 3.2. Action du neurotransmetteur sur un canal ionique ligand-dépendant

##### 4. Architecture moléculaire du récepteur et fonctionnement

###### 4.1. Une protéine pentamérique transmembranaire

###### 4.2. La fixation du neurotransmetteur et ses conséquences

###### 4.3. Les divers états du récepteur canal

###### 4.4. La dégradation du messenger et la fin du message

##### 5. Du potentiel de plaque au potentiel d'action (<http://univ.ency-education.com/>)

#### D. UN MÊME NEUROTRANSMETTEUR MAIS DEUX ACTIONS DIFFÉRENTES

##### 1. Acétylcholine et potentiel de pace maker

##### 2. Mécanisme cellulaire de l'effet chronotrope négatif de l'acétylcholine.

##### 3. Arrêt de l'effet chronotrope négatif

### CONCLUSION

### III. LA COMMUNICATION NERVEUSE

#### A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES

##### 1. Du potentiel de repos au potentiel d'action

1.1. Le potentiel de repos résulte d'une perméabilité sélective aux ions  $K^+$  (rappel)

1.2. L'enregistrement d'un potentiel d'action nerveux

##### 2. Le potentiel d'action résulte d'un changement de perméabilité membranaire

2.1. Les modalités de variation des flux ioniques

a) Analyse des courants cationiques transitoires transmembranaires

b) La conductance ionique d'un canal et la nature du trafic ionique

c) Les divers états d'un canal, inactivation et périodes réfractaires

d) Les variations de la perméabilité membranaire au cours du potentiel d'action

2.2. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendant

Communication propre aux organismes animaux

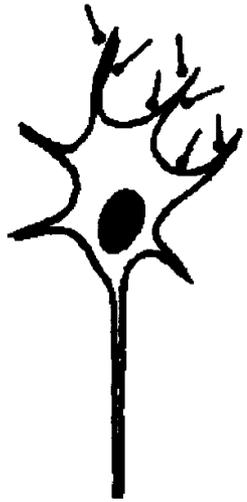
Réseau de cellules particulières, les neurones

Quelles sont les particularités fonctionnelles de la membrane des neurones ?

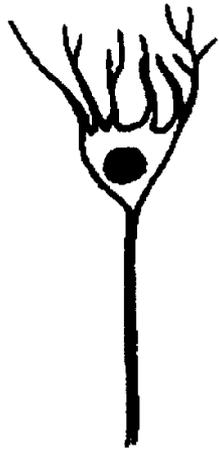
Comment ces particularités contribuent-elles à la propagation d'un message nerveux ?

Comment le message nerveux est-il transmis d'un neurone à une autre cellule ?

# Un aperçu de la diversité des neurones (in Rieutord et Alberts)



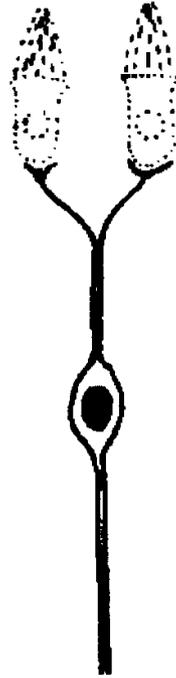
motoneurone



récepteur musculaire (crabe)



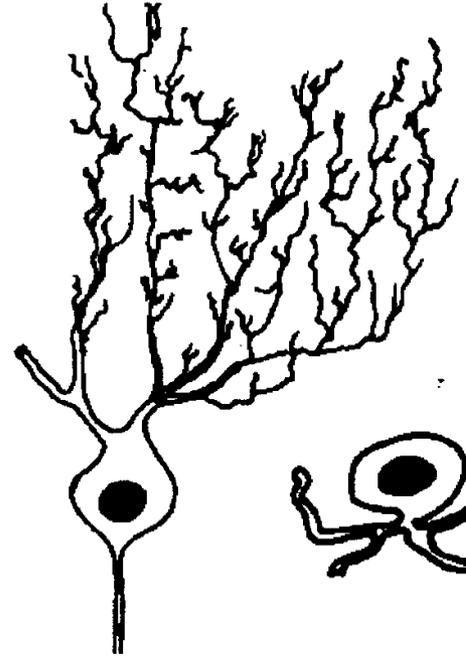
neurone olfactif



neurone auditif



neurone visuel (batonnet)



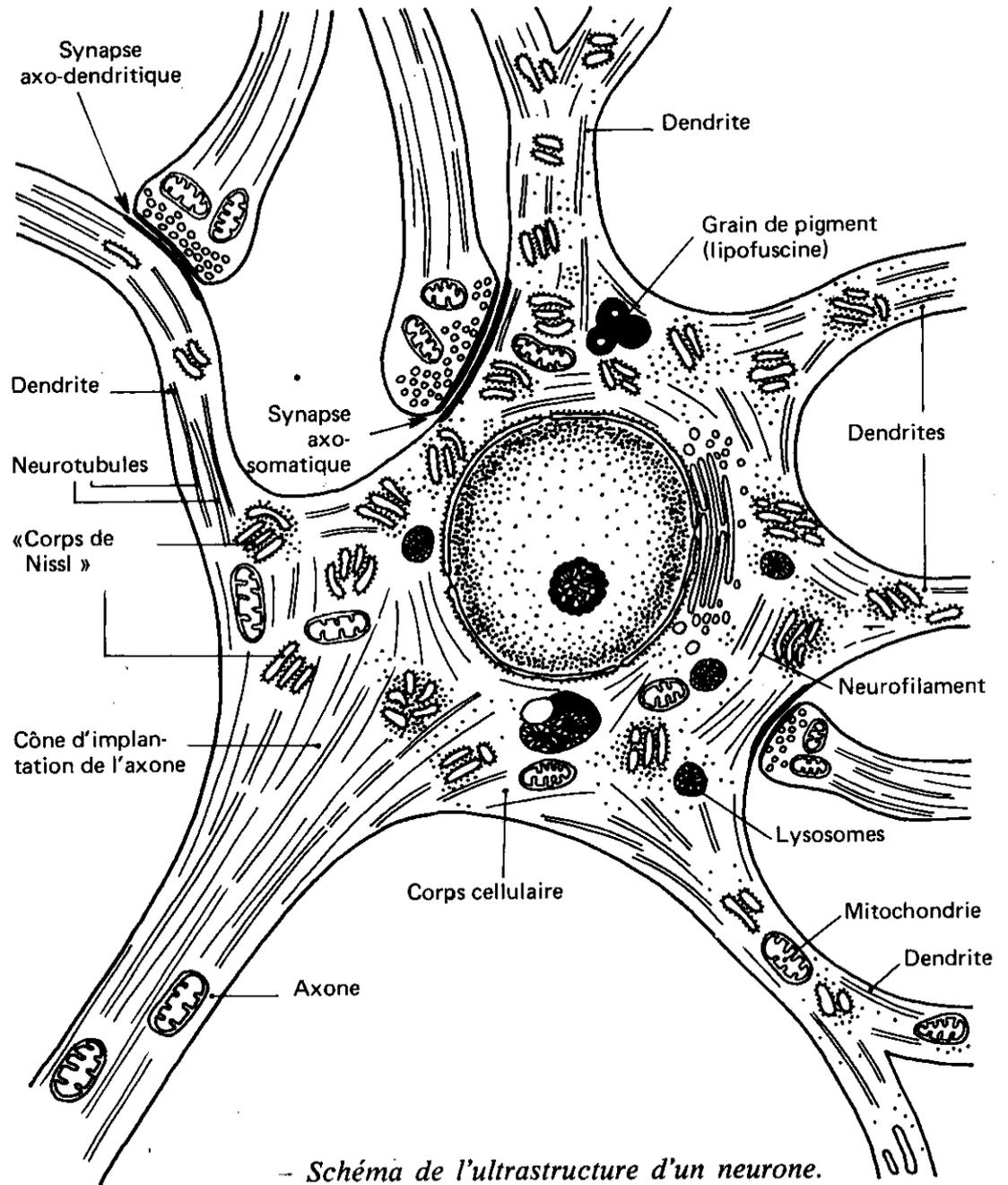
neurone de Purkinje (cervelet)



neurone amacrine (rétine)

————— Mammifères —————>

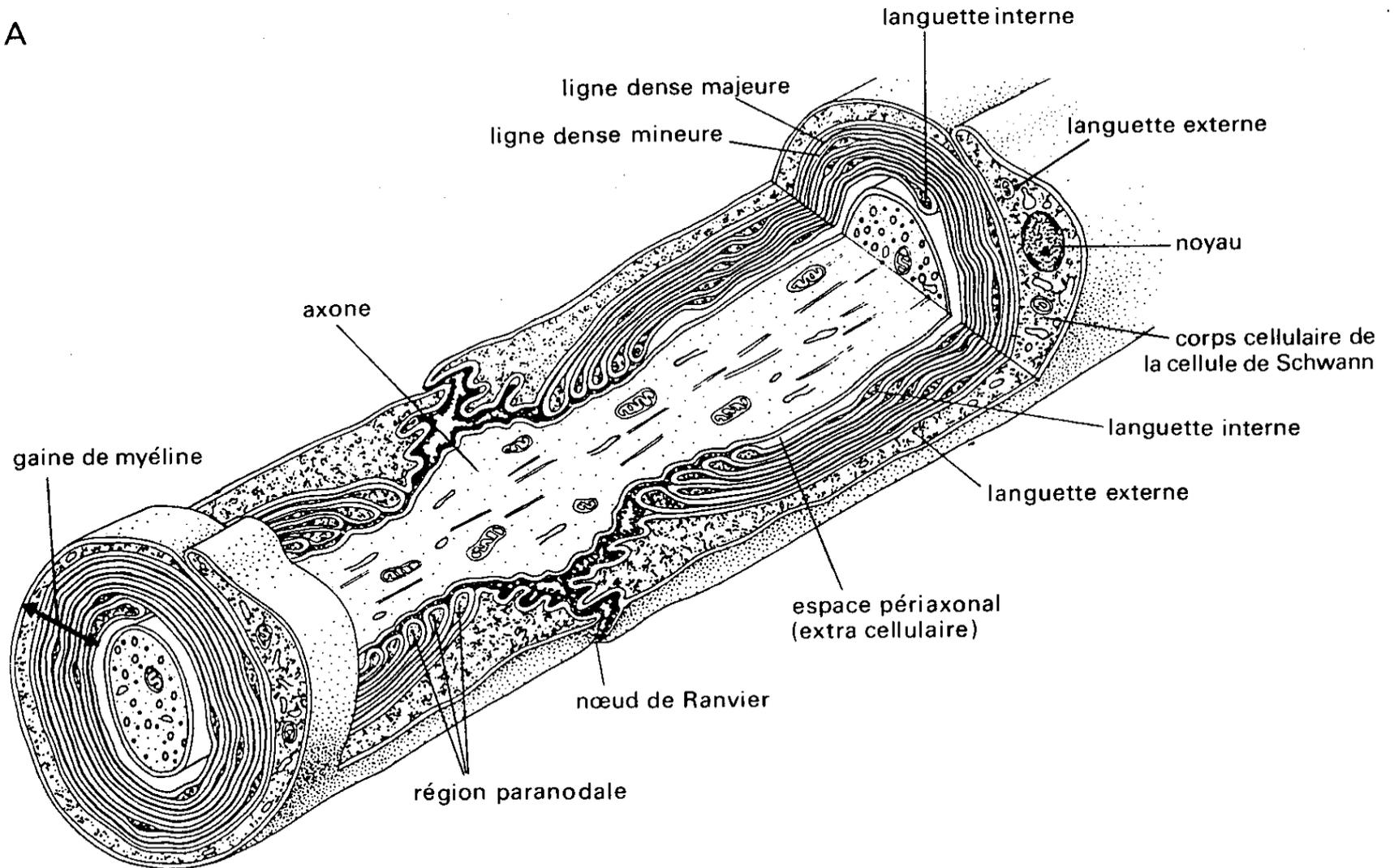
# Le péricaryon, ou corps cellulaire du motoneurone



**Corps cellulaire**

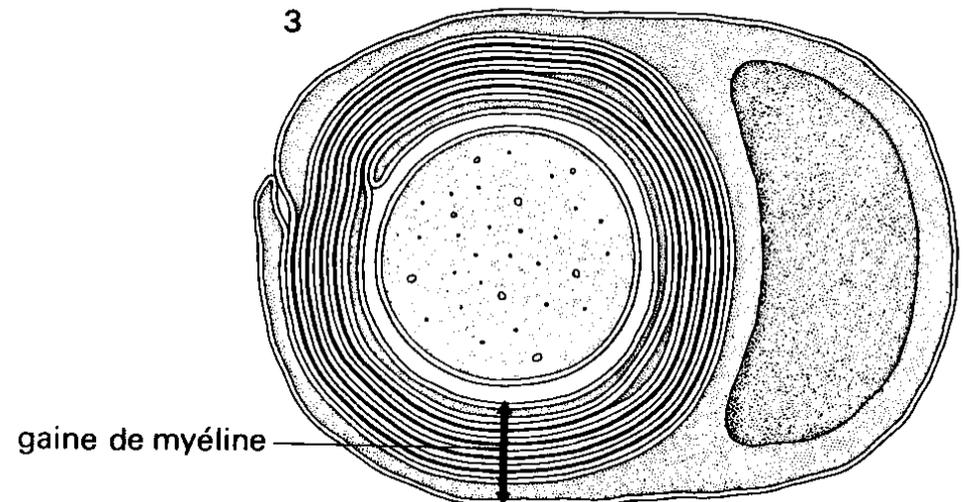
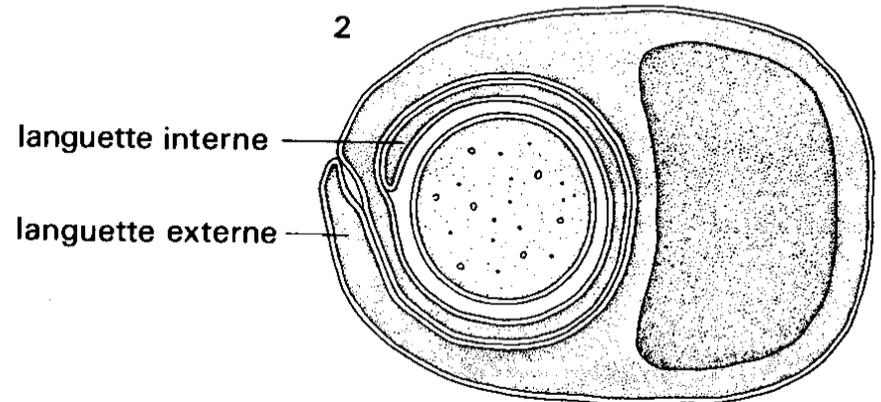
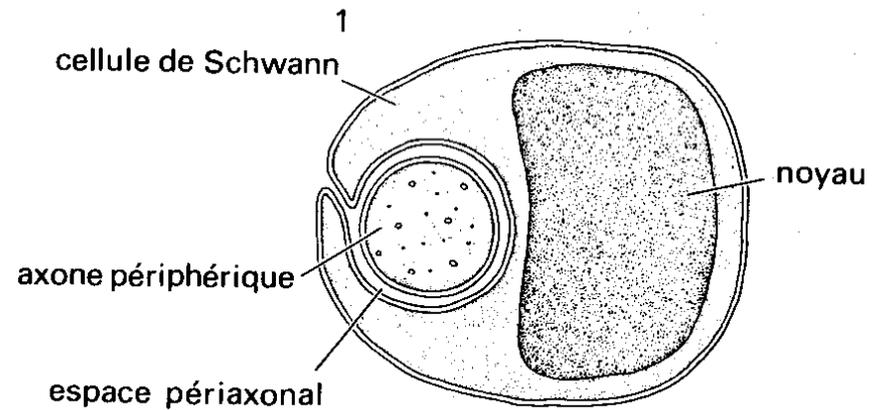
# L'axone

A



# Nœud de Ranvier

Formation de la gaine de myéline par empilement des membranes dû à l'enroulement de la gaine de Schwann autour de l'axone



### **III. LA COMMUNICATION NERVEUSE**

#### **A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES**

##### **1. Du potentiel de repos au potentiel d'action**

**1.1. Le potentiel de repos résulte d'une perméabilité sélective aux ions  $K^+$  (rappel)**

**1.2. L'enregistrement d'un potentiel d'action nerveux**

## Le potentiel électrochimique

**Potentiel électrochimique :**  $\mu = \mu^\circ + RT \ln[a] + z FE$

$\mu$  : potentiel électrochimique

$\mu^\circ$  : constante

R : cste des gaz parfaits

T : température absolue en Kelvin

[a] : concentration pour les solutions diluées (activité molaire en réalité)

z : nombre de charges de la particule

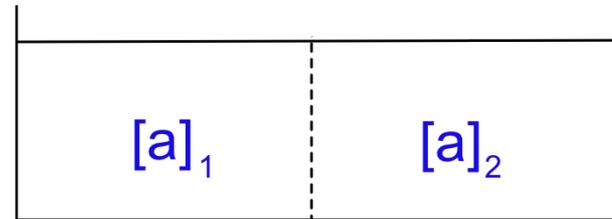
F : cste de Faraday (96500 coulombs)

E : potentiel électrique du compartiment en V

Soit deux compartiments séparés par une membrane perméable à un ion a donné.

Milieu 1 :  $\mu_1 = \mu^\circ + RT \ln[a]_1 + z FE_1$

Milieu 2 :  $\mu_2 = \mu^\circ + RT \ln[a]_2 + z FE_2$



A l'équilibre de potentiel électrochimique,  $\mu_1 = \mu_2$  : il n'y a pas de mouvement apparent de cet ion.

$\mu^\circ + RT \ln[a]_1 + z FE_1 = \mu^\circ + RT \ln[a]_2 + z FE_2$

soit  $zF (E_1 - E_2) = RT \ln[a]_2 - RT \ln[a]_1$

soit  $(E_1 - E_2) = RT/zF \ln [a]_2/[a]_1$

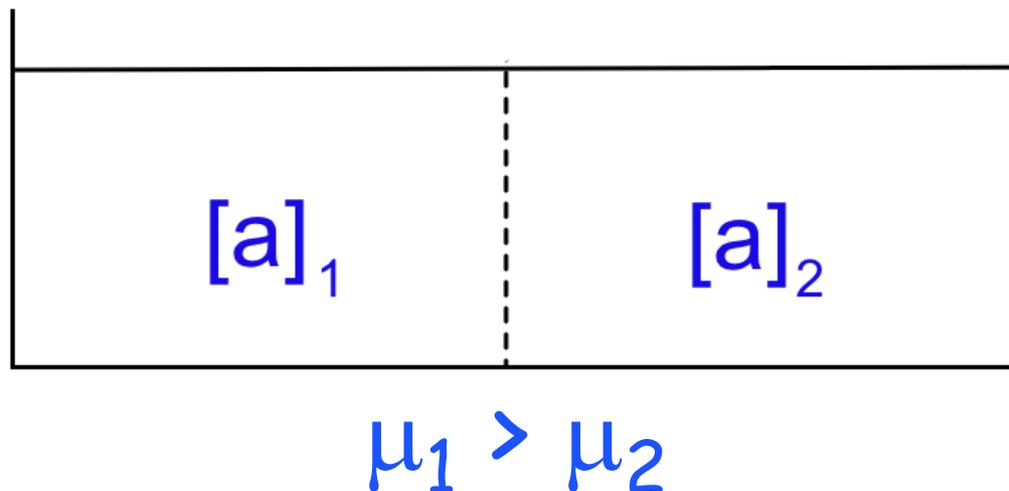
**C'est l'équation de NERNST qui donne le potentiel d'équilibre de l'ion considéré**

$$\Delta E = RT/zF \ln [a]_2/[a]_1$$

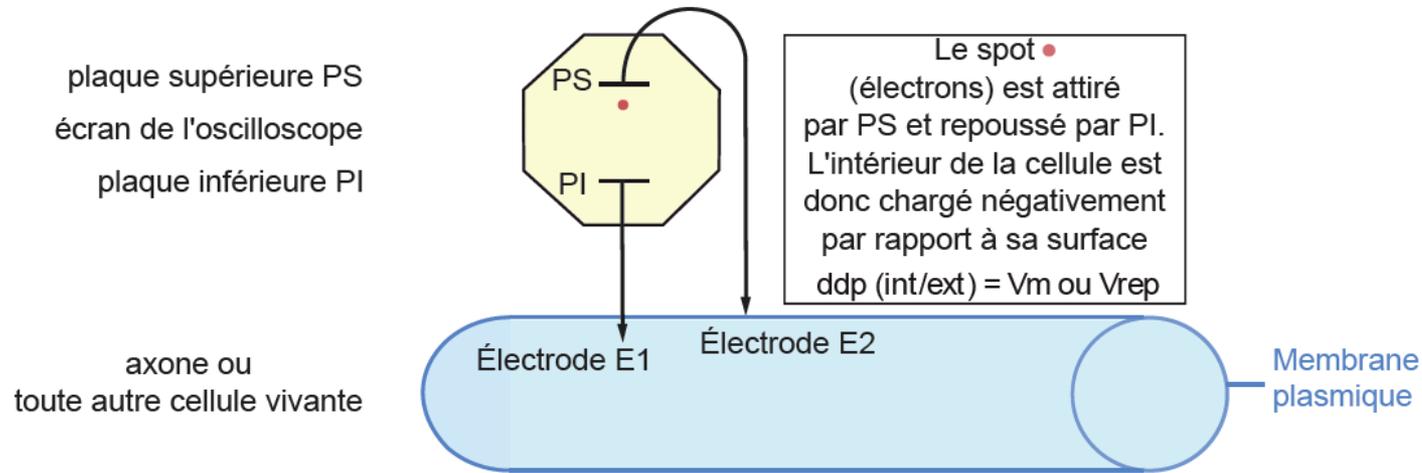
A l'équilibre, les potentiels électrochimiques sont égaux mais les concentrations de cet ion dans chaque compartiment peuvent être différentes. Il en résulte donc une différence de potentiel. Si l'équilibre diffusif est atteint, le potentiel de membrane doit être égal au potentiel de Nernst.

Si on assimile le  $\Delta\mu$  à un  $\Delta G$  (gradient d'enthalpie libre) et que l'on s'intéresse au passage de l'ion d'un compartiment à l'autre, avec  $\mu_1 > \mu_2$ , il y a deux situations :

- ✓ **Du compartiment 1 au compartiment 2**,  $\Delta G_{1 \rightarrow 2} = \Delta\mu_{1 \rightarrow 2} = \mu_2 - \mu_1 < 0$ . Le passage est exergonique puisque  $\Delta G < 0$ . La diffusion a lieu spontanément dans le sens décroissant du potentiel électrochimique. C'est un **transport passif**.
- ✓ **Du compartiment 2 au compartiment 1**,  $\Delta G_{2 \rightarrow 1} = \Delta\mu_{2 \rightarrow 1} = \mu_1 - \mu_2 > 0$ . Le passage est endergonique puisque  $\Delta G > 0$ . La diffusion s'effectuant contre le gradient de potentiel électrochimique, il faut fournir de l'énergie métabolique. C'est un **transport actif**.



