

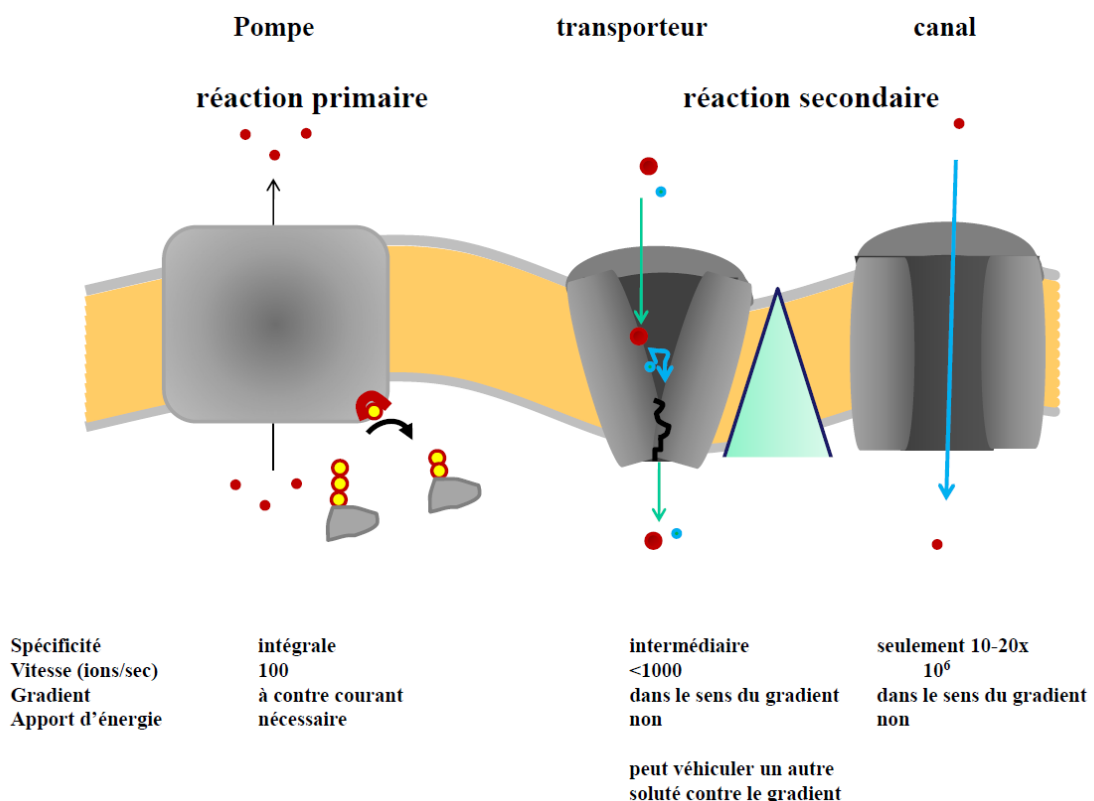
Perméabilité membranaire

La bicouche lipidique constitue une **barrière à la diffusion des ions et des molécules polaires** dont la masse moléculaire est supérieure à **150 Daltons**.

Il existe des **pores protéiques** qui permettent le passage sélectif de ces molécules de grandes tailles à travers la membrane.

Ces pores intramembranaires qui régulent la perméabilité peuvent être regroupés en 3 classes:

- **Les pompes** sont des enzymes qui utilisent l'énergie provenant de l'ATP et de la lumière pour faire traverser la membrane à des ions (en général des cations) et des solutés. Ils entraînent des gradients de concentrations de part et d'autres des compartiments limités par la membrane. Les pompes sont appelées **transporteurs actifs primaires** parce qu'elles assurent directement la transduction de l'énergie électromagnétique ou chimique en gradient de concentration transmembranaire.
- **Les transporteurs** fournissent des voies de transfert passif des solutés à travers les membranes selon le gradient de concentration. Chaque modification conformationnelle d'une protéine d'un transporteur déplace un nombre limité de solutés à travers la membrane. Certains transporteurs qui utilisent les gradients ioniques créés par d'autres pompes pour véhiculer des ions ou des solutés à contre courant de leur gradient de concentration sont appelés **transporteurs secondaires**.
- **Les canaux** sont des pores présentant une spécificité ionique qui s'ouvrent et se ferment de façon transitoire sous l'action d'un mécanisme de régulation. Le flux des ions au travers du pore entraînent la création de potentiels électriques qui amènent l'apparition de signaux électrique dans les membranes excitables. Ce sont des **transporteurs passifs** qui autorisent la diffusion globale des ions et des molécules d'eau uniquement le long de gradient de concentration.