**Comm 26 : (a) Mise en évidence expérimentale du potentiel de repos.** (d'après Biologie Tout-En-Un, Dunod, 2013)



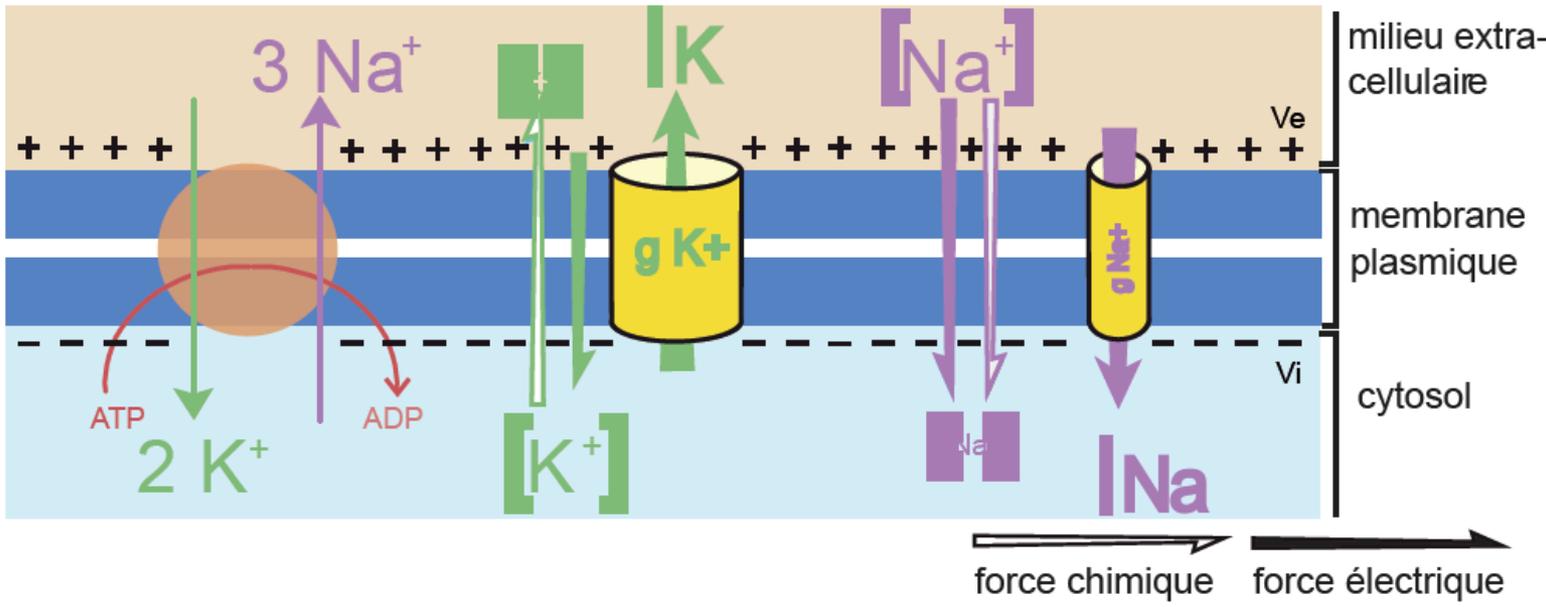
**b) Concentrations ioniques intra et extracellulaire pour une cellule animale.**

Constituants		Concentrations intracellulaires		Concentrations extracellulaires	
		en mmol.L <sup>-1</sup>	en mEq.L <sup>-1</sup>	en mmol.L <sup>-1</sup>	en mEq.L <sup>-1</sup>
Cations	Na <sup>+</sup>	14	14	140	140
	K <sup>+</sup>	140	140	5	5
	Ca <sup>2+</sup>	10 <sup>-4</sup>	2.10 <sup>-4</sup>	1	2
Anions	Cl <sup>-</sup>	14	-14	147	-147
	organiques	126	-140	0	0

Equation de NERNST  $E_{eq \text{ ion}} = E_i - E_e = RT/zF \text{ Ln } [ion]_e/[ion]_i$

$RT/F \text{ à } 20^\circ = 0,058 = 58 \text{ mV}$

(c) Les origines du potentiel de repos (PR).



Déplacement des ions selon  $\Delta\mu$

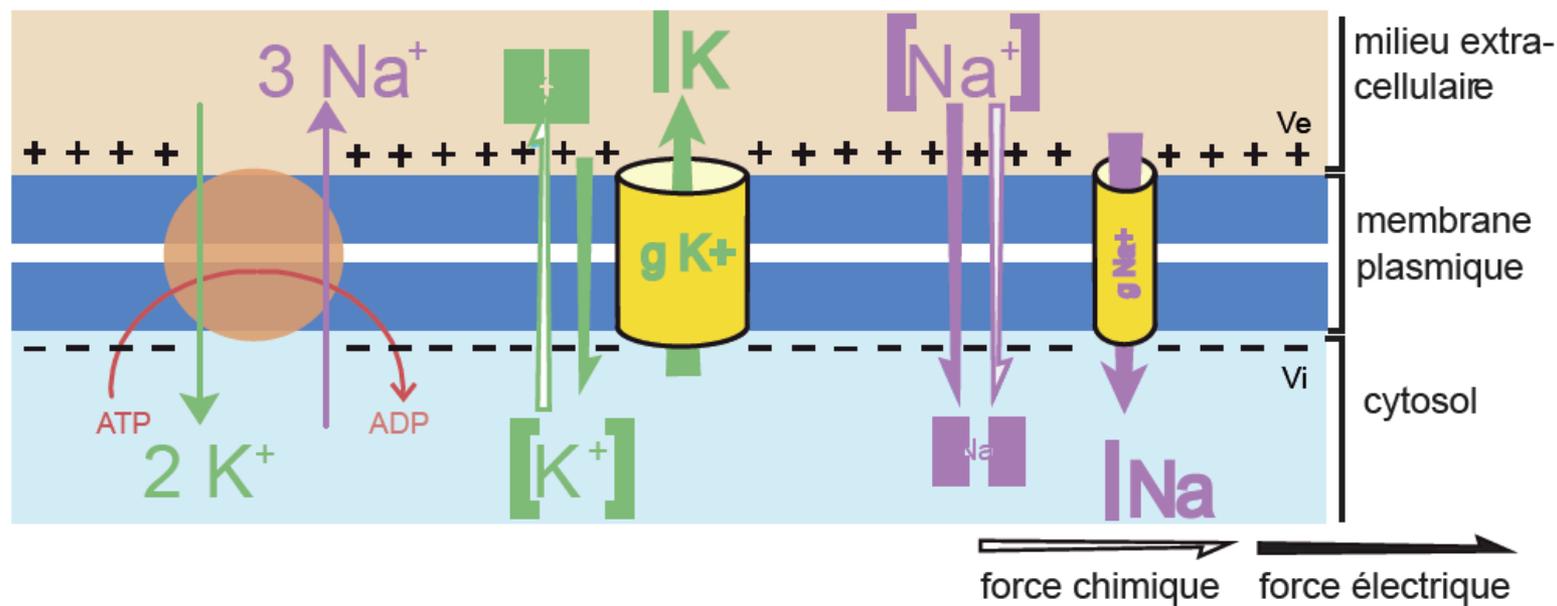
Canal de fuite au  $K^+$  10 000 fois plus perméable à  $K^+$  qu'à  $Na^+$  →

**Perméabilité sélective aux ions  $K^+$  par les canaux de fuite détermine la valeur de PR**

1 à 2 ions  $K^+$  sur  $10^5$  diffusent et participent à la genèse du PR.

L'inégale répartition des charges concerne une zone limitée à 1 nm de part et d'autre de la mb.

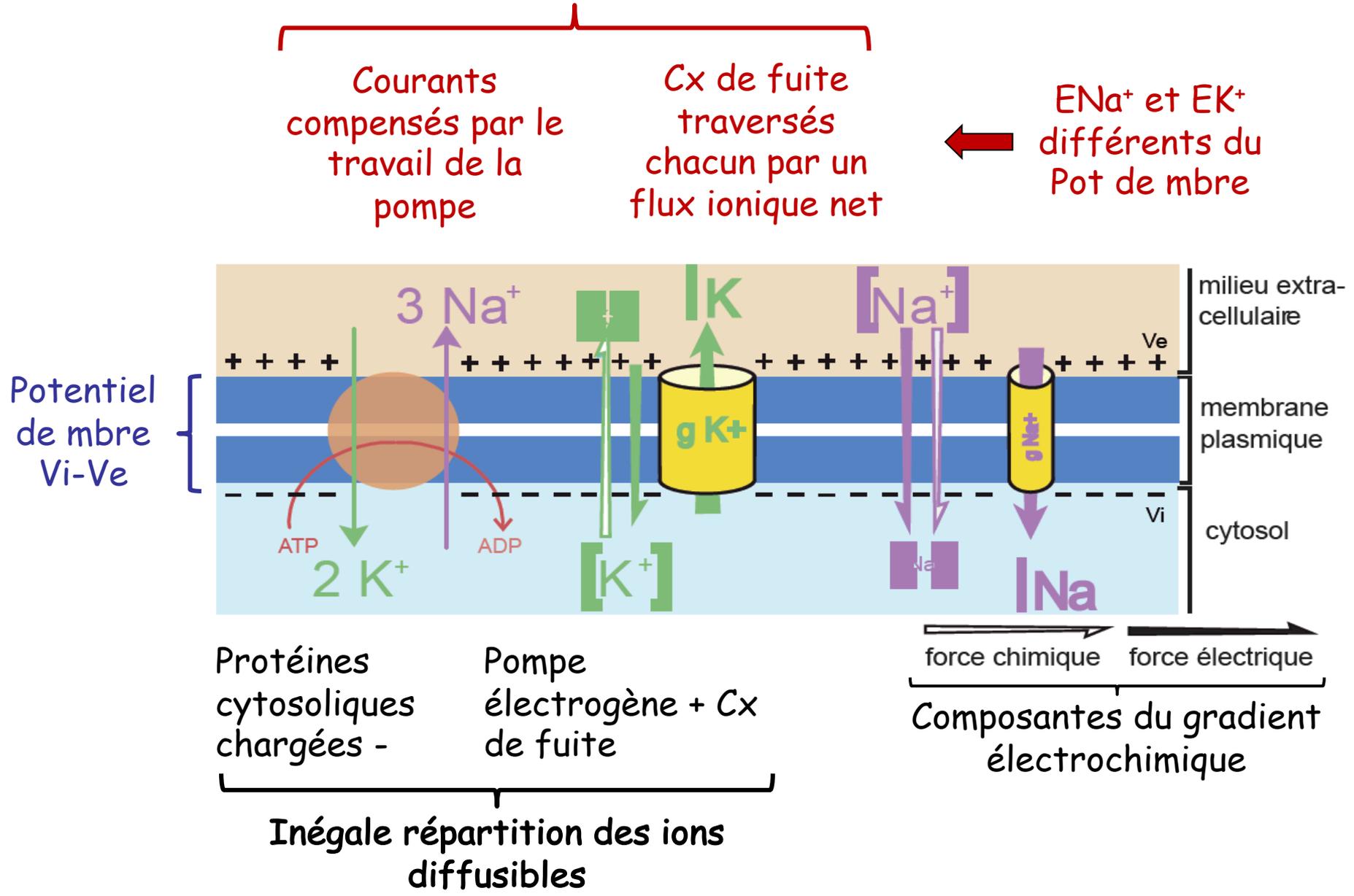
(c) Les origines du potentiel de repos (PR).



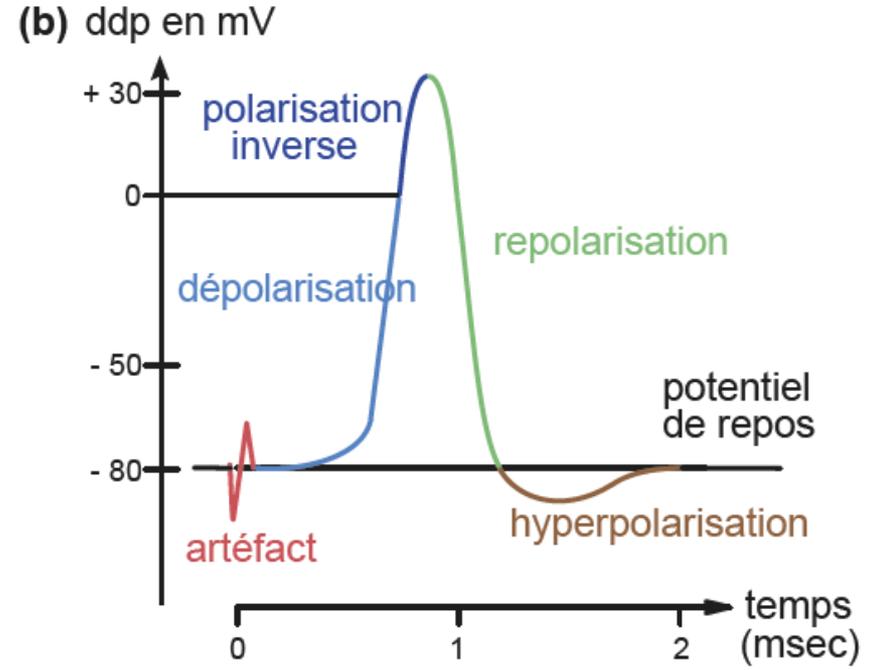
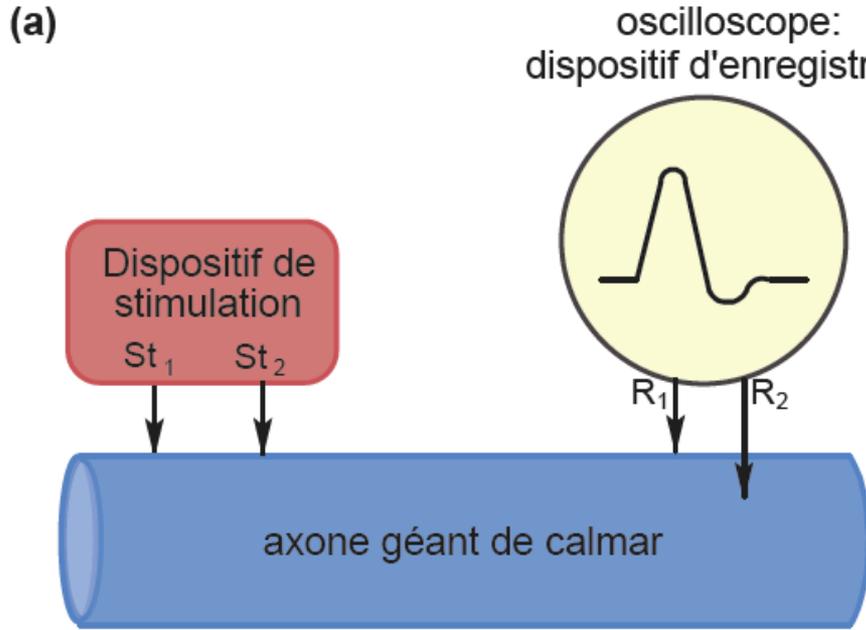
Autres origines de l'anisotropie ionique:

- Protéines du cytosol, majoritairement anioniques au pH cytosolique de 7,5 → redistribution des ions diffusifs de part et d'autre de la membrane, jusqu'à un état d'équilibre = **équilibre de Donnan**.  $\frac{1}{2}$  intracell et extracell conservent chacun leur électroneutralité mais il existe entre eux une inégale répartition ionique et une ddp électrique à l'équilibre.
- Face cytosolique riche en groupements anioniques portés par les phosphatidyls-sérines → **Asymétrie membranaire**

**(c) Les origines du potentiel de repos (PR).**



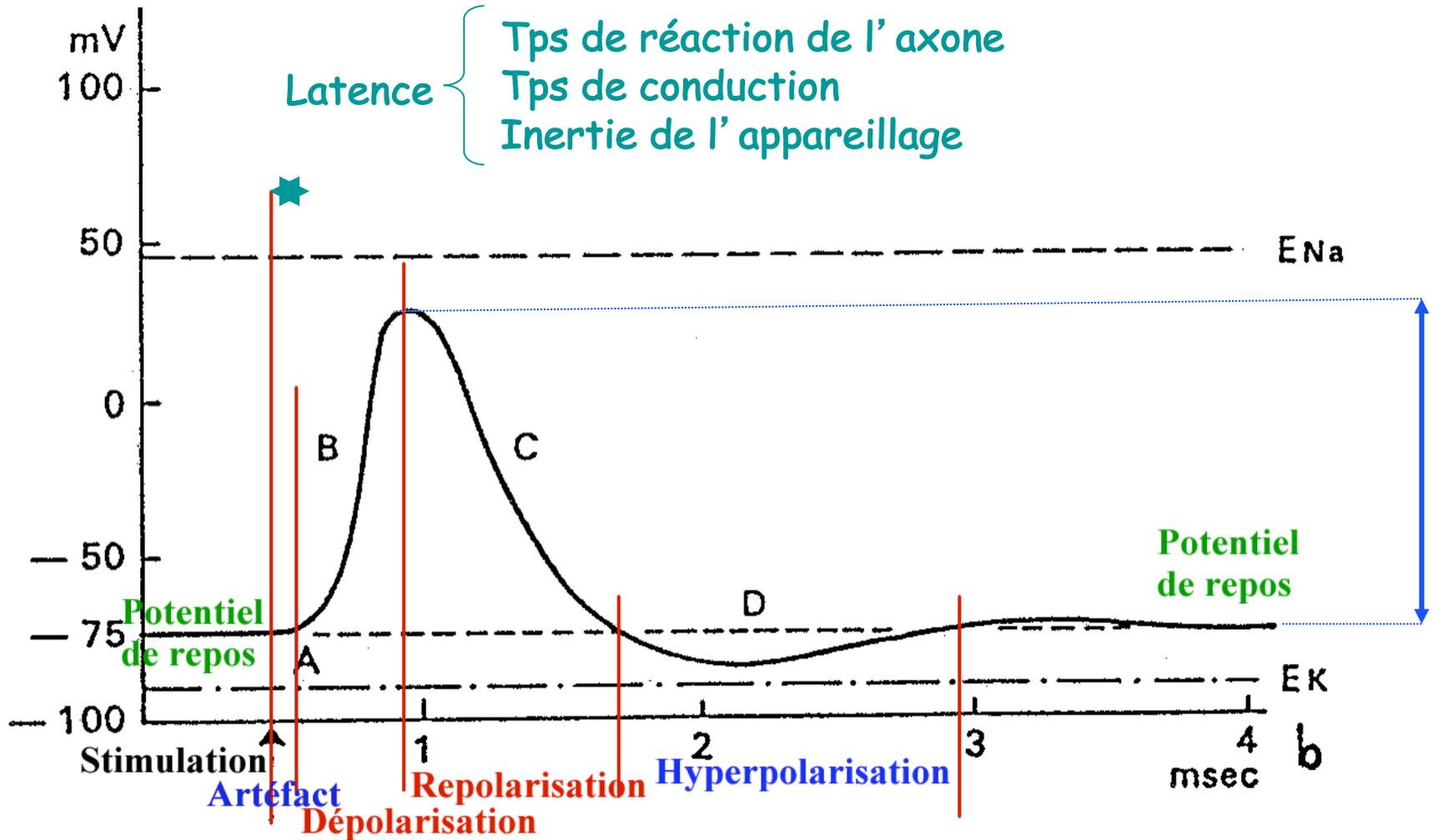
# Comm 27 : Le potentiel d'action nerveux (a) dispositif expérimental ; (b) enregistrement (d'après Biologie Tout-En-Un, Dunod, 2013)



Stimulation électrique (polarité (courant + ou -), amplitude et durée) portée sur un axone géant par les électrodes notées St.

Potentiel de membrane enregistré par des électrodes notées R, reliées à un oscilloscope.

Le PA est la propriété des seules cellules excitables (cellules nerveuses et musculaires)



Artéfact = phénomène purement électrique = moment exact de la stimulation

Stimulation supraliminaire → réponse non modulable = loi du « tout ou rien »

# III. LA COMMUNICATION NERVEUSE

## A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES

### 1. Du potentiel de repos au potentiel d'action

### 2. Le potentiel d'action résulte d'un changement de perméabilité membranaire

#### 2.1. Les modalités de variation des flux ioniques

- a) Analyse des courants cationiques transitoires transmembranaires
- b) La conductance ionique d'un canal et la nature du trafic ionique
- c) Les divers états d'un canal, inactivation et périodes réfractaires
- d) Les variations de la perméabilité membranaire au cours du potentiel d'action

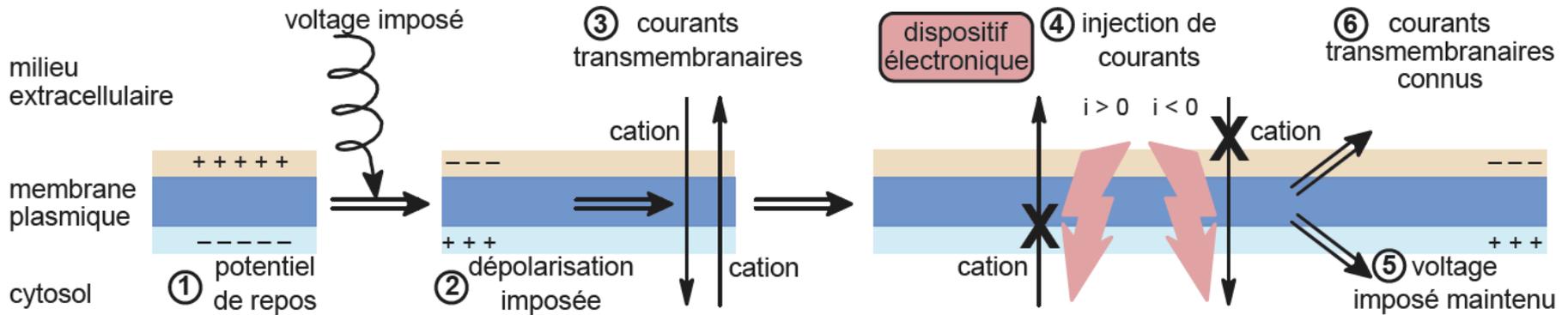
#### 2.2. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendant

Le PA traduit des **variations transitoires de potentiel transmembranaire** → des courants temporaires traversent cette membrane, se surimposant à ceux responsables du potentiel de repos.

Hypothèse raisonnable: ces courants sont véhiculés par les mêmes ions. Il s'agirait donc de **courants cationiques**.