Les pompes membranaires

Elles sont appelées **transporteurs actifs primaires** parce qu'elles assurent directement la transduction de l'énergie électromagnétique ou chimique en gradient de concentration transmembranaire.

Les pompes protéiques véhiculent des ions et d'autres solutés au travers des membranes **contre des gradients de concentration** qui peuvent augmenter 100 000 fois.

L'énergie est conservée sous forme de gradients transmembranaires électriques et chimiques des ions et des solutés. La plupart des pompes connues mobilisent des cations.

Les différentes familles de pompes se distinguent par la source d'énergie utilisée et par les molécules véhiculées:

- Les pompes à protons
- Les pompes activées par l'ATP
 - La famille des ATPases F_0F_1 et V_0V_1
 - Les pompes cationiques de type P: ATPases E_1E_2

Les pompes à protons

Ce sont des pompes qui **convertissent l'énergie lumineuse en un gradient de protons** à travers la membrane plasmatique.

La bactériorhodopsine permet à halobacterium halobium, une archéobactérie halophile (qui aime le sel), d'utiliser l'énergie lumineuse pour pomper des protons vers le milieu intracellulaire. C'est un polypeptide qui présente 7 domaines transmembranaires (7 hélices α).

Le rétinol, un chromophore qui absorbe la lumière se lie de façon covalente à la chaîne latérale d'une lysine par une base de Schiff.

L'ATP est synthétisée par une ATP synthétase qui exploite ce gradient photonique.

Les pompes activées par l'ATP

Trois familles d'ATPases de transport jouent un rôle fondamental dans la physiologie de tous les organismes vivants:

- Les **ATPases F_0F_1** et les **ATPases de type P** n'ont pas la même structure mais elles donnent toutes naissance à des gradients électriques et/ou chimiques transmembranaires
- Les **transporteurs ABC** ont une structure et une fonction différentes de celles des autres pompes. Elles ne créent pas de gradients mais transportent un spectre plus large de solutés

La famille des ATPases F_0F_1 et V_0V_1

Les **V_0V_1 -ATPases** sont nommées ainsi à cause de leur localisation au niveau des vacuoles des eucaryotes et pompent les protons vers l'intérieur des organites.

Les **F_0F_1 -ATPases** des eubactéries, des mitochondries et des chloroplastes fonctionnent dans l'autre sens et exploitent les gradients protoniques créés par d'autres protéines membranaires pour la synthèse de l'ATP.

- Les ATPases de type F

Les ATPases des mitochondries assurent la synthèse aérobie de l'ATP par des réactions d'oxydo-réduction.

Pour éviter les cycles inutiles de synthèse et d'hydrolyse de l'ATP les eucaryotes ont développé des mécanismes complexes d'inactivation de l'ATPase.