Enregistrement de ces courants par technique du voltage imposé à un secteur membranaire.

## Comm 28 : Principe de la technique du voltage imposé.



La technique du voltage imposé consiste à imposer une ddp constante (2) loin du potentiel de repos (1) de part et d'autre d'une membrane.

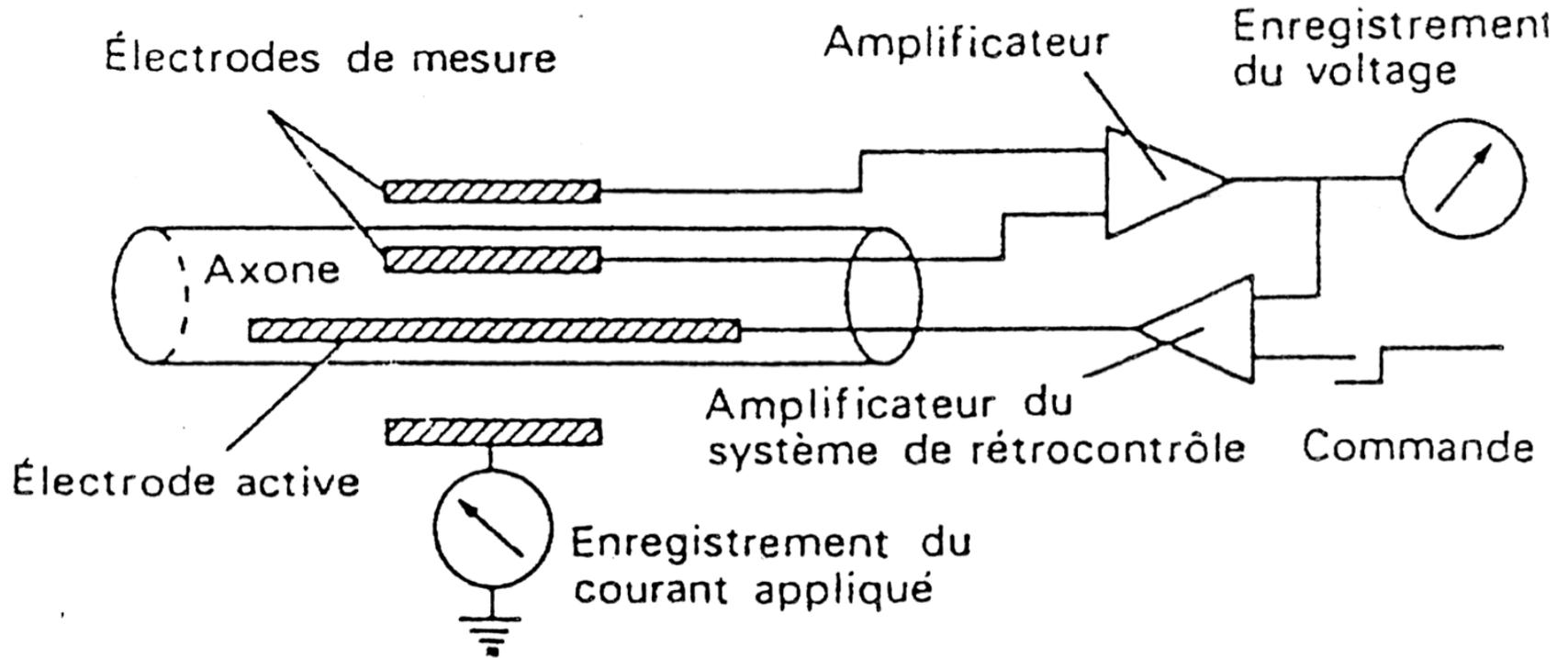
Si la cellule est excitable, cette dépolarisation imposée engendre des courants transmembranaires (3) qui tendent à faire varier le potentiel de membrane. Un dispositif électronique s'oppose à ces courants en les détectant et en générant des courants qui leur sont exactement opposés (4).

Le potentiel de membrane est donc maintenu à la valeur imposée (5), et on peut déduire de l'intensité des courants « injectés » par le dispositif celle de ceux engendrés par la dépolarisation, c'est-à-dire ceux du potentiel d'action (6).

C'est une façon indirecte d'avoir accès à des processus qui ne peuvent être enregistrés directement.

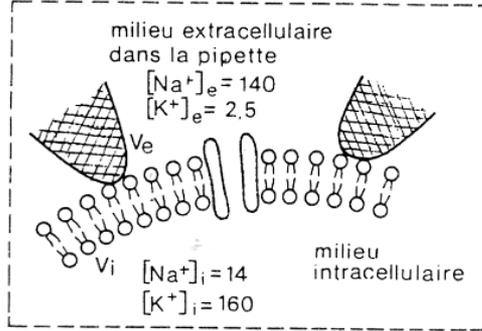
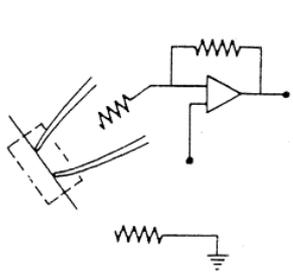
## TECHNIQUES DU VOLTAGE IMPOSE

(Données extraites de Neurobiologie cellulaire, HAMMOND et TRITSCH, 1990)



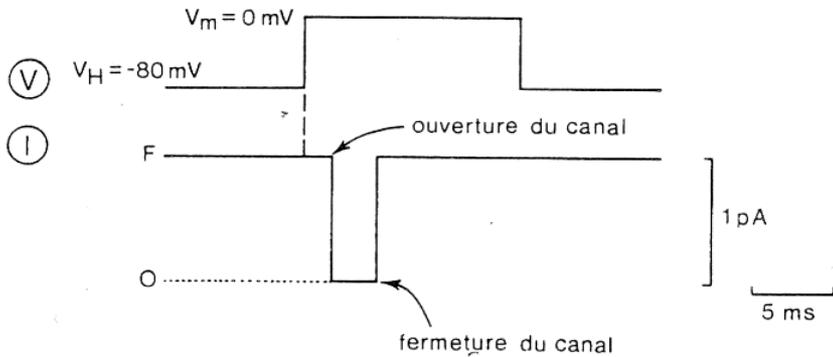
La technique du patch clamp est une variante de la précédente. Des courants sont imposés à un fragment de membrane (ou une cellule entière) par l'intermédiaire d'un dispositif utilisant des micropipettes dont le diamètre est de l'ordre de  $1\ \mu\text{m}$ . On place dans la micropipette et dans le bain externe des solutions ioniques de composition connue. On peut même appliquer sur le fragment de membrane (« patch ») des substances pharmacologiques diverses.

# Les différentes configurations d'enregistrement en patch clamp



Un seul canal se trouve électriquement isolé du reste de la membrane.

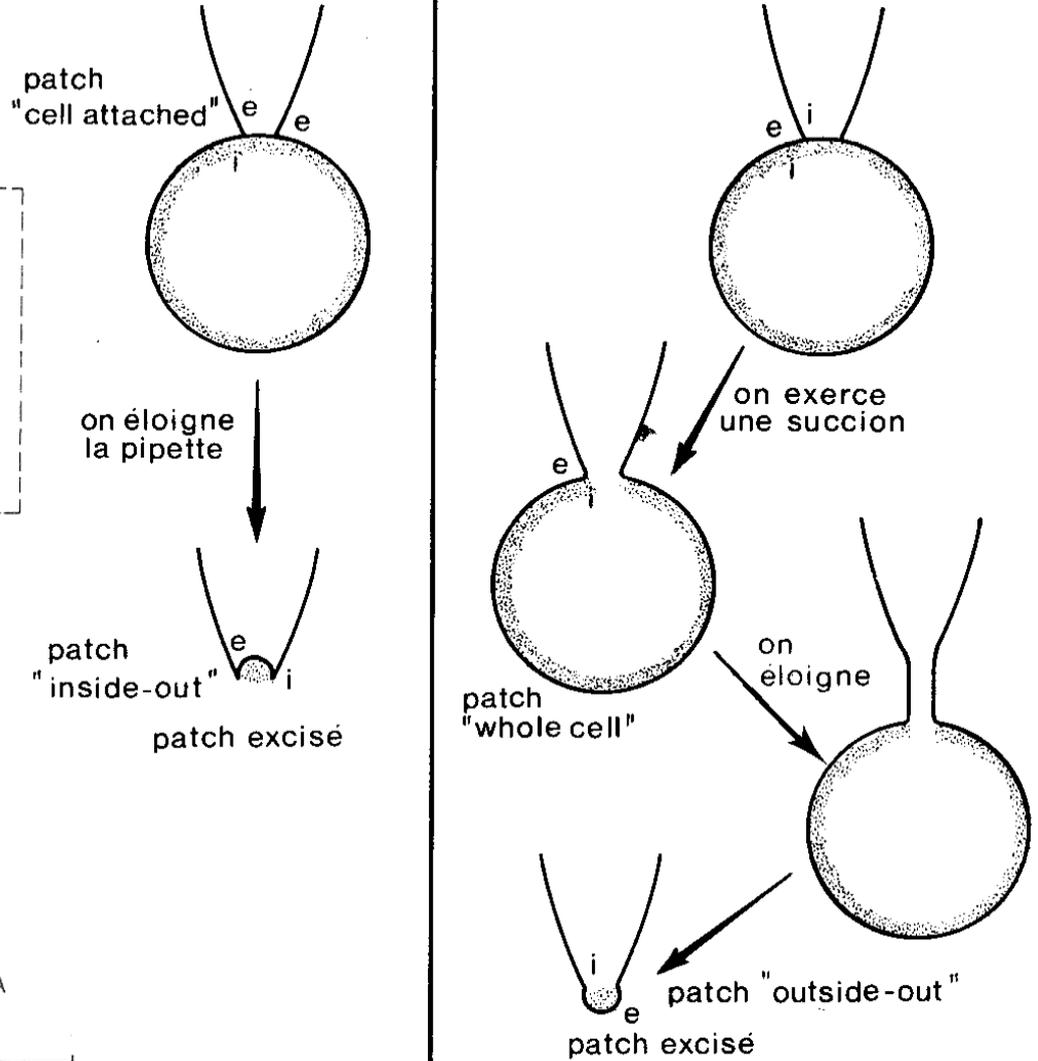
Pipette de diamètre inférieur à 1 $\mu$ m.



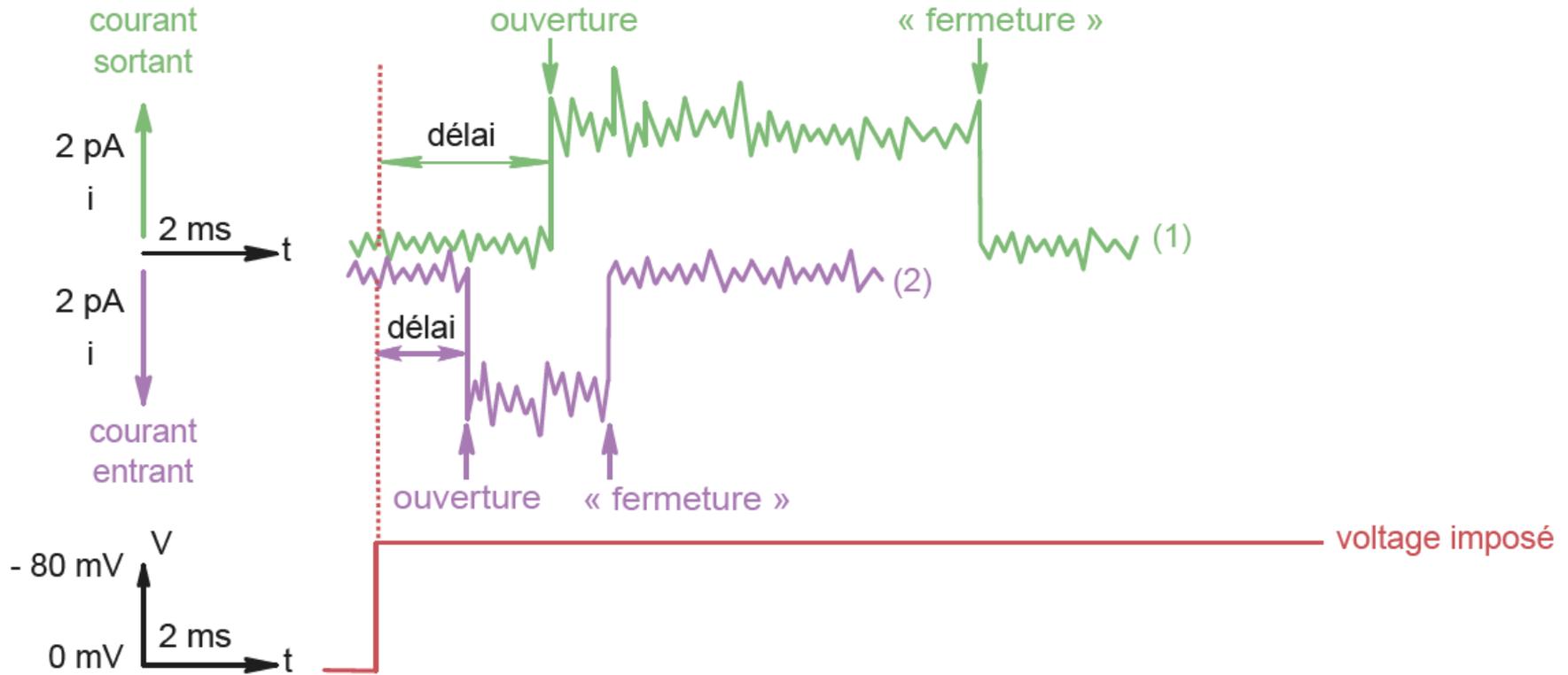
la pipette de patch contient

la solution extracellulaire

la solution intracellulaire



## Comm 29 : Enregistrements de courants unitaires entrants et sortants réalisés sur différents fragments membranaires d'une cellule excitable (configuration inside-out).



Le potentiel électrochimique des ions  $\text{Na}^+$  autorise un courant entrant (courbes violettes). Un courant sortant s'établit avec un délai plus long (courbe verte). Sous l'influence de la dépolarisation imposée, la membrane devient temporairement perméable aux ions  $\text{K}^+$ .

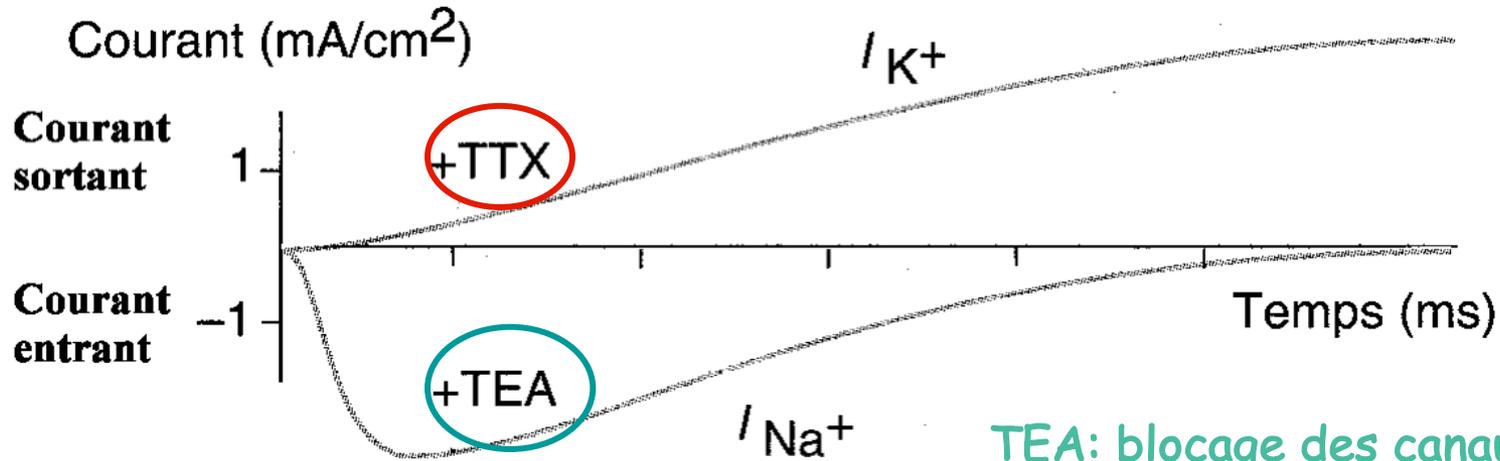
Les structures membranaires impliquées sont des canaux qualifiés de « voltage ou tension dépendants », (canaux Vd.) Ils sont munis d'une porte dont l'ouverture et la fermeture sont commandées par la ddp transmembranaire.

# Mise en évidence de deux types de canaux intervenant dans le potentiel d'action canaux

Dans les mêmes conditions expérimentales, on applique soit :

- ✓ du TTX (tétrodotoxine) → annulation du courant entrant
- ✓ du TEA (ions tétra-éthyl-ammonium) → annulation du courant sortant.

TTX: blocage des canaux  $\text{Na}^+$  Vd



TEA: blocage des canaux  $\text{K}^+$  Vd

Tension imposée

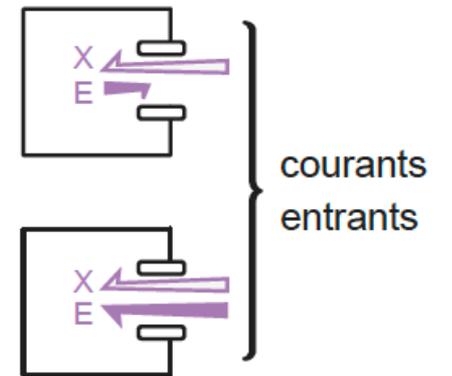
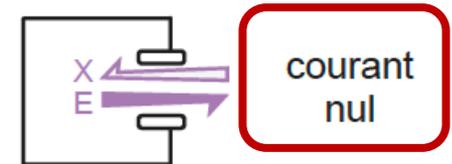
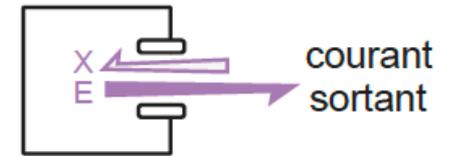
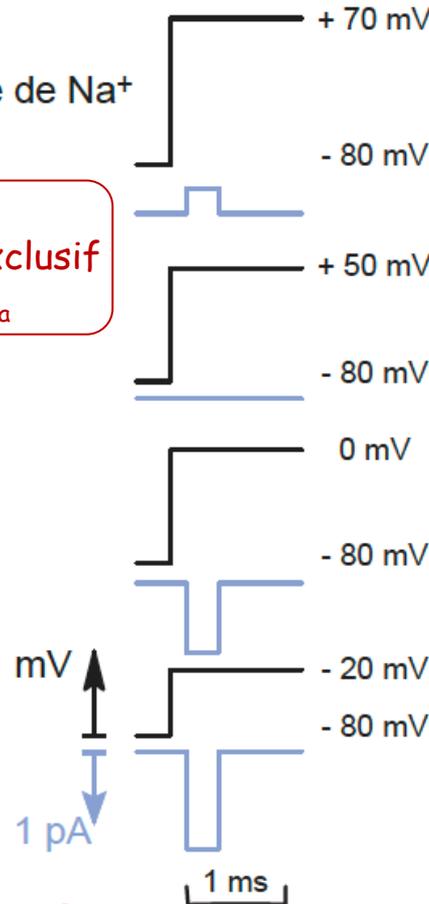
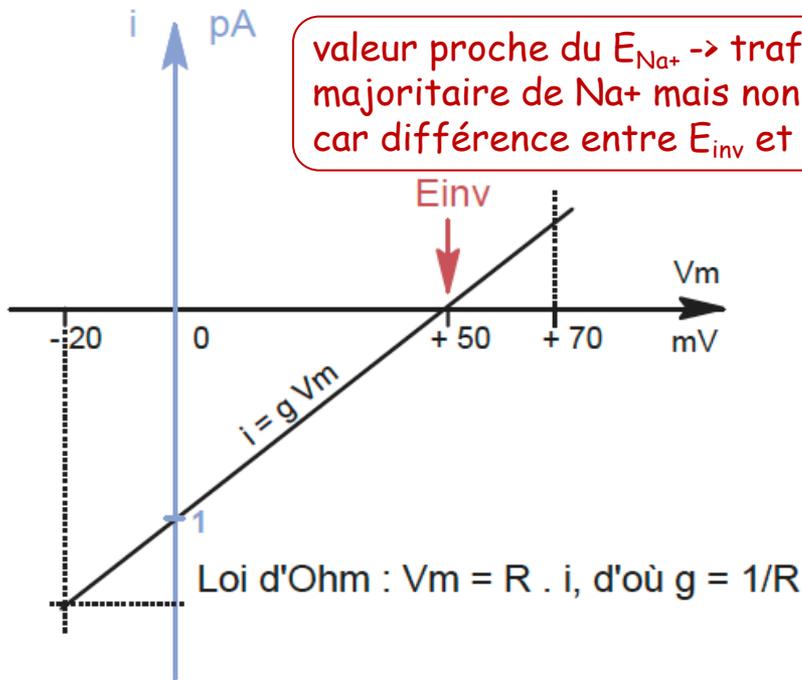


# Comm 30 : Détermination expérimentale de la conductance d'un canal et de la nature du trafic ionique.

Hypothèse : le canal cationique conduit des ions  $\text{Na}^+$ .

Vérification: enregistrements sur un patch comportant un canal unique, en faisant varier la valeur du potentiel imposé  $V_m$  et on mesure l'intensité  $i$  correspondante.