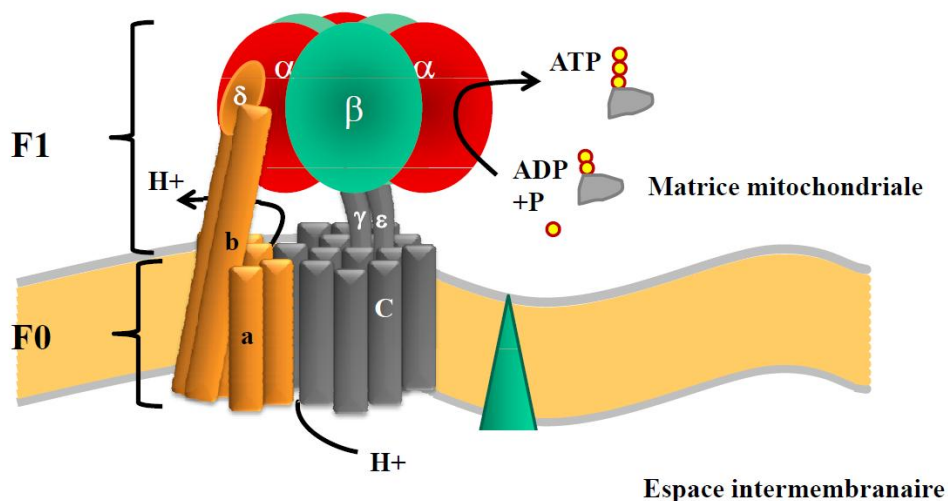
Ainsi l'ATPase F_1 est inhibée par une protéine inhibitrice lorsque les apports en oxygène sont insuffisants pour créer un gradient protonique.

L'ATPase F_0F_1 comporte 2 sous unités:

- Une **protéine hydrosoluble F_1** qui **catalyse l'hydrolyse ou la synthèse de l'ATP**
- La **sous unité F_0** est insérée dans la membrane et **véhicule passivement les protons** à travers la bicouche lipidique

Un élément de connexion relie F_1 et F_0 et permet de coupler la synthèse d'ATP et le déplacement des protons.

Lorsque la concentration de protons à l'extérieur de la mitochondrie est plus élevée que dans son milieu interne, les protons passent dans F_0 et activent la synthèse d'ATP par F_1 .



- Les ATPases de type V

Les ATPases vacuolaires sont retrouvées dans les membranes qui définissent les compartiments acides des cellules eucaryotes: les vésicules à revêtement de clathrine, les endosomes, les lysosomes, l'appareil de Golgi, les vésicules sécrétoires (telles que les vésicules synaptiques).

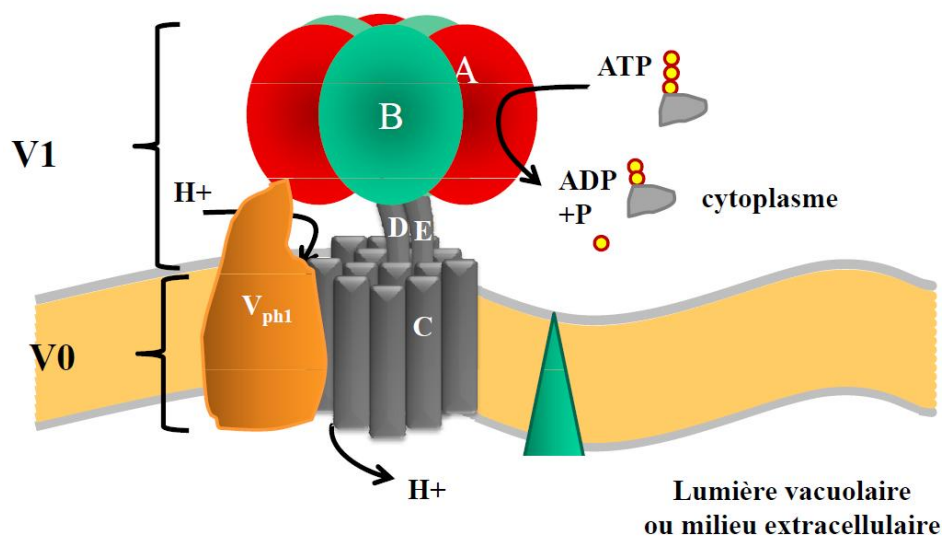
On les retrouve aussi dans les membranes plasmatiques des cellules spécialisées dans la sécrétion de protons telles que les ostéoclastes, les macrophages, les cellules intercalaires du tubule rénal.