X  $\rightleftarrows$  composante chimique } du potentiel  
 E  $\rightleftarrows$  composante électrique } électrochimique de  $\text{Na}^+$



$E_{\text{inv}}$  = valeur pour laquelle flux ionique net = 0

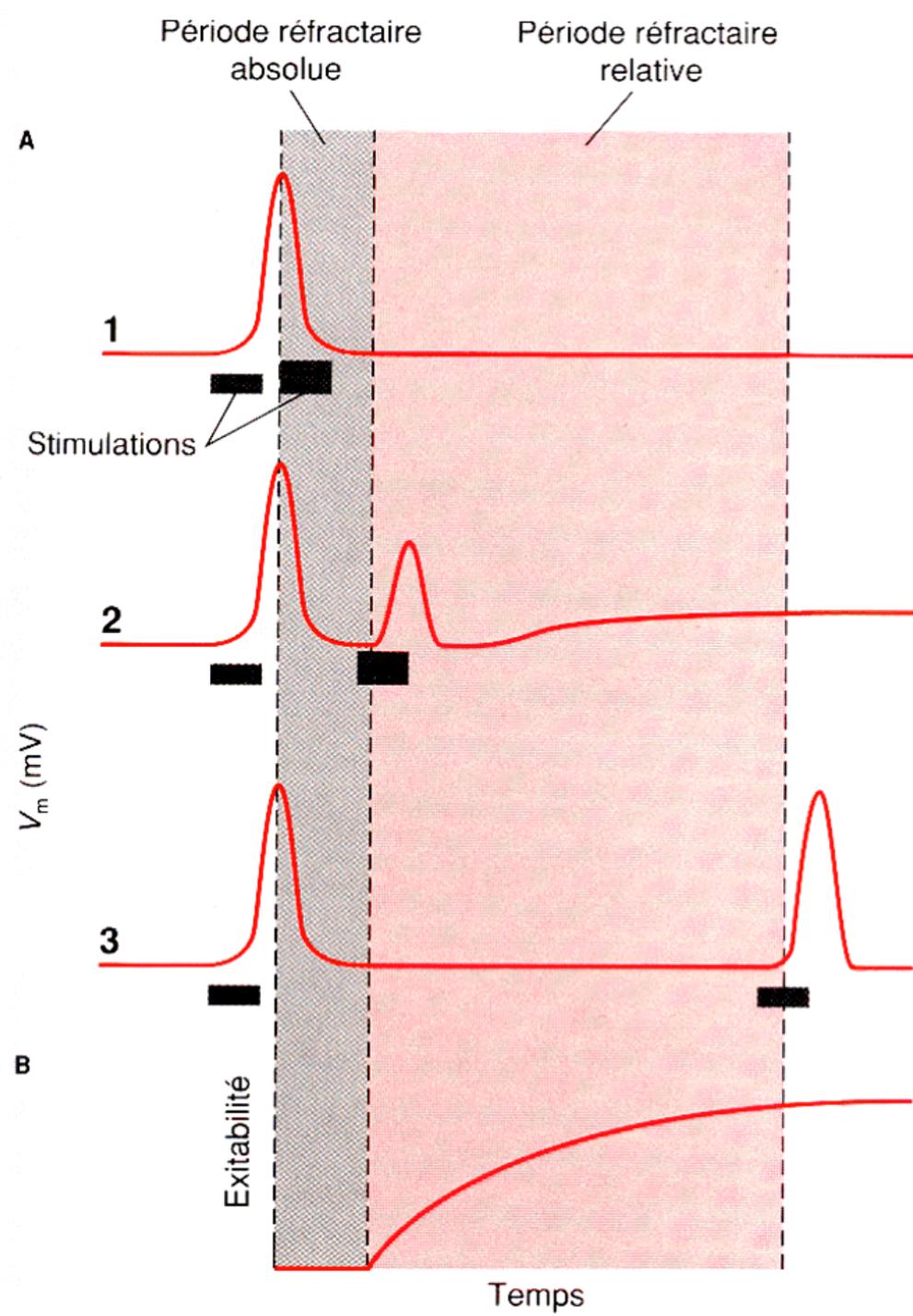
## Périodes réfractaires absolues et relative

La figure 29 montre que le canal se referme, alors que la dépolarisation persiste: le canal est dit inactivé.

Cet état est aboli au bout d'un certain temps. Le canal passe alors sous une conformation fermée et redevient activable.

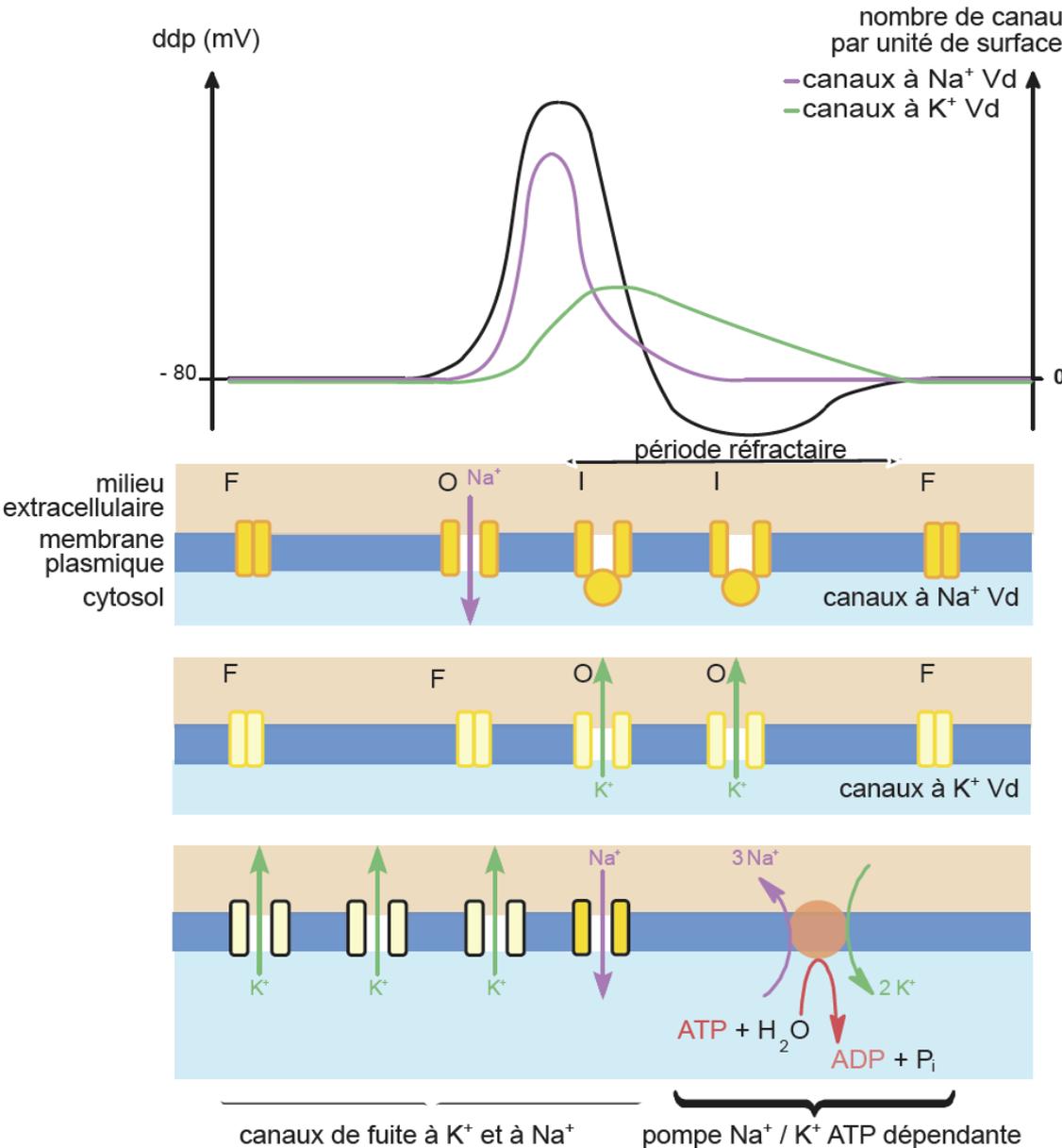
Cette propriété des canaux  $\text{Na}^+$   $V_d$  explique la période réfractaire :

- Impossibilité d'obtenir un deuxième PA tout de suite après un premier: **période réfractaire absolue**.
- Suit une **période réfractaire relative**, pendant laquelle seule une stimulation d'amplitude supérieure à la première engendre un potentiel d'action.



# Comm 31 : Potentiel d'action et perméabilité membranaire

## Dépolarisation et polarisation inverse



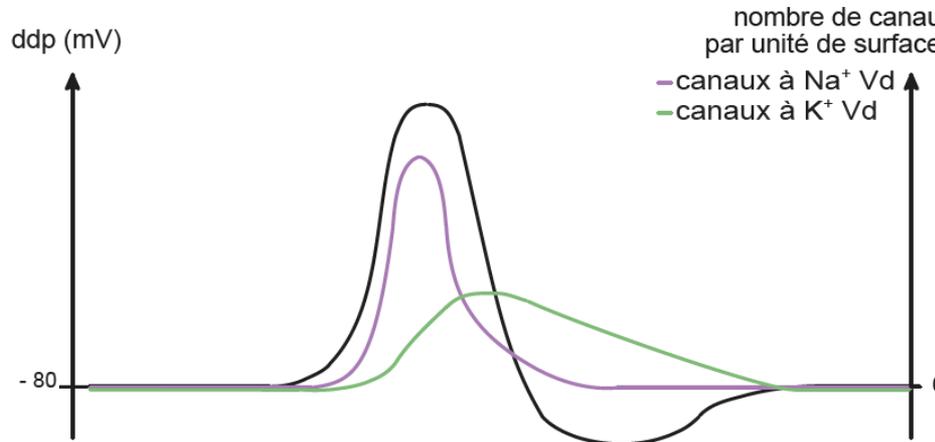
Rétrocontrôle positif: stimulus  $\rightarrow$  réponse dans le même sens  $\rightarrow$  pente très forte de la dépolarisation.

Perméabilité au  $\text{Na}^+$  fortement augmentée  $\rightarrow$  annulat° du pot de membrane et inver°. Il tend vers  $E_{\text{Na}^+}$

Cette valeur n'est en général pas atteinte car ces canaux s'inactivent et d'autres canaux s'ouvrent.

PA « tout ou rien » = pour une cellule donnée des stimulations efficaces mettent en jeu le même nombre de canaux.

# Comm 31 : Potentiel d'action et perméabilité membranaire

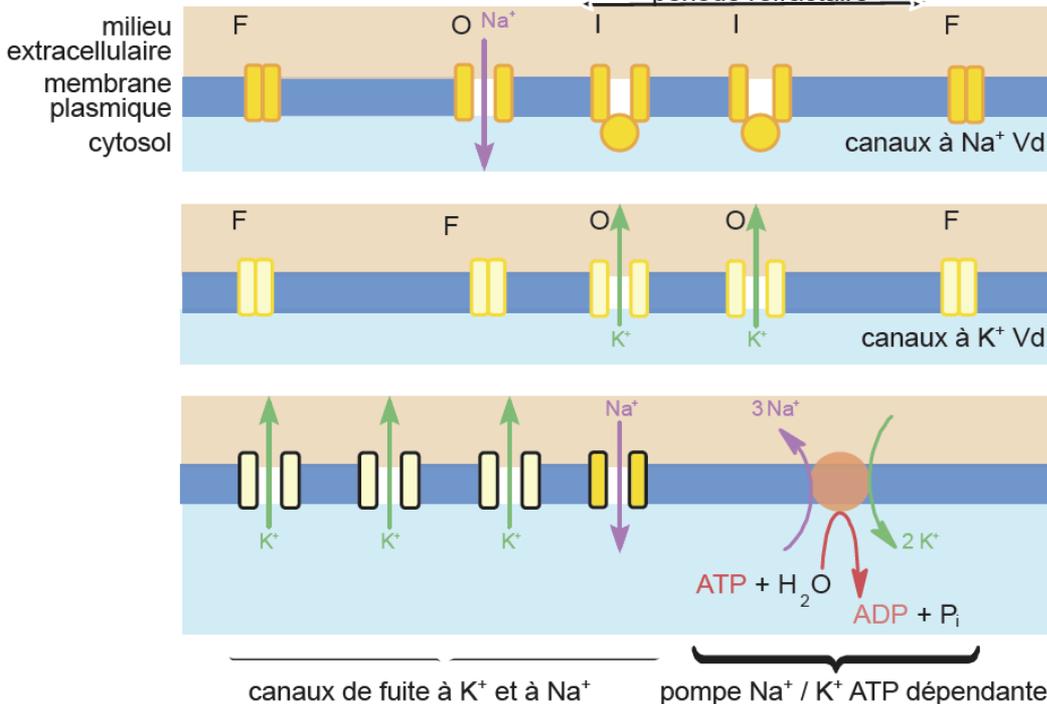


## Repolarisation et hyperpolarisation

Cx  $\text{Na}^+$  Vd inactivés, les cx  $\text{K}^+$  Vd s'ouvrent  $\rightarrow$  arrêt du flux entrant de  $\text{Na}^+$  et sortie des  $\text{K}^+$  par diffusion  $\rightarrow$  repolarisation.

Si applicat° de TEA (inhibe cx  $\text{K}^+$  Vd), phase également observée mais plus longue et PA plus long : ouverture des cx  $\text{K}^+$  Vd non indispensable pour un retour à l'état polarisé ; **fermeture des cx  $\text{Na}^+$  Vd y suffit.**

Faible hyperpolarisation précède le retour au PR. Une applicat° de TEA la supprime  $\rightarrow$  **Ccl: un certain nombre de cx  $\text{K}^+$  Vd encore ouverts.**



Les courants ioniques dans les cx Vd sont régis par la diffusion.

Une très faible quantités d'ions mise en jeu → neutralité électrique globale des 1/2 intra et extracellulaires non menacée.

### Expérience:

Un axone dont la capacité à produire de l'ATP est abolie par du KCN peut exprimer des milliers de potentiels d'action → La pompe ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> n'intervient donc pour rétablir les concentrations que sur une très longue échelle de temps.

## Résumé :

La présence de Cx VD rend certaines cellules excitables.

Potentiel d'action neuronal = dépolarisation non modulable de presque 100 mV d'amplitude et de quelques ms de durée. Il s'explique par les variations de conductance de ces canaux.

Dépolarisation et polarisation inverse sont dues à une entrée diffusive d'ions  $\text{Na}^+$ .

Repolarisation et hyperpolarisation sont dues à une sortie diffusive d'ions  $\text{K}^+$ .

Les courants mobilisent un **petit nombre d'ions**.

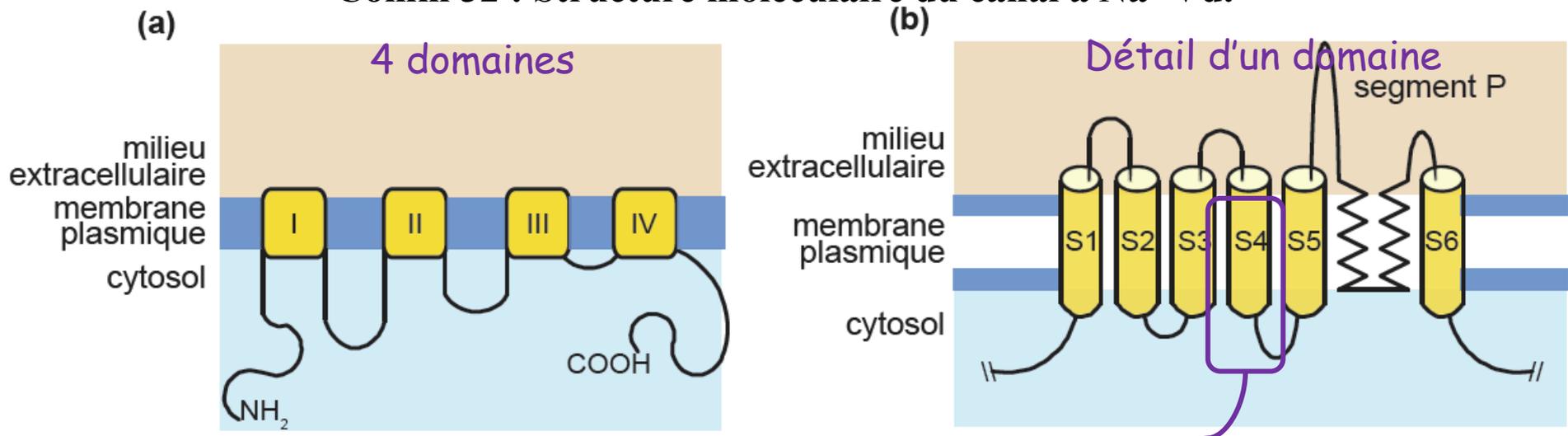
## 2.2. Fonctionnement d'un canal ionique voltage-dépendant

Exemple des  $\text{Na}^+$  Vd.

Isolement à partir d'extraits protéiques passés sur une colonne à chromatographie comportant des billes recouvertes de TTX, substance qui lie spécifiquement ces canaux puis élution et analyse chimique.

Canal = protéine de 260 kDa (env 1800 AA) composée de **4 domaines de 6 segments** chacun

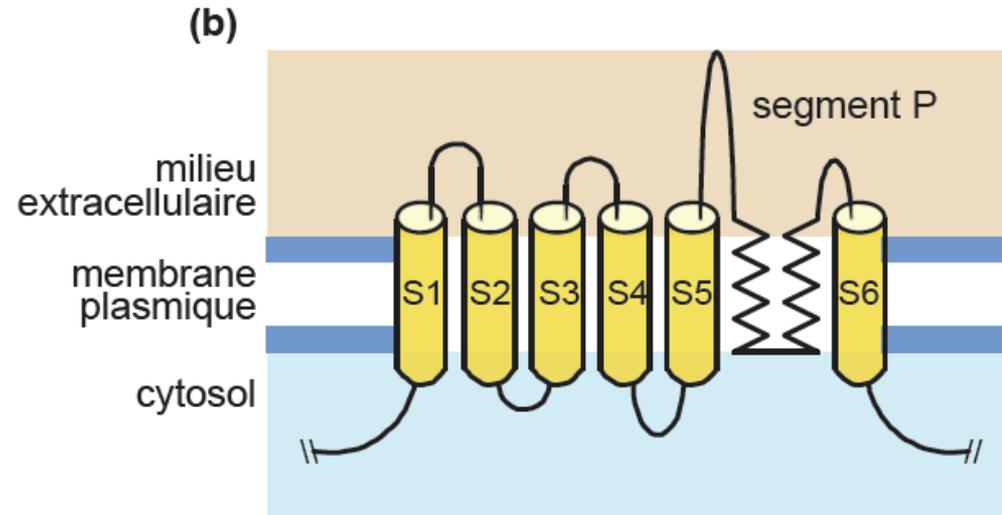
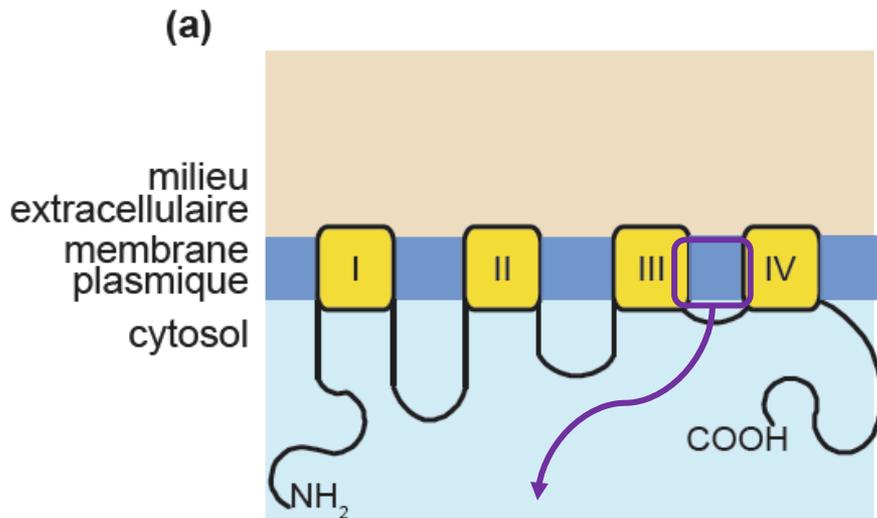
Comm 32 : Structure moléculaire du canal à  $\text{Na}^+$  Vd.



Segment S4: environ 20 AA dont 1/3 chargés + (Arg ou lys)  
DéTECTEUR de variat° du pot mbnaire  
Dépolarisat° → attract° vers l'ext → chgt de conformat° et ouverture  
(modalités discutées)

Une protéase appliquée sur la face cytosolique des patches comportant un canal à  $\text{Na}^+$  Vd abolit l'inactivation.

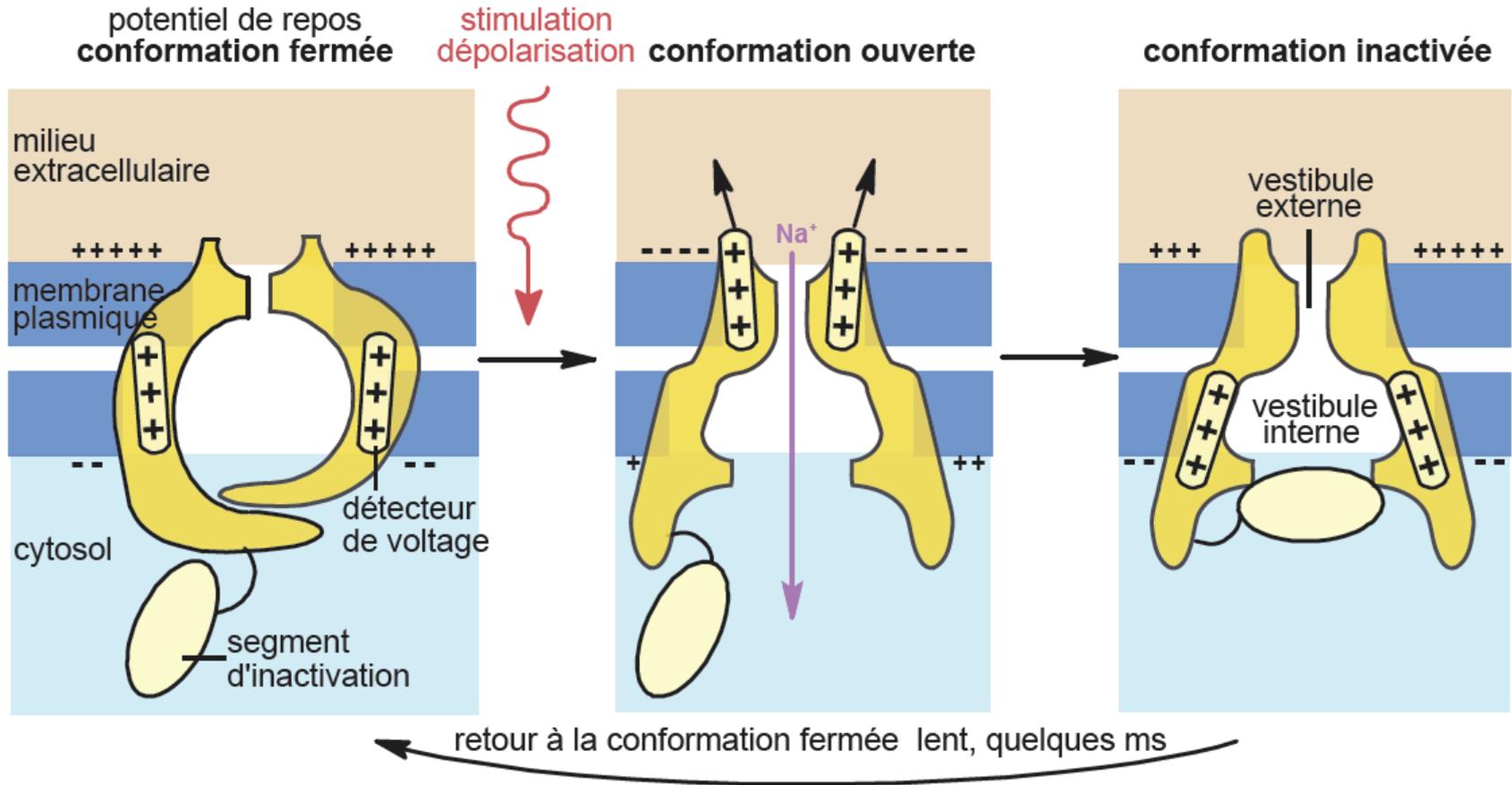
Ccl: Le secteur responsable de cet état doit être situé sur les segments en contact direct avec le cytosol.



Par mutagenèse dirigée on a construit des protéines auxquelles il manquait la boucle inter III/IV  $\rightarrow$  mêmes effets que la protéase.

Ccl: Cette boucle supporterait un dispositif d'inactivation, entraînant un blocage physique temporaire du trafic.

# Comm 33 : Modèle de fonctionnement d'un canal à $\text{Na}^+$ voltage dépendant.



Un modèle dit « à boule » est utilisé pour représenter l'inactivation.

## Résumé :

Les canaux voltage-dépendants des membranes des seules cellules excitables (neurones, cellules musculaires) sont issus de la différenciation de ces cellules.

Ils comprennent une voie de passage des ions à travers la membrane dont le degré d'ouverture (donc la conductance) dépend de la conformation d'un segment protéique riche en acides aminés chargés.

### **III. LA COMMUNICATION NERVEUSE**

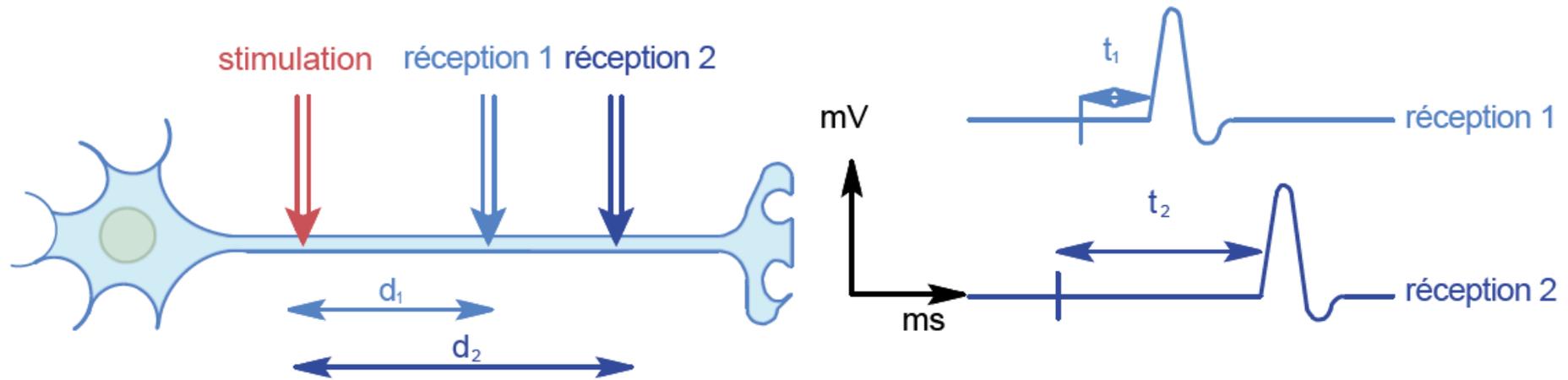
#### **A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES**

#### **B. LE POTENTIEL D'ACTION, UN MESSAGER NERVEUX RÉGÉNÉRÉ**

- 1. Caractéristiques de la propagation des potentiels d'action**
- 2. Propagation régénérative par courants locaux le long d'une fibre amyélinique**
- 3. Propagation saltatoire par les fibres myéliniques**

## Comm 34 : Mise en évidence de la conduction et calcul de la vitesse de l'influx nerveux.

Les deux enregistrements diffèrent par leur temps de latence,  $t_1$  et  $t_2$  (segment compris entre l'artefact et le début de la dépolarisation). Ce délai correspond au temps de genèse du potentiel d'action et à celui de sa conduction du lieu de stimulation à celui de sa réception (distances  $d_1$  et  $d_2$ ). La vitesse de l'influx nerveux est égale à  $(d_2 - d_1)/(t_2 - t_1)$ .



PA propagé sans modification, i.e. de façon non décrementielle.

Vitesses : quelques  $\text{cm.s}^{-1}$  à une centaine de  $\text{m.s}^{-1}$  (ordre de grandeur qss  $\text{m.s}^{-1}$ )

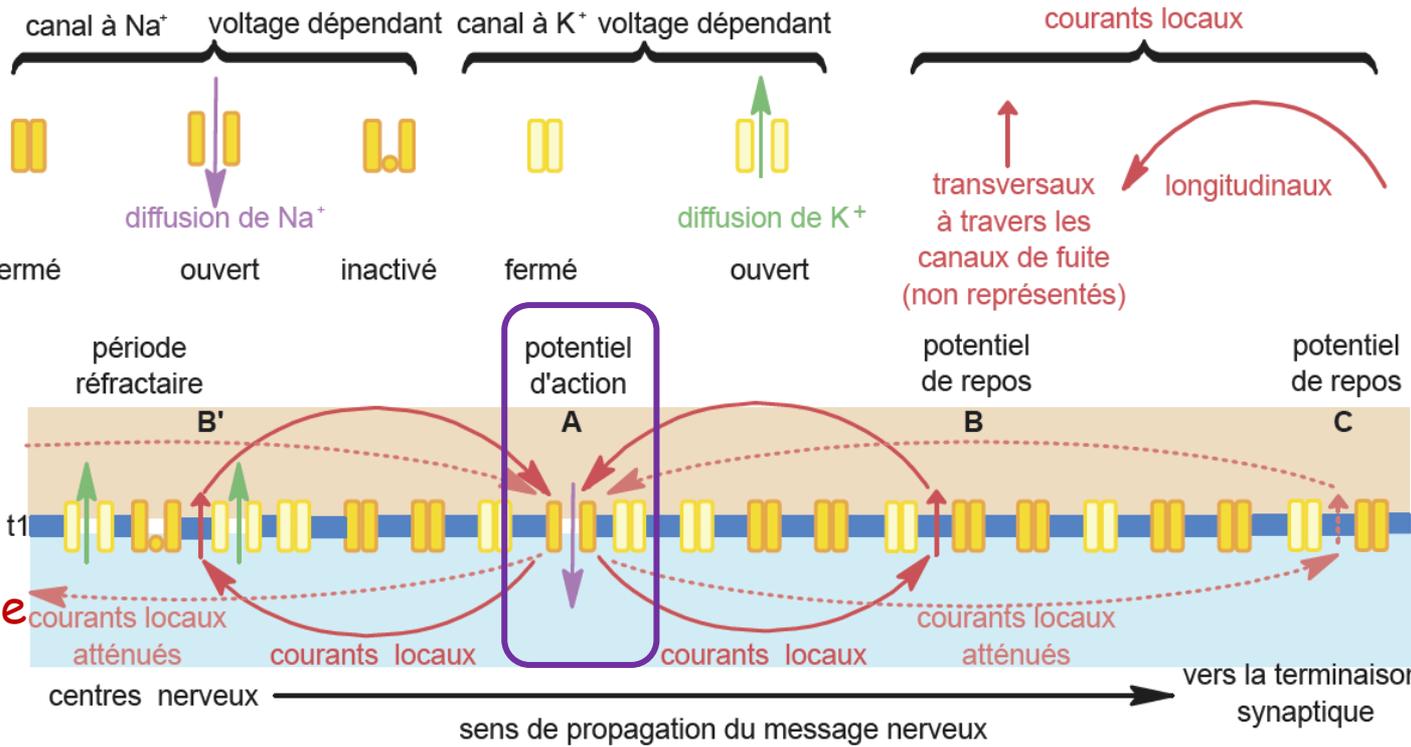
Fibres amyéliniques (sans gaine de myéline) et fibres myéliniques (manchon riche en sphingomyéline).

Vitesses les plus élevées observées au niveau des fibres myéliniques.

Pour un type donné, vitesse corrélée positivement au diamètre de la fibre.

# Comm 35 : Propagation de l'influx nerveux par courants locaux.

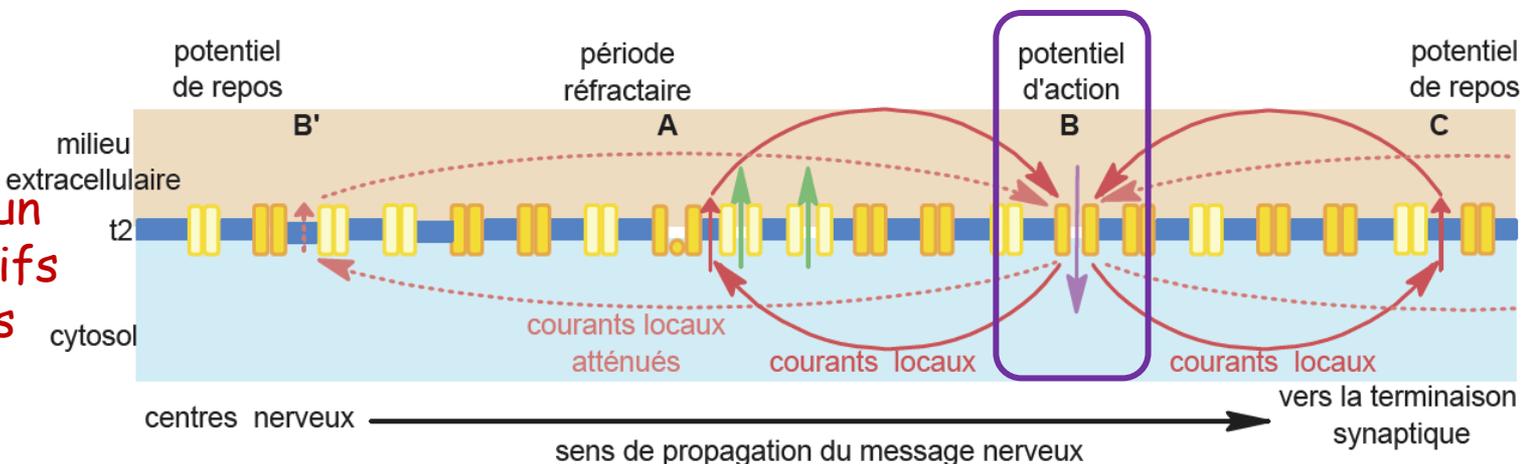
PA prend naissance au niveau du cône axonique qui se détache du corps cellulaire

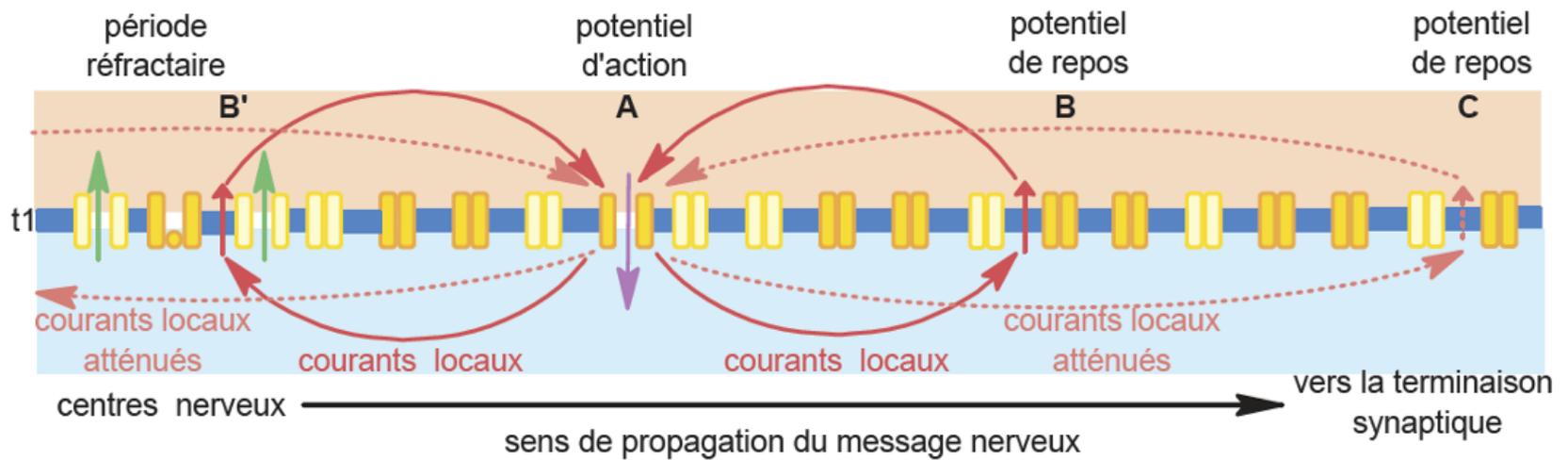


Propagation Régénérative; le PA enregistré en A ne se déplace pas en B; il y est généré de nouveau

Courants locaux longitudinaux établissent une boucle avec les courants locaux transversaux

Courants locaux issus de la dépolarisation d'un PA ne seront actifs qu'en aval du sens de propagation

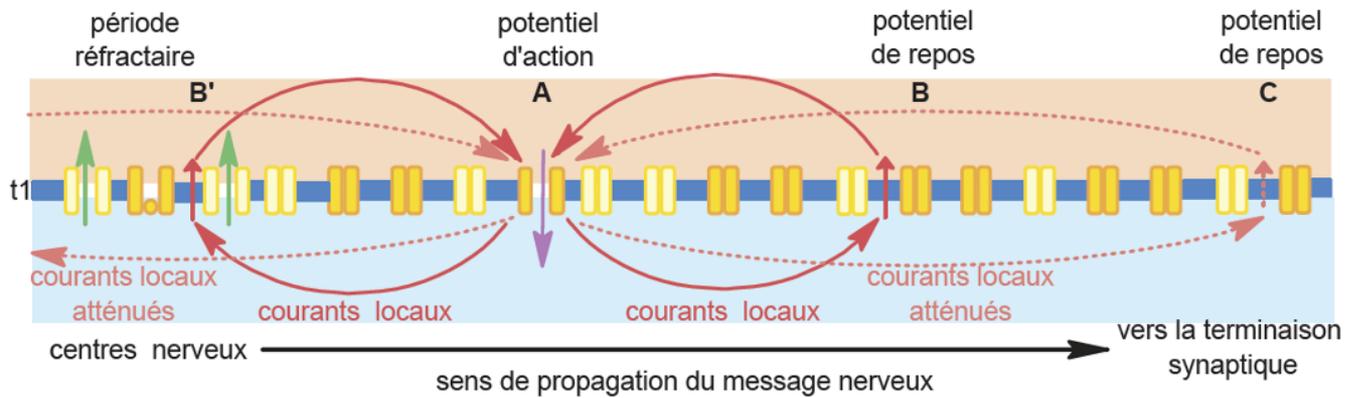




A  $t_1$  : enregistrement d'un PA au point A d'un axone. Ouverture des canaux à  $\text{Na}^+\text{Vd}$  → dépolarisation → flux de charges électriques initié de chaque côté de la membrane entre le point A où la membrane est dépolarisée et les secteurs voisins encore au potentiel de repos.

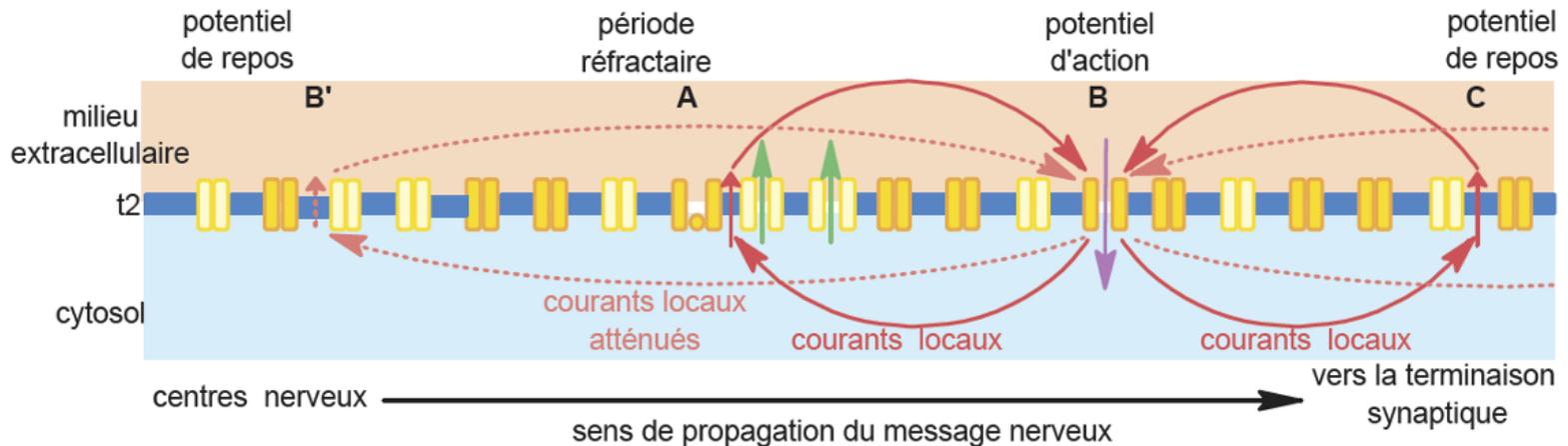
Ces courants locaux longitudinaux → dépolarisation d'une zone proche (B) au niveau desquelles les canaux  $\text{Na}^+\text{Vd}$  s'ouvrent régénérant un PA. Le PA enregistré en A ne se déplace pas en B, il y est généré de nouveau. Propagation des PA dite régénérative. Cela explique son caractère non décrémental.

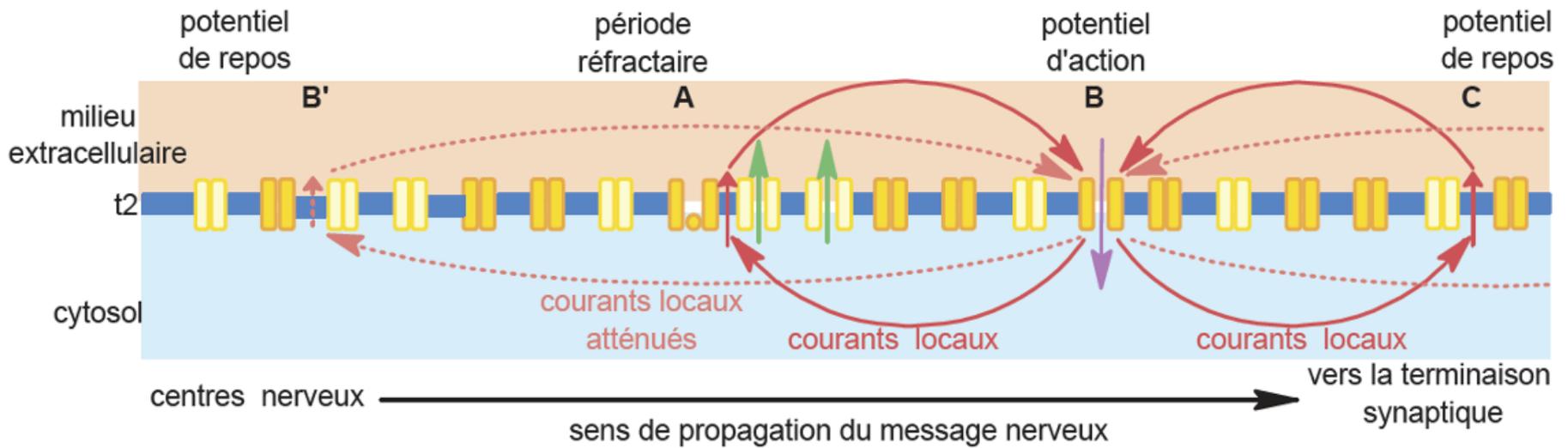
Des courants locaux longitudinaux de même intensité atteignent aussi le point B' (symétrique de B par rapport à A). À ce niveau l'inactivation des canaux à  $\text{Na}^+\text{Vd}$  interdit tout nouveau PA (période réfractaire absolue).



À  $t_1$  La boucle de courant entre A et C, atténuée par rapport à celle entre A et B, ne permet pas une variation du potentiel de membrane suffisante pour déclencher en C un potentiel d'action à  $t_2$ .

À  $t_2$ , des courants locaux longitudinaux s'établissent entre B, où est enregistré le PA et A, dont la membrane est repolarisée. Mais A reste au potentiel de repos, ses canaux à  $\text{Na}^+\text{V}_d$  s'étant inactivés.



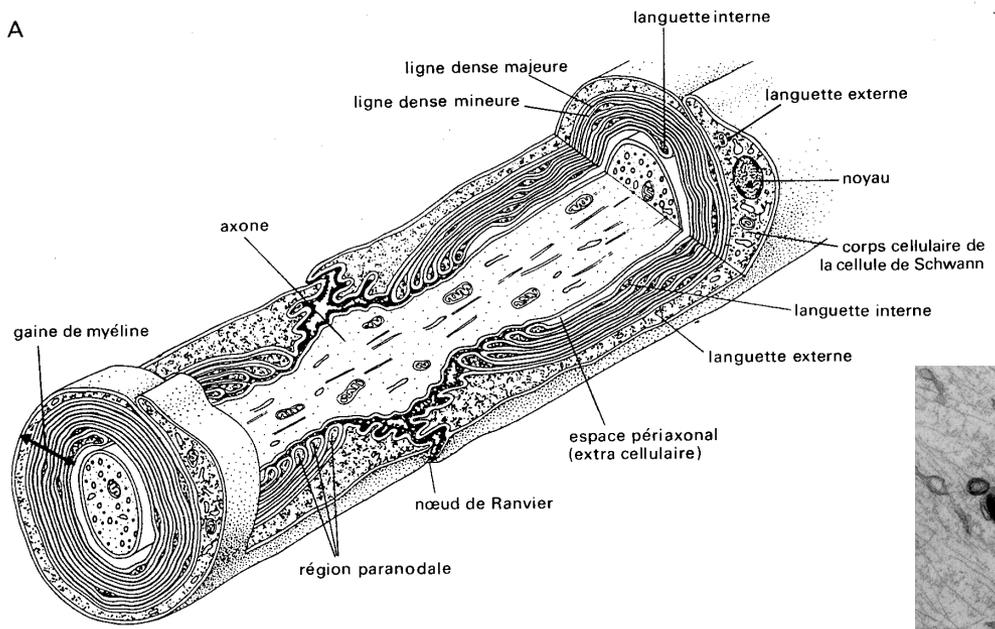


Les courants locaux longitudinaux forment une boucle avec des courants locaux transversaux : les uns canalisés du fait de l'ouverture des canaux Vd sont régénérés de proche en proche ; les autres canalisés par les canaux de fuite s'atténuent avec la distance comme les courants longitudinaux (conduction décrémente).