Les pompes de type V ont 2 fonctions:

- Elles **acidifient l'espace interne** de tous les compartiments cités ci-dessus. Le PH acide favorise la dissociation des ligands de leurs récepteurs dans les endosomes, active les hydrolases lysosomiales, etc...
- Le gradient de protons transmembranaires **apporte une source énergétique** qui permet le transport d'autres solutés couplés à celui des ions H^+ (*ex: les neurotransmetteurs dans les vésicules synaptiques*)

L'architecture des pompes de type V est similaire à celle des pompes de type F mais leurs activités diffèrent. Les pompes de type V des cellules eucaryotes assurent uniquement une fonction de pompe à proton mais **n'assurent pas la synthèse de l'ATP**

- V_1 isolé n'exerce aucune activité ATPase
- V_0 seul n'assure aucun transport de proton



Les pompes cationiques de type P: ATPases E₁E₂

Tous les organismes vivants sont dépendants des ATPases de type P pour le **transport des cations** à travers les membranes. Elles utilisent la haute énergie libérée par l'hydrolyse de la liaison aspartylphosphate d'un produit intermédiaire, le b-aspartyl phosphate. Elles sont aussi appelées ATPases E₁E₂.

Les ATPases de type P des eucaryotes font appel à l'hydrolyse de l'ATP pour donner naissance à des **gradients ioniques membranaires** qui sont initialement nécessaires au fonctionnement des canaux et de la plupart des phénomènes de transport couplés aux cations.

- La **Na⁺K⁺-ATPase induit les gradients primaires de Na⁺ et de K⁺**. La constitution de ces gradients ioniques primaires est coûteuse en énergie car elle consomme près de 25% du stock total d'ATP de la cellule
- D'autres ATPases de type P acidifient l'estomac et élimine le Ca⁺⁺ du cytoplasme. La **Ca⁺⁺-ATPase** du réticulum endoplasmique est retrouvée en grande quantité dans le réticulum endoplasmique du muscle strié

Les ATPases de type P comportent des sous unités α et parfois des sous unités β :

- Les ATPases Na⁺ K⁺ et Ca⁺⁺ comportent dix hélices transmembranaires. Le domaine cytoplasmique N se lie à l'ATP et transfère le phosphate g à l'acide aspartique
- Les hélices transmembranaires fixent deux ions Ca⁺⁺ et les véhiculent à travers la bicouche lipidique
- La Na⁺K⁺-ATPase et la H⁺K⁺-ATPase nécessitent des sous unités β pour assurer le transport
- La sous-unité β glycosylée présente un seul segment transmembranaire et l'essentiel de la masse moléculaire est extracellulaire

Pour véhiculer les ions Ca⁺⁺ par hydrolyse de l'ATP, l'enzyme Ca⁺⁺-ATPase adopte successivement 2 conformations :

- La conformation E₁ qui **permet l'accès aux sites de liaison du Ca⁺⁺** provenant du cytoplasme
- La conformation E₂ qui **permet le passage vers la lumière** du réticulum endoplasmique

Les transporteurs ABC

Les transporteurs ABC constituent la plus grande famille des pompes activées par l'ATP.

Des transporteurs ABC sont retrouvés dans la membrane plasmique, dans le réticulum endoplasmique et dans d'autres organites.

Chaque transporteur ABC présente une **spécificité vis-à-vis d'un ou de plusieurs substrats** tels que des ions inorganiques, des sucres, des acides aminés, des peptides voire des protéines.

Le transporteur ABC a une **structure modulaire**. Chaque moitié de transporteur est constituée d'un groupe d'hélices α qui créent 6 ponts disulfures entre les deux versants de la bicouche et font saillie dans le cytoplasme de telle sorte que le domaine de liaison des nucléotides se trouve dans ce compartiment.