Quand le PA sera généré en B, les courants longitudinaux entre B et C entraîneront l'ouverture des canaux Vd en C au temps  $t_3$  postérieur à  $t_2$  (non représenté) ; mais ils sont insuffisants pour avoir le même effet en B' dont les canaux Vd sont pourtant redevenus activables (état « fermé »).

Cette succession d'événements se répète. Ainsi les courants locaux issus de la phase de dépolarisation d'un potentiel d'action ne vont être actifs qu'en aval du sens de propagation qui sera donc unidirectionnelle à l'échelle de l'axone.

A

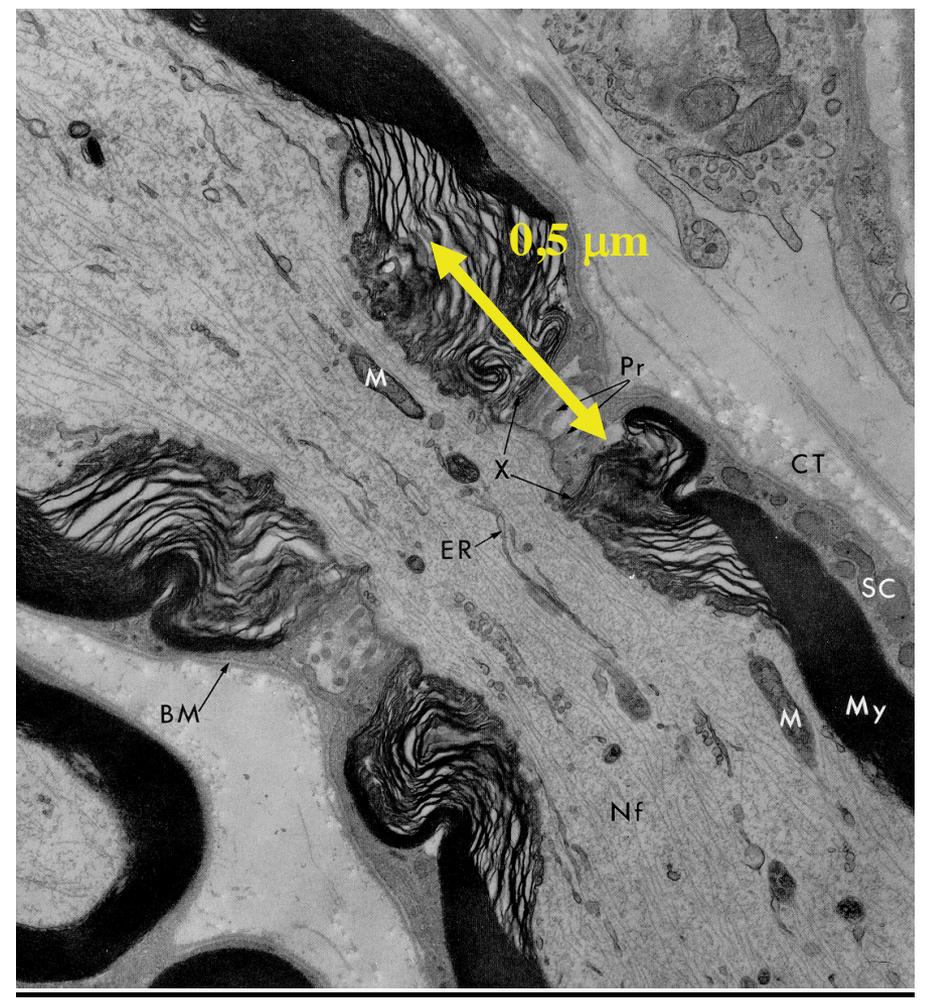


# Caractéristiques structurales des fibres myélinisés

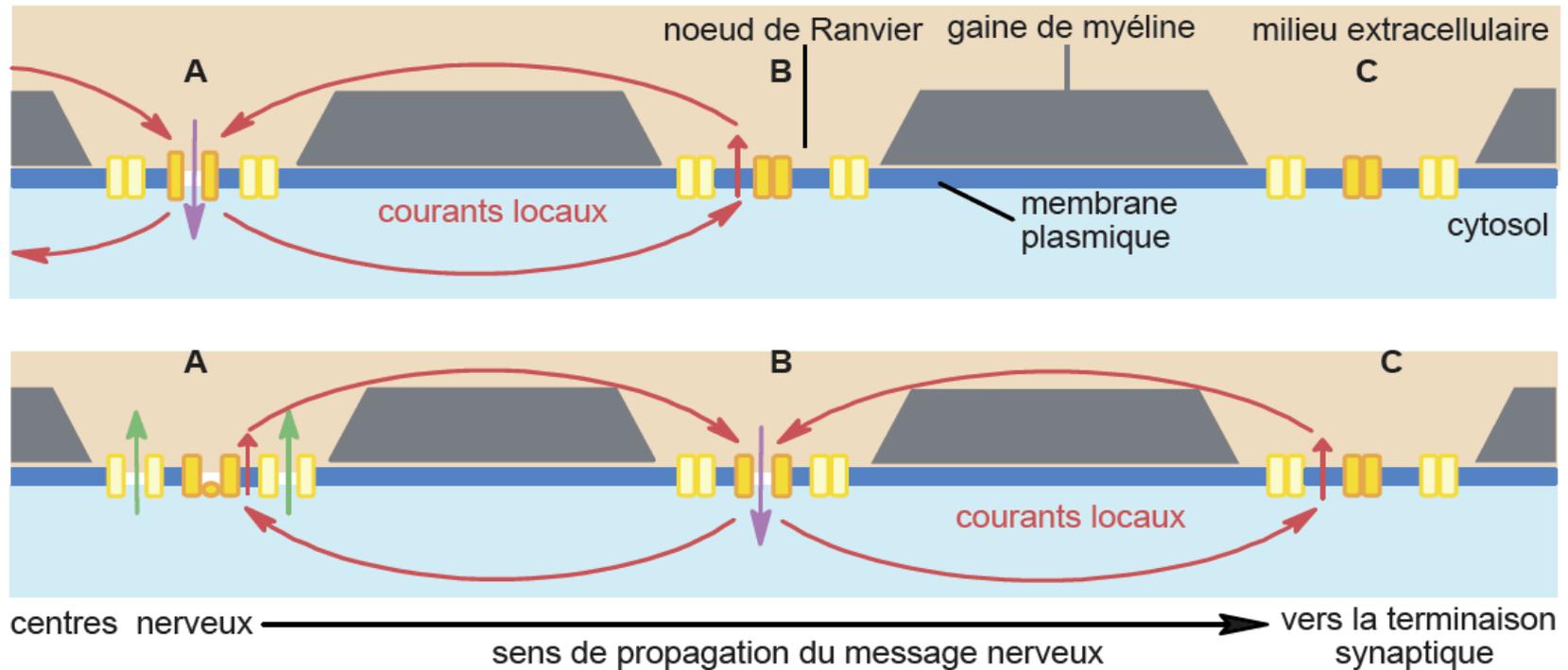
Vitesses très élevées au niveau des fibres myéliniques.

Myéline = gaine formée autour de la majorité des axones, par les cellules gliales = un cylindre de membranes plasmiques enroulé et resserré autour de la fibre.

Forte proportion de sphingomyélines = isolant électrique. Il n'est rencontré que chez les vertébrés.



## Comm 36 : Propagation saltatoire le long d'une fibre myélinique.



Courants locaux transversaux résultant d'un PA traversent le plasmalemmes aux endroits où l'isolant myélinique est absent, = noeuds de Ranvier.

Propriétés isolantes de la myéline → conduction rapide des courants longitudinaux avec moins d'atténuation.

Au niveau d'un noeud, présence des canaux  $V_d$  → création d'un PA à chaque noeud, selon les processus vus auparavant. Propagation dite « saltatoire » → conduction rapide de l'influx.

## Résumé :

Dans les neurones, l'influx nerveux est codé par la fréquence des potentiels d'action. Il se propage de façon régénérative le long de l'axone.

Dans les fibres amyéliniques, le potentiel d'action est régénéré de proche en proche par des courants locaux ; la vitesse de conduction est de quelques  $\text{m.s}^{-1}$ .

Dans les fibres myéliniques, les courants s'établissent entre deux nœuds de Ranvier ; la conduction, saltatoire, est alors jusqu'à 100 fois plus rapide.

Dans un type donné de fibre la vitesse augmente avec le diamètre de la fibre.

## **A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES**

## **B. LE POTENTIEL D'ACTION, UN MESSAGER NERVEUX RÉGÉNÉRÉ**

## **C. LA SYNAPSE, LIEU DE TRANSMISSION DU MESSAGE NERVEUX**

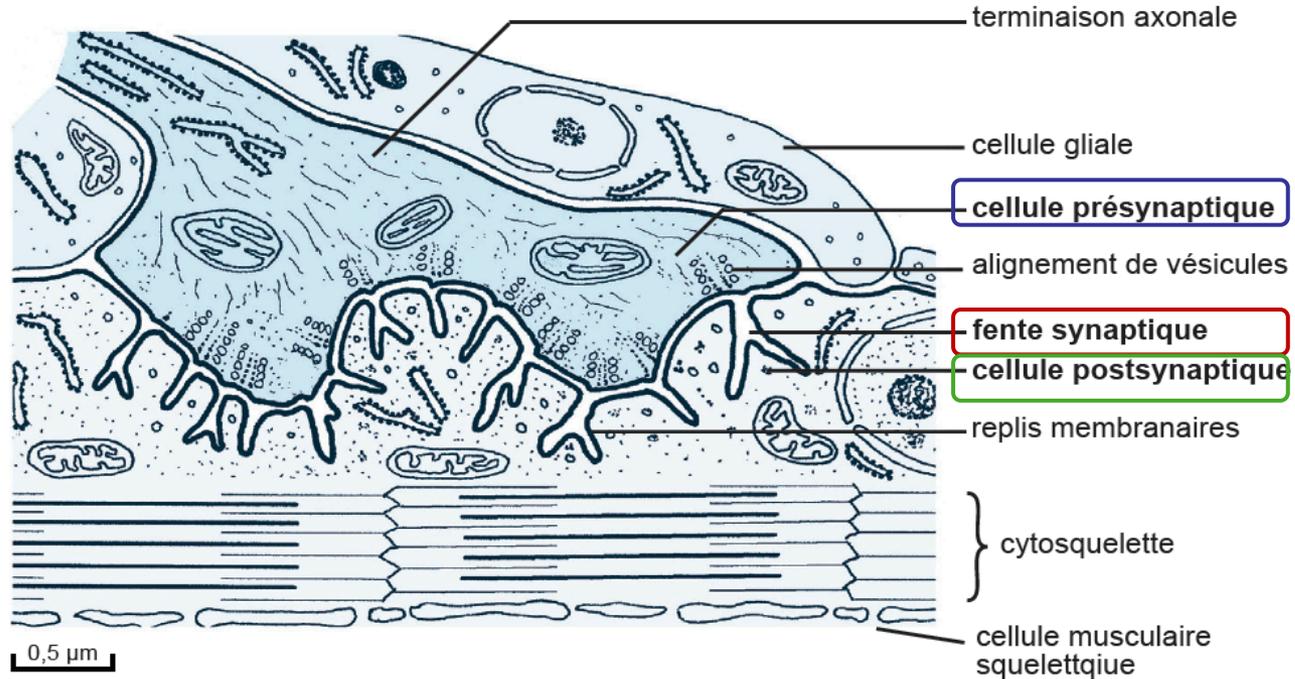
- 1. Un espace synaptique intercellulaire polarisé**
- 2. Le fonctionnement de la synapse neuromusculaire**
  - 2.1. Le signal calcium présynaptique**
  - 2.2. Les effets du calcium : la libération du neurotransmetteur par exocytose**
- 3. Diffusion du neurotransmetteur dans l'espace synaptique et action postsynaptique**
  - 3.1. Enregistrement d'un potentiel postsynaptique PPSE**
  - 3.2. Action du neurotransmetteur sur un canal ionique ligand-dépendant**
- 4. Architecture moléculaire du récepteur et fonctionnement**
  - 4.1. Une protéine pentamérique transmembranaire**
  - 4.2. La fixation du neurotransmetteur et ses conséquences**
  - 4.3. Les divers états du récepteur canal**
  - 4.4. La dégradation du messenger et la fin du message**
- 5. Du potentiel de plaque au potentiel d'action (<http://univ.ency-education.com/>)**

## **CONCLUSION**

**Comme 37a : Électronographie d'une plaque motrice**

**Comm 37b : Coupe d'une synapse neuromusculaire (MET x 12 000).**

**En gras, les noms des trois composants de toute synapse chimique.**



neurone présynaptique:  
nbrx ves. Synap (NT),  
mitochondries et  
cytosquelette abondant

30 nm (x 4-5 ep. mb)  
MEC abondante

SYNAPSE

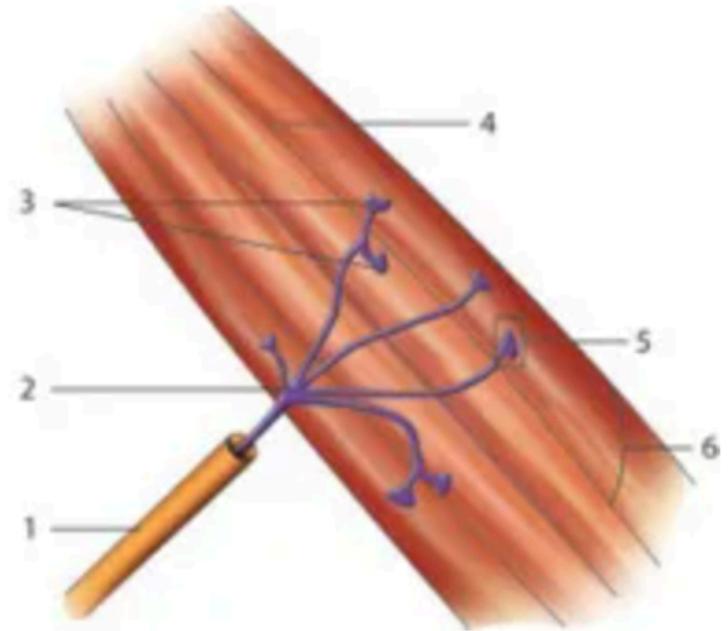
mb postsynaptique  
épaissie  
(récepteurs du  
NT), nbrx replis

# Comm 37c : La notion d'unité motrice

Unité motrice. Microscope optique x 600



Schéma d'interprétation



**Une unité motrice =**  
Motoneurone situé dans la ME +  
son prolongement (axone) +  
ensemble des fibres musculaires  
qu'il innerve

- 1 : axone moteur;
- 2 : arborisation terminale ;
- 3 : terminaison axonale;
- 4 : muscle strié squelettique;
- 5 : plaque motrice ;
- 6. fibre musculaire ou myocyte

## 2. Le fonctionnement de la synapse neuromusculaire

### 2.1. Le signal calcium présynaptique

#### Dispositif d'étude du fonctionnement synaptique

Fibre nerveuse et cellule musculaire reliée baignant dans un liquide physiologique.

Stimulation supraliminaire (St) de la fibre nerveuse → contraction de la cellule musculaire.

Même exp avec liquide physiologique dépourvu d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  → aucune réponse postsynaptique mais des PA présynaptiques sont toujours enregistrés : message nerveux présynaptique non aboli.

C'est la suite des processus (transmission du message et/ou sa réception) qui nécessite la présence d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le 1/2 extracellulaire.

## 2. Le fonctionnement de la synapse neuromusculaire

### 2.1. Le signal calcium présynaptique

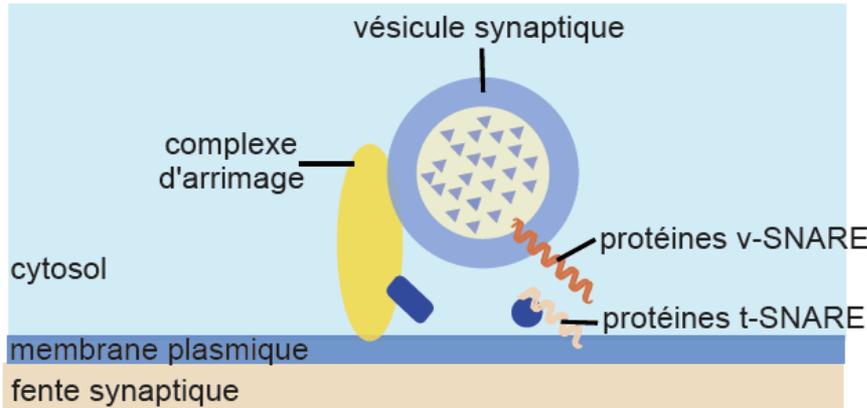
Mesure de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans un compartiment possible en injectant dans celui-ci du fura 2, substance capable de complexer les ions  $\text{Ca}^{2+}$ .

Soumis à une lumière de  $\lambda$  précise, ce composé émet une fluorescence dont  $I$  proportionnelle à  $[\text{Ca}^{2+}]$ .

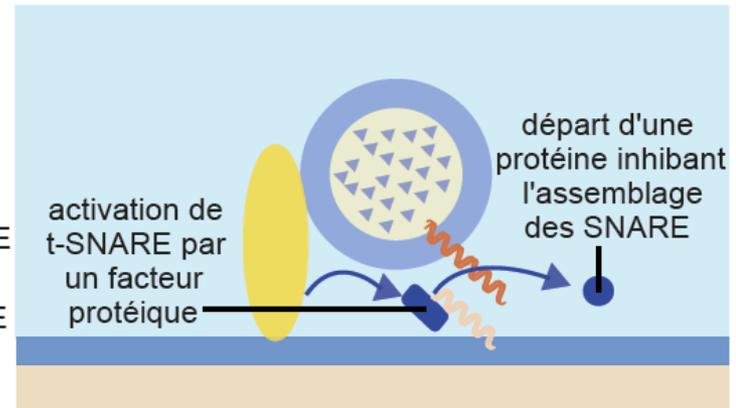
Stimulation supraliminaire présynaptique (St)  $\rightarrow$  fluorescence du fura 2 injecté dans le bouton synaptique. Plus St est forte, plus  $I$  augmente.

Question : Comment entre ce calcium ?

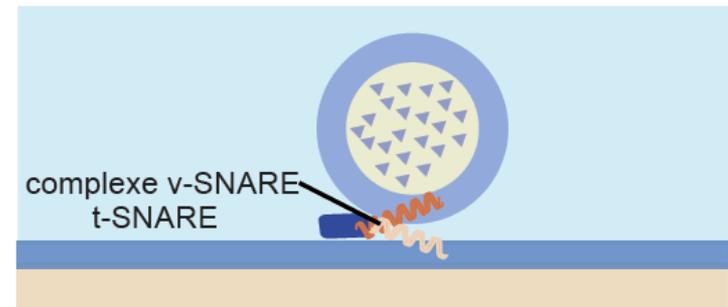
# Comm 38 : Étapes conduisant à l'exocytose des vésicules présynaptiques.



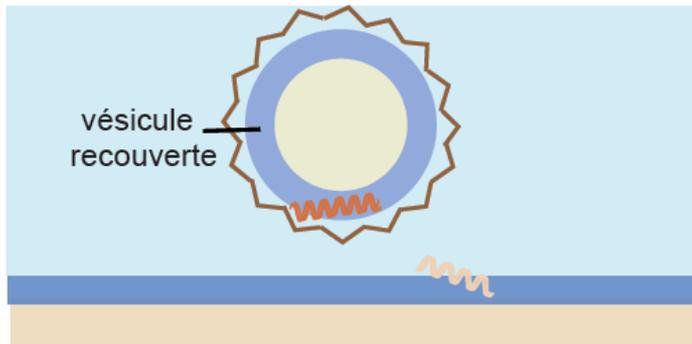
1. Arrimage des vésicules à la membrane



2. Amorçage

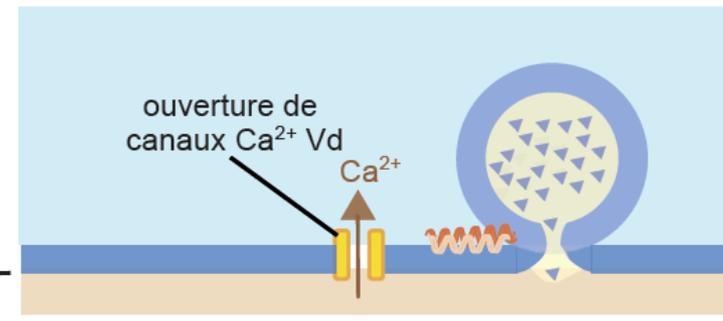


3. Assemblage du complexe SNARE

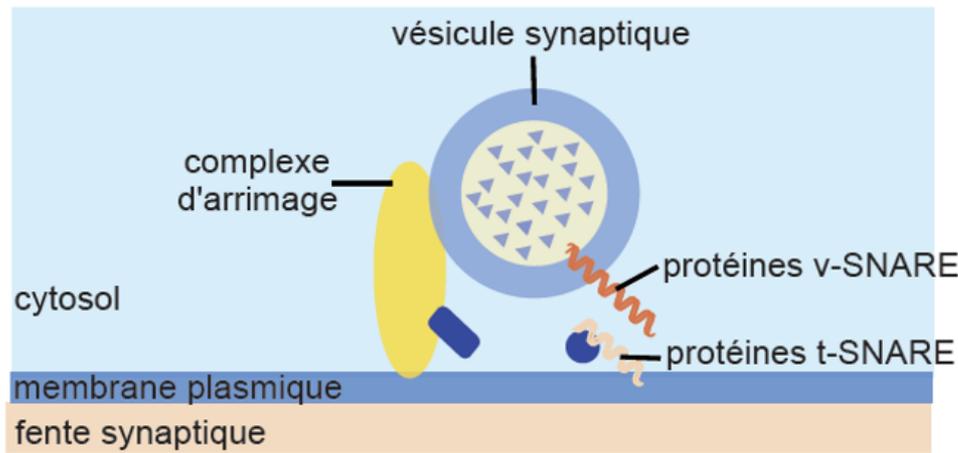


6. Endocytose

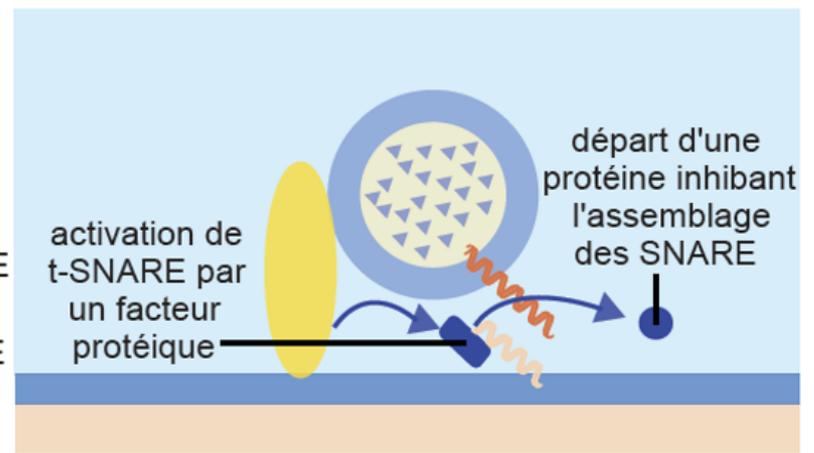
5. Dissociation du complexe



4. Fusion membranaire libérant le neurotransmetteur



1. Arrimage des vésicules à la membrane

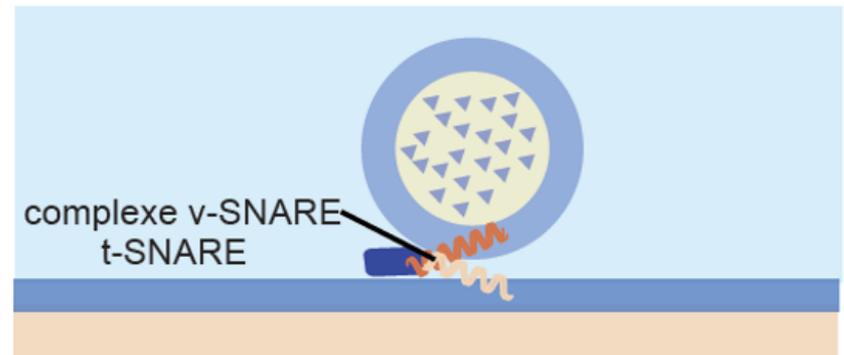


2. Amorçage

Étape 1 : arrimage de la membrane des vésicules au plasmalemme par des protéines cytosoliques qui forment un complexe d'arrimage →

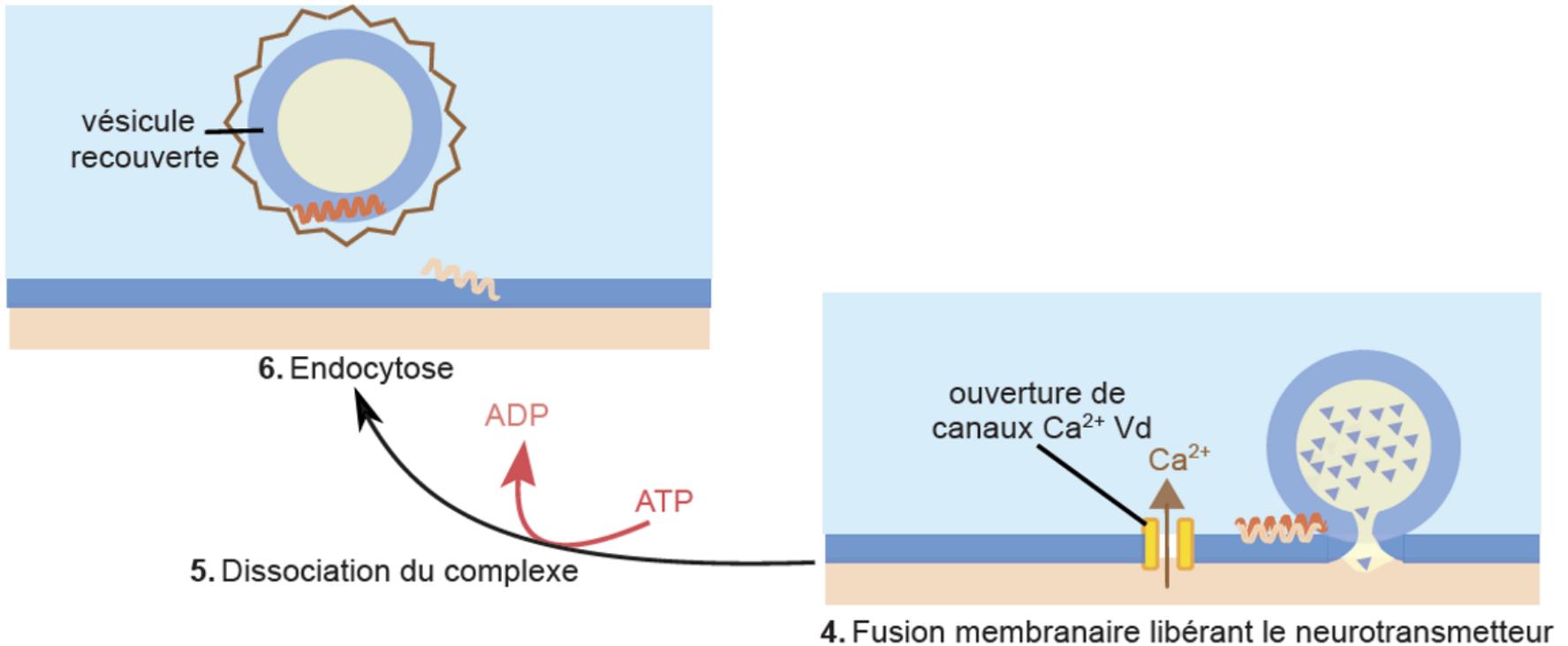
Étape 2 : amorçage = activation des interactions entre les protéines v et t SNARE.

Étape 3 : assemblage = association v/t SNARE → rapprochement mbre vésiculaire et plasmalemme qui facilite l'expulsion du film aqueux les tapissant, étape indispensable à leur fusion.



3. Assemblage du complexe SNARE

Le signal calcique présynaptique → fusion membranaire (Étape 4) puis dissociation du complexe associée à l'hydrolyse de l'ATP (Étape 5)



Exocytose contrebalancée par une endocytose qui s'accompagne de la formation de vésicules recouvertes qui s'incorporent à un endosome → recyclage des vésicules.

De nouvelles membranes formées dans le corps cellulaire sont également acheminées vers la terminaison synaptique.

Plus grande est la fréquence des PA, plus grande est la quantité de neuromédiateur libérée par exocytose.

Le message nerveux codé en fréquence de potentiels d'action quand il est propagé sur la membrane axonale est transformé en un message codé en concentration du neurotransmetteur.

**Propagation: codage en fréquence**

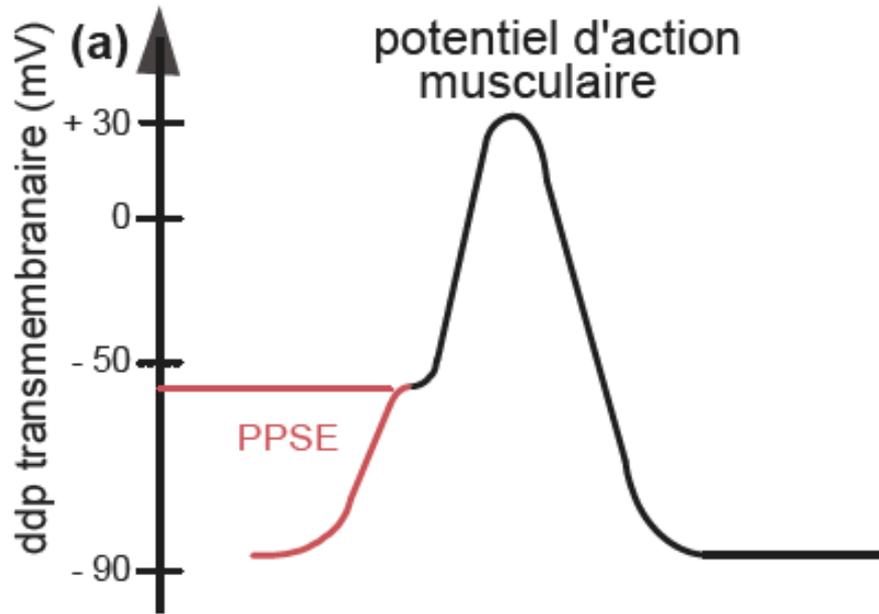
**Transmission: codage en concentration**

L'acétylcholine pré-synaptique présente en 3 compartiments :

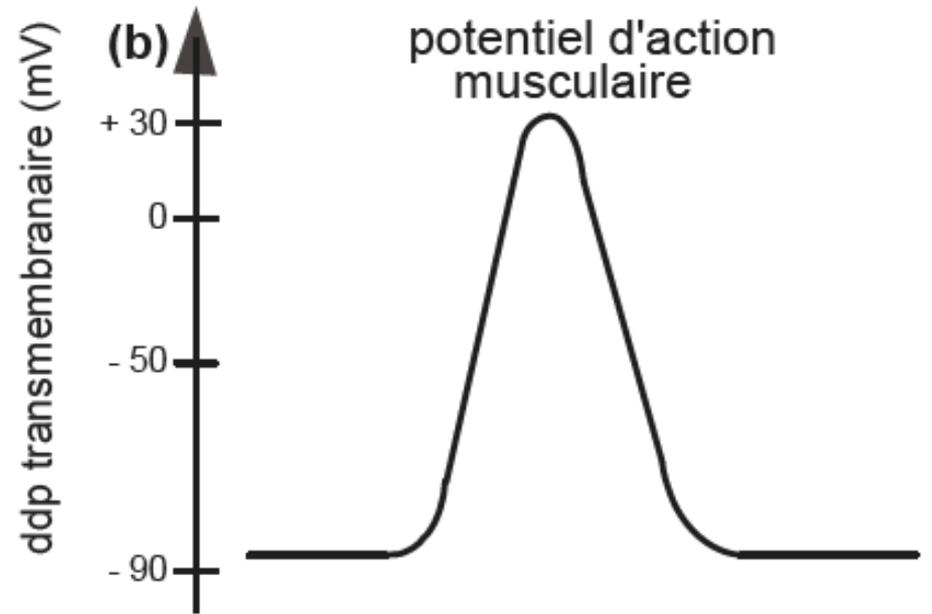
- compartiment vésiculaire fonctionnel libérable immédiatement qui contient l'acétylcholine néo-synthétisé pour la libération.
- Compartiment vésiculaire de réserve qui se libère en cas de sollicitations intenses dont les vésicules sont amarrées à des filaments d'actines et des microtubules.
- Compartiment non vésiculaire, libre dans le cytoplasme, c'est l'acétylcholine cytoplasmique.

### Comme 39 : PPSE et potentiel d'action musculaire.

(a) potentiel d'action musculaire précédé d'un PPSE ; (b) potentiel d'action musculaire, le PPSE est annulé par la distance entre la synapse et les électrodes d'enregistrement.

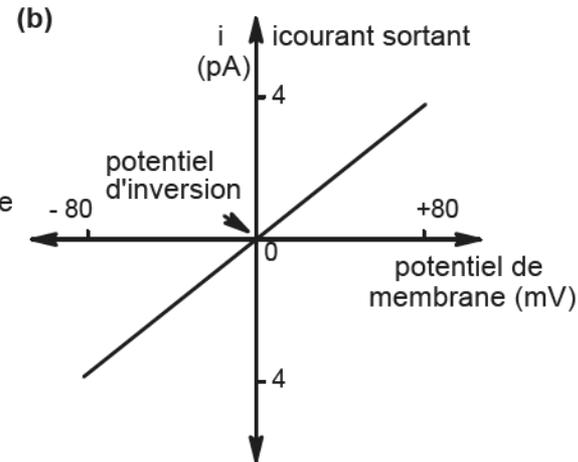
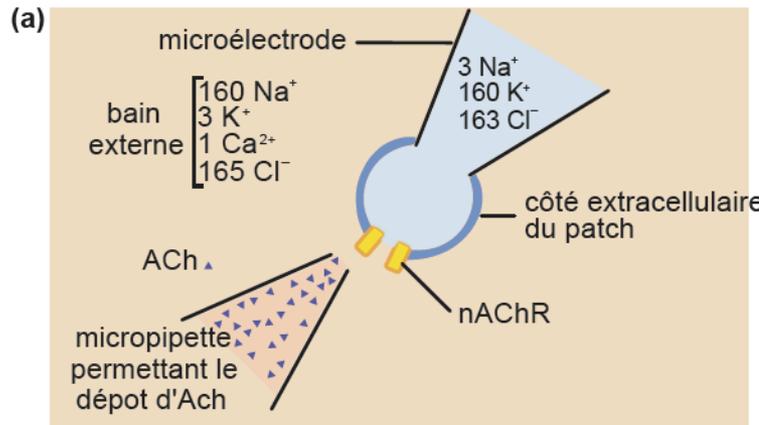


Microélectrode implantée à proximité de la synapse et stimulation présynaptique suffisante



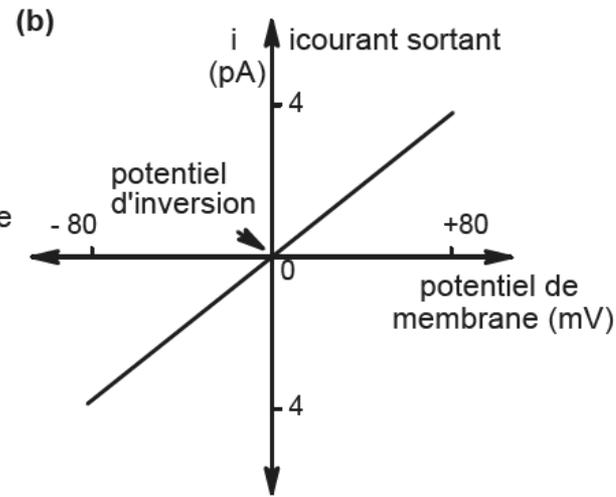
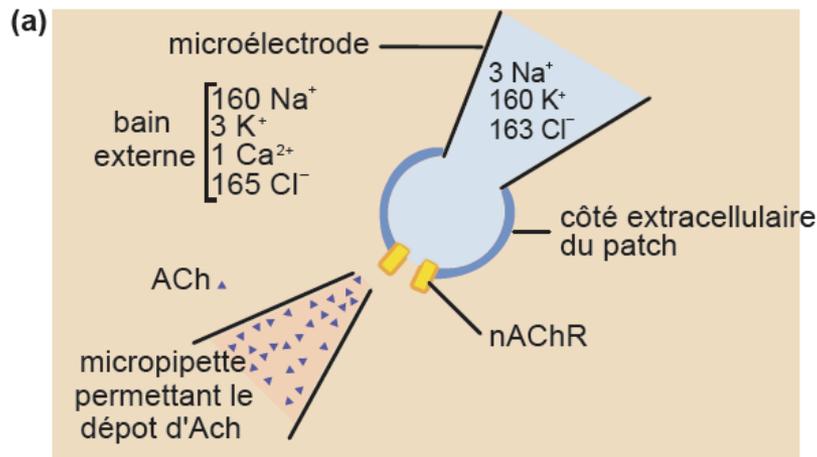
Microélectrode implantée loin de la synapse: disparition du PPSE qui se propage de façon décrémente

## Comm 40 : Courant ionique entrant dû à l'application d'ACh sur une membrane possédant des nAChR.



Equation de NERNST  $E_{eq \text{ ion}} = E_i - E_e = RT/zF \text{ Ln } [\text{ion}]_e/[\text{ion}]_i$

Comm 41 : (a) Dispositif d'enregistrement d'un courant élémentaire (patch-clamp en configuration « outside-out », les concentrations sont exprimées en mmol.L<sup>-1</sup>) et (b) courbe  $i = f(V)$ . (D'après C. Hammond et D Tritsch).



$$E_{Na} = 58 \text{ Log} (160/3) = +100 \text{ mV}$$

$$E_K = 58 \text{ Log} (3/160) = -100 \text{ mV}$$

Equation de NERNST  $E_{eq \text{ ion}} = E_i - E_e = RT/zF \text{ Ln} [\text{ion}]_e/[\text{ion}]_i = 58/z \text{ Log} [\text{ion}]_e/[\text{ion}]_i$

$$\text{Force ion motrice} = FM = V_m - E_{ion} = V_{int} - V_{ext} - E_{ion}$$

$$\text{Pour Na : } V_m - E_{Na} = -80 - (+100) = -180 \text{ mV}$$

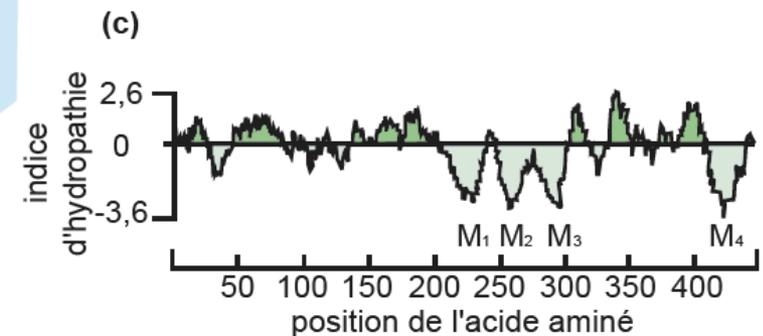
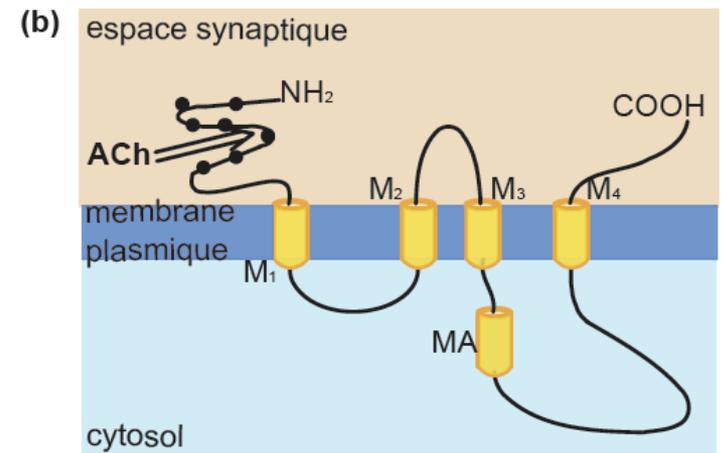
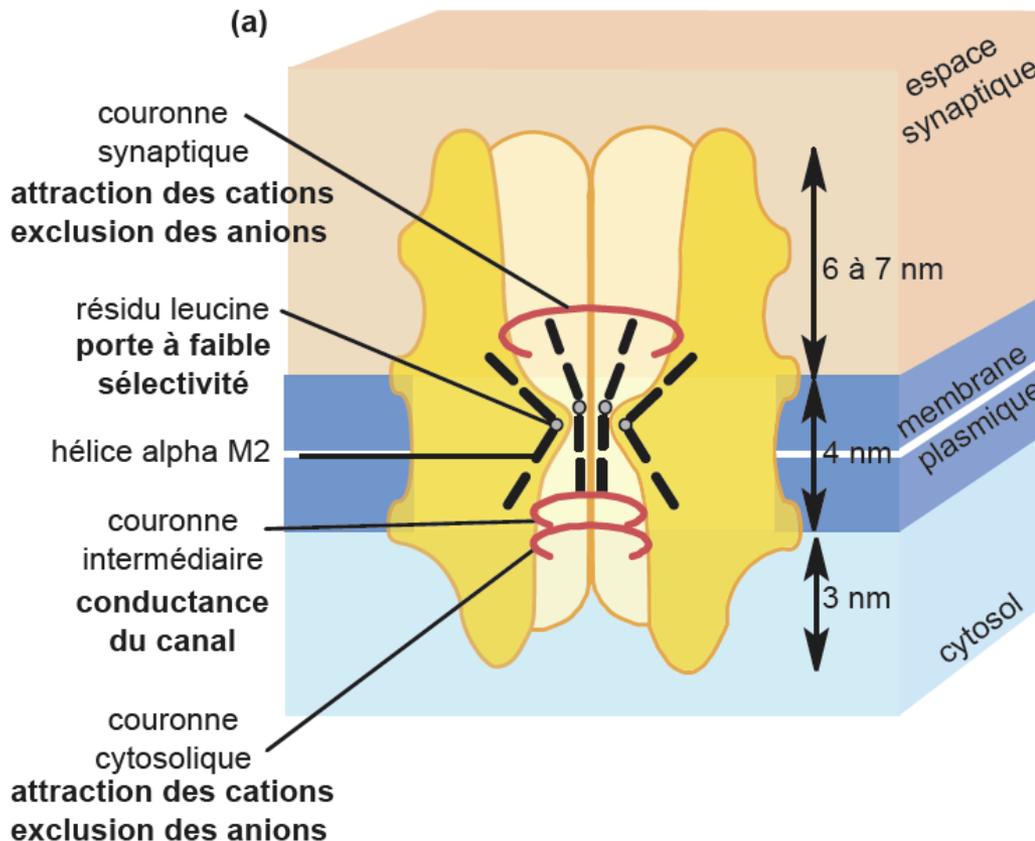
$$\text{Pour K : } V_m - E_K = -80 - (-100) = +20 \text{ mV}$$

$FM < 0$  correspond à une entrée de cations (Na<sup>+</sup>)

$FM > 0$  correspond à une sortie de cations (K<sup>+</sup>)

# Comme 42 : Organisation du récepteur nicotinique à l'acétylcholine. (Rappel Comm 9a)

- (a) vue en 3D longitudinale schématique du récepteur, 4 des 5 sous-unités sont figurées ;  
 (b) organisation de la sous-unité  $\alpha$  ; (c) profil d'hydropathie du récepteur. M désigne les secteurs hélicoïdaux ; les points noirs sur le segment initial soulignent sa glycosylation ; la double flèche indique le site de fixation de ACh.



## 4.2. La fixation du neurotransmetteur et ses conséquences

Trafic ionique réalisé au travers des  $5 \times 4$  segments transmembranaires qui forment un pore hydrophile.

Exp de mutagenèse dirigée : modification de position d'un AA.

Constat : 3 couronnes d'AA chargés négativement jouent un rôle essentiel :

- ✓ Une diminution de la charge électrique de ces couronnes → baisse de la conductance, particulièrement marquée pour la couronne intermédiaire.
- ✓ Les couronnes extrêmes, cytosolique et synaptique participeraient à l'exclusion des anions et l'attraction des cations.



La lumière du canal bordée par les cinq hélices M2.

Canal fermé : cartes de densité électronique montrent que les hélices M2 présentent, au niveau d'un résidu leucine conservé dans le nAChR de toutes les espèces, une angulation dirigée vers le centre du canal.

Les cinq « genoux » convergent et ce secteur hydrophobe constituerait la « porte fermée » du canal.

Fixation du NT → changement de conformation des secteurs M2 de chaque sous-unité : la rotation des « genoux » aurait pour résultat de les éloigner → ouverture du canal → diffusion des cations  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  selon leur gradient électrochimique.

Le flux cationique entrant est responsable des PPSE.

Résumé :

L'acétylcholine = NT de toutes les synapses des muscles striés squelettiques.

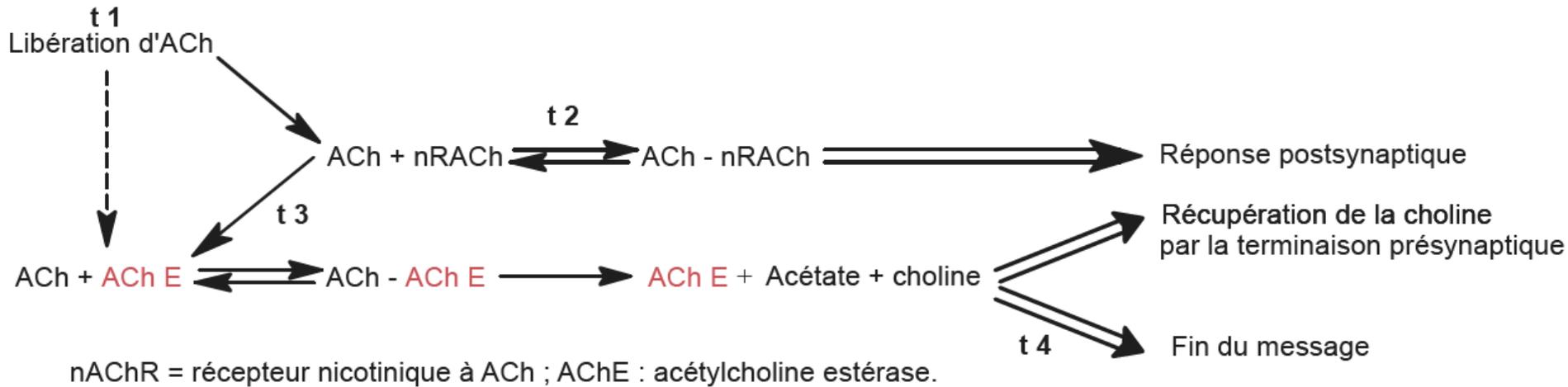
Fixation sur un R de la membrane postsynaptique, protéine  $IV^{aire}$  ménageant un canal dans la membrane qui s'ouvre suite à la liaison R-NT  $\rightarrow$  flux cationique net entrant par diffusion. Toutes ces caractéristiques font de cette protéine un **récepteur canal ligand ou chimio-dépendant**.

Le message prend fin par l'arrêt de la libération du NT par la terminaison présynaptique et par sa dégradation enzymatique dans la fente synaptique. Une partie des produits de cette dégradation est recapturée par la terminaison présynaptique.

## Comm 43 : Dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique.

L'intervalle entre t1 et t4 n'excède pas **quelques dixièmes de ms**.

Flèche pointillée: une partie du NT émis pourrait être directement dégradée.



Dégradation du ligand → durée de l'action limitée à quelques dixièmes de ms maximum. **Une stimulation anormalement longue de la cible est ainsi évitée.**

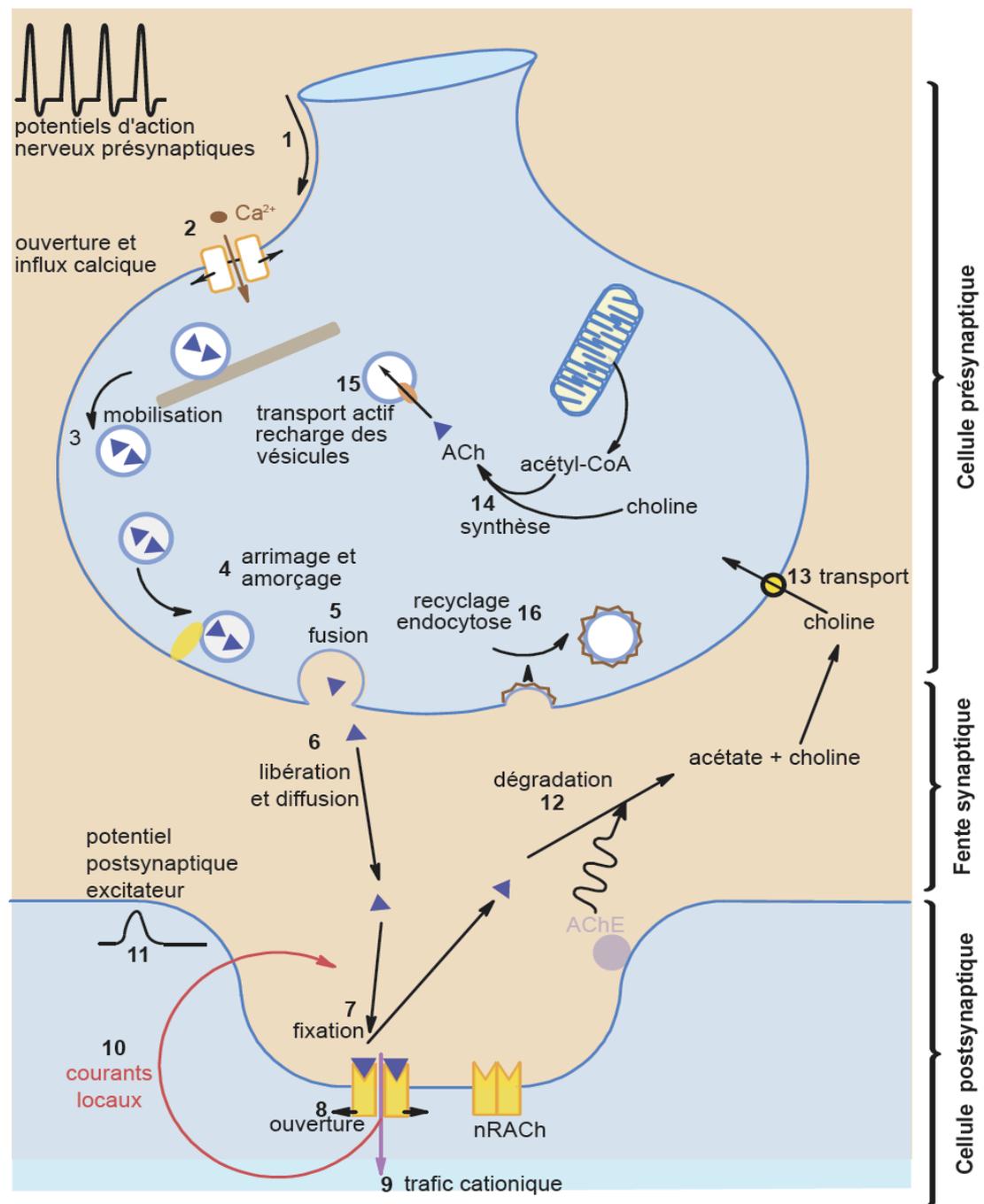
La choline, issue de cette dégradation est rapidement transférée dans le bouton synaptique par des transporteurs sélectifs.

# Comm 44 : Principaux événements au niveau d'une synapse cholinergique à nRACH.

Synapse = lieu de transmission avec un double changement de codage :

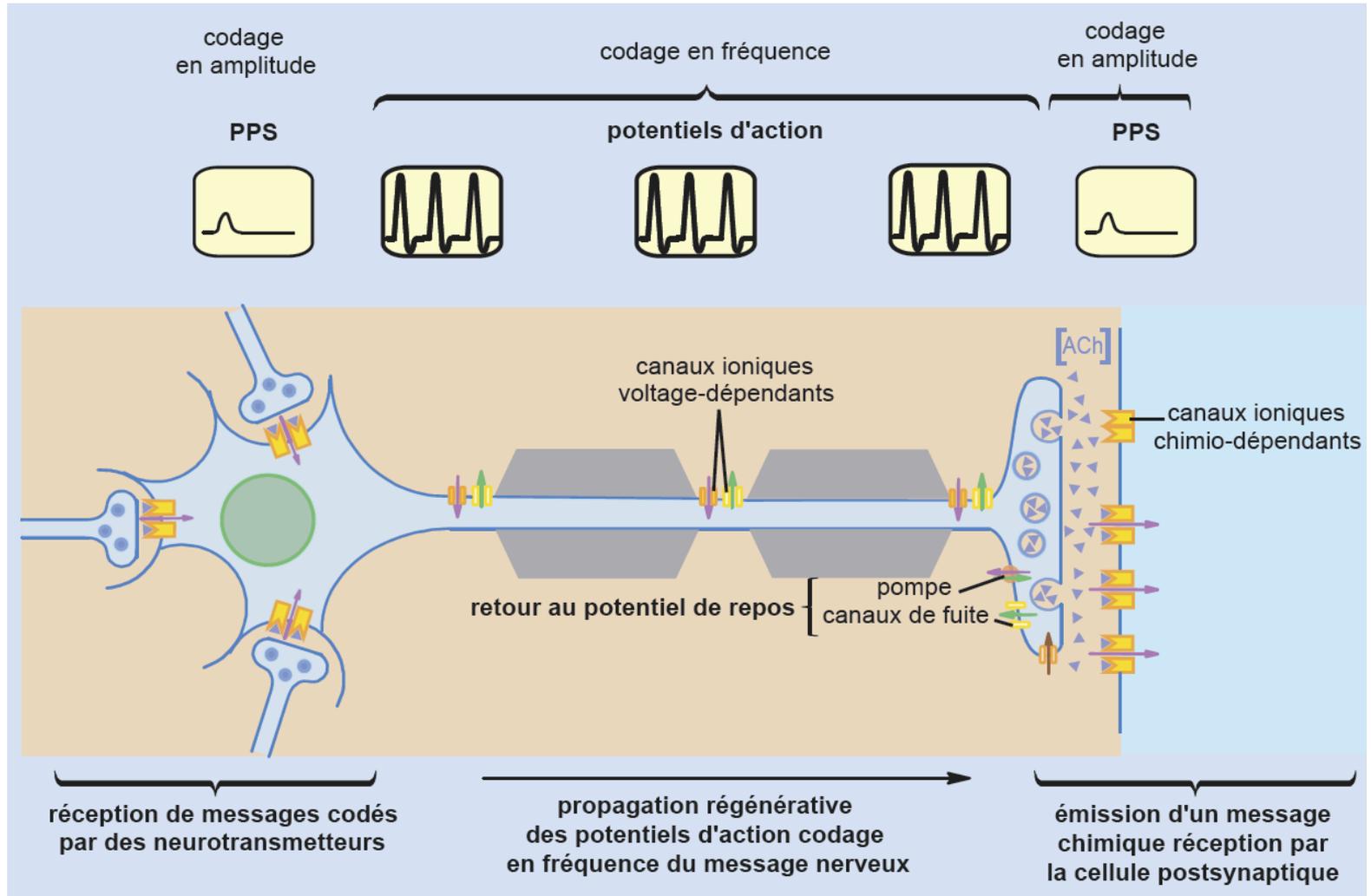
codage d'un train de PA en quantité de neuroT qui lui-même provoque un train de PA post-synaptique à l'origine de la contraction musculaire.

**Une question émerge** : comment s'effectue la correspondance entre la modulation en fréquence du train de PA et la quantité de vésicules de neuroT exocytées ?



## Comme 45 : Synthèse

Les évènements qui se déroulent dans un neurone en amont de l'axone (réception de messages en provenance d'autres neurones, propagation des PPS, transformation de PPS en potentiels d'action) n'ont pas été abordés conformément aux limites du programme.



### **III. LA COMMUNICATION NERVEUSE**

**A. LE POTENTIEL D'ACTION, PROPRIÉTÉ DES CELLULES EXITABLES**

**B. LE POTENTIEL D'ACTION, UN MESSAGER NERVEUX RÉGÉNÉRÉ**

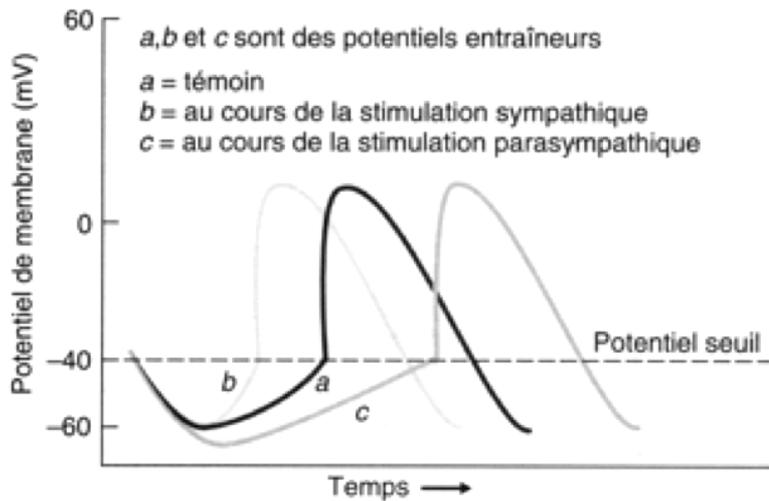
**C. LA SYNAPSE, LIEU DE TRANSMISSION DU MESSAGE NERVEUX**

**D. UN MÊME NEUROTRANSMETTEUR MAIS DEUX ACTIONS DIFFÉRENTES**

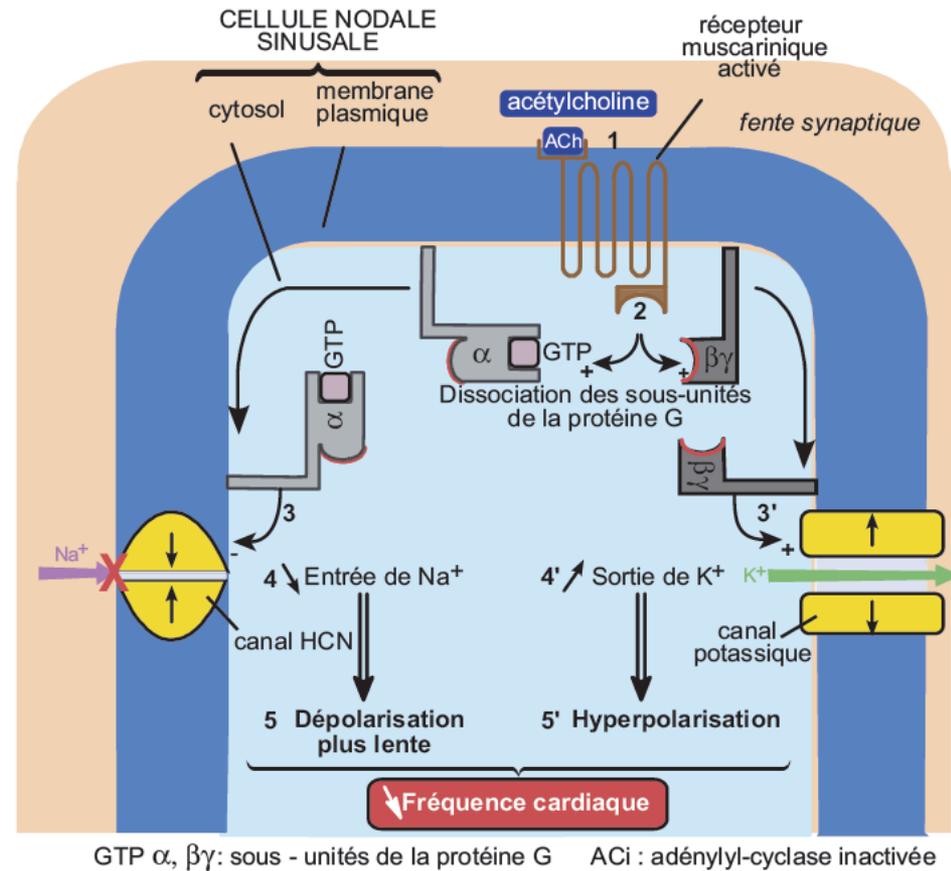
- 1. Acétylcholine et potentiel de pace maker**
- 2. Mécanisme cellulaire de l'effet chronotrope négatif de l'acétylcholine.**
- 3. Arrêt de l'effet chronotrope négatif**

**CONCLUSION**

## Comm 46 : Effet des stimulations nerveuses sympathique et parasympathique sur la pente du potentiel entraîneur d'une cellule du NSA (in Vander, 1995)



## Comm 47 : Effet chronotrope - de l'acétylcholine sur une cellule du NSA via les récepteurs muscariniques mAChR (gauche)



Les récepteurs membranaires de l'acétylcholine sont alors des récepteurs muscariniques, notés mAChR. L'action de l'acétylcholine se traduit par une augmentation du courant potassique sortant de la cellule, qui hyperpolarise la membrane, et par une légère diminution du courant entrant sodique à l'origine du potentiel de pacemaker.

Les récepteurs muscariniques, contrairement aux récepteurs nicotiniques, ne sont pas des canaux ioniques réglés par un ligand. Ils interagissent avec des protéines hydrolysant le GTP, les protéines G (cf partie SV-I-1)

# CONCLUSION

Les flux ioniques transmembranaires instaurent une différence de potentiel électrique appelée **potentiel de membrane**. La perméabilité sélective aux ions  $K^+$  des membranes (canaux de fuite du  $K^+$ ) associée à la pompe  $Na^+/K^+$  ATP dépendante instaure dans toutes les cellules animales une ddp proche du potentiel d'équilibre des ions  $K^+$  (environ  $-80$  mV).

La présence de **canaux ioniques sensibles à la tension électrique** rend certaines cellules **excitables** (neurones, myocytes). Celles-ci présentent une variation transitoire (100 mV d'amplitude, quelques millisecondes) de leur potentiel de membrane appelée **potentiel d'action** qui s'explique par les variations de conductance de ces canaux.

Dans les neurones, le **message nerveux est codé par la fréquence des potentiels d'action**. Il se propage de façon **régénérative et unidirectionnelle** le long de l'axone. La **vitesse de conduction** augmente avec le **diamètre** de la fibre, et à diamètre égal, elle est plus élevée dans les fibres entourées d'une **gaine de myéline isolante**.

La **synapse** permet la transmission d'information d'une cellule excitable à une autre par l'intermédiaire d'un **messenger chimique**, le **neurotransmetteur**, dont la **concentration code le message nerveux**, et qui, en se fixant à un **récepteur membranaire** de la cellule postsynaptique (un canal ionique réglé par un ligand dans le cas de la synapse neuromusculaire) provoque une réponse de la cellule postsynaptique.

La complexité du message nerveux dépend en grande partie de la **connectique** c'est à dire l'agencement des neurones entre eux. C'est au niveau des synapses que s'élabore le message par intégration des PPS. Les connexions synaptiques sont impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémorisation

Les connaissances en neurosciences ont de grandes implications en santé humaine : maladies d'Alzheimer, de Parkinson, l'autisme, actions des drogues, des toxines ou des perturbateurs endocriniens

# COMPARAISON COMMUNICATION HORMONALE & COMMUNICATION NERVEUSE

COMMUNICATION NERVEUSE	COMMUNICATION HORMONALE
<b>Différences</b>	
<p>Message privé (neurones et synapses)            Rapide (ms)            Effet bref            Signal : PA            Message = Codage en modulation de fréquence du signal            Pas d'action sur le génome            Vie de relation (système nerveux central) et vie végétative (système nerveux autonome)            Actions antagonistes (système nerveux autonome ortho et parasympathique)</p>	<p>Message public (sang)            Lente (quelques minutes à plusieurs heures)            Effet durable            Signal : molécule            Message = Codage en concentration de la molécule signal            Modification possible du profil d'expression des gènes.            Vie végétative et de reproduction            Actions antagonistes (Insuline et glucagon)</p>
<b>Cas particuliers et limites</b>	
<p>Libération rapide de l'Adrénaline par la médullo-surrénale            Neurohormones (ADH ou vasopressine, ocytocine, GnRH)</p>	
<b>Similitudes</b>	
<p style="text-align: center;">Intervention d'une molécule chimique in fine (neurotransmetteur et hormone)            Codage en concentration donc en amplitude au niveau de la cellule cible (cellule post-synaptique post-synaptique ou cellule cible de l'hormone)            Nécessite d'un récepteur et d'une transduction            Transduction directe (R. ionotropiques) ou indirectes (R. métabotropiques à protéine G)            Effets sur la perméabilité membranaire, l'activité métabolique            Modulation des effets via les protéines G et les seconds messagers pour les hormones et par intégration synaptique.            Interruption des effets : acétylcholine estérase pour l'acétylcholine par exemple et GRK-3 et internalisation des récepteurs pour l'adrénaline par exemple            Perturbations possibles par des molécules agonistes et antagonistes</p>	

# PERTURBATIONS DE LA COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

Mécanisme d'action	Molécules impliquées	Drogue ou poison et conséquences
Blocage de la synthèse de neurotransmetteur	Dopamine	$\alpha$ Méthyl tyrosine
Fuite du neurotransmetteur hors des vésicules	Dopamine Acétylcholine	Amphétamine (stimulant) Toxine tétanique
Blocage de l'exocytose	Acétylcholine	Toxine botulinique
Inhibition de l'acétylcholine estérase	Acétylcholine	Insecticides Organophosphorés
<p style="text-align: center;"><b>Molécules agonistes :</b> Fixation sur le récepteur post-synaptique avec imitation de l'effet du neurotransmetteur.</p>	<p>Sérotonine Enképhaline</p> <p>GABA Acétylcholine</p>	<p>LSD Morphine Héroïne Opium Valium Nicotine (ralentissement cardiaque)</p>
<p style="text-align: center;"><b>Molécules antagonistes :</b> Fixation sur le récepteur post-synaptique avec blocage de la fixation du neurotransmetteur.</p>	<p>Acétylcholine (R. nicotiques) Acétylcholine (R. muscariniques) Glycine Acétylcholine</p>	<p>Curare (paralyse sauf le cœur) Atropine (cardio-accelération) Strychnine <math>\alpha</math> Bungarotoxine (venin de serpent)</p>
Blocage du recaptage du neurotransmetteur par la membrane présynaptique. L'effet du neurotransmetteur est donc prolongé.	Dopamine	Cocaïne
<p style="text-align: center;">Perturbation du fonctionnement des protéines G</p> <p>Activation de la sous-unité <math>G\alpha_{\sigma}</math> <math>\rightarrow</math> Adénylate-cyclase fonctionne de façon constitutive <math>\rightarrow</math> <u>perturbation des cellules intestinales</u> <math>\rightarrow</math> fuites de sels et d'eau</p> <p>Inhibition de la sous-unité <math>G\alpha_1</math> <math>\rightarrow</math> Adénylate-cyclase fonctionne de façon constitutive <math>\rightarrow</math> Irritation des voies respiratoires <math>\rightarrow</math> toux</p>	<p style="text-align: center;">Protéine G</p> <p>Sous-unité <math>G\alpha_{\sigma}</math></p> <p>Sous-unité <math>G\alpha_1</math></p>	<p><u>toxine cholérique</u> (<i>Vibrio cholerae</i>) <math>\rightarrow</math> hypotension et diarrhées)</p> <p><u>toxique pertussique</u> (<i>Bordetella pertusi</i>) <math>\rightarrow</math> toux)</p>