- Le régulateur transmembranaire de la mucoviscidose **CFTR** et le transporteur **MsbA** font partis de cette famille de même que les protéines de résistance aux médicaments **MDR1 et 2**
- Dans les cancers, les cellules tumorales peuvent surexprimer les transporteurs MDR qui vont éliminer les drogues utilisées comme chimiothérapie

Les transporteurs membranaires

Les transporteurs sont des protéines transmembranaires qui permettent aux substrats de traverser les bicouches lipidiques le long d'un gradient électrochimique sans rupture ni création de liaisons chimiques. Pour les distinguer des pompes qui catalysent les réactions primaires de transport nécessitant un apport d'énergie, ils sont aussi appelés **facilitateurs**. Ils constituent des **voies de passage des solutés** le long de leurs propres gradients de concentration d'un compartiment à concentration élevée à un compartiment à faible concentration. Ils peuvent mobiliser des substrats contre leur gradient de concentration si cette mobilisation est couplée au transport d'un autre soluté le long d'un gradient électrochimique.

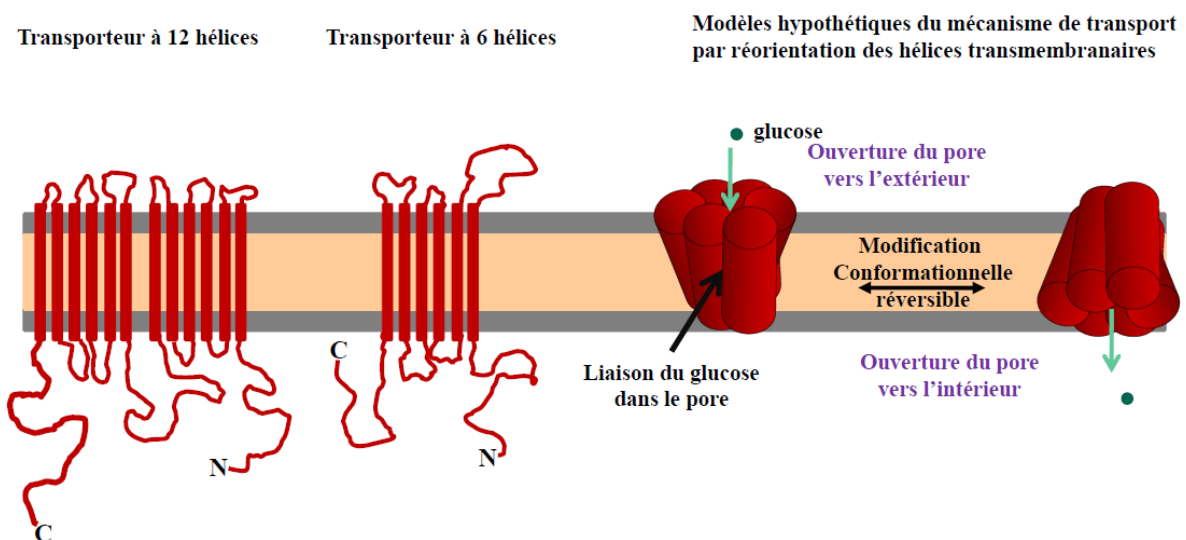
- Le **transporteur GLUT1** du glucose mobilise celui-ci le long de son gradient de concentration du plasma vers l'intérieur des hématies
- **Transporteur SGLT1** utilise un gradient de Na^+ créé par les pompes dépendantes de l'ATP pour mobiliser le glucose contre son gradient de concentration vers les entérocytes

Toutes les réactions qui font intervenir les transporteurs sont **réversibles** (car pas de consommation d'énergie). Ils sont retrouvés dans toutes les membranes des cellules qui doivent échanger des molécules en vue du métabolisme, du stockage ou de l'élimination de déchets.

Structure des protéines de transport

Elles dérivent vraisemblablement d'un précurseur commun. Il s'agit d'un polypeptide ayant en général 12 segments hydrophobes correspondant à **12 hélices α transmembranaires**.

- Les **extrémités N-terminale et C-terminale sont intracytoplasmiques**
- Les transporteurs des mitochondries sont deux fois plus courts et ne comportent que 6 domaines hydrophobes mais ils forment des homodimères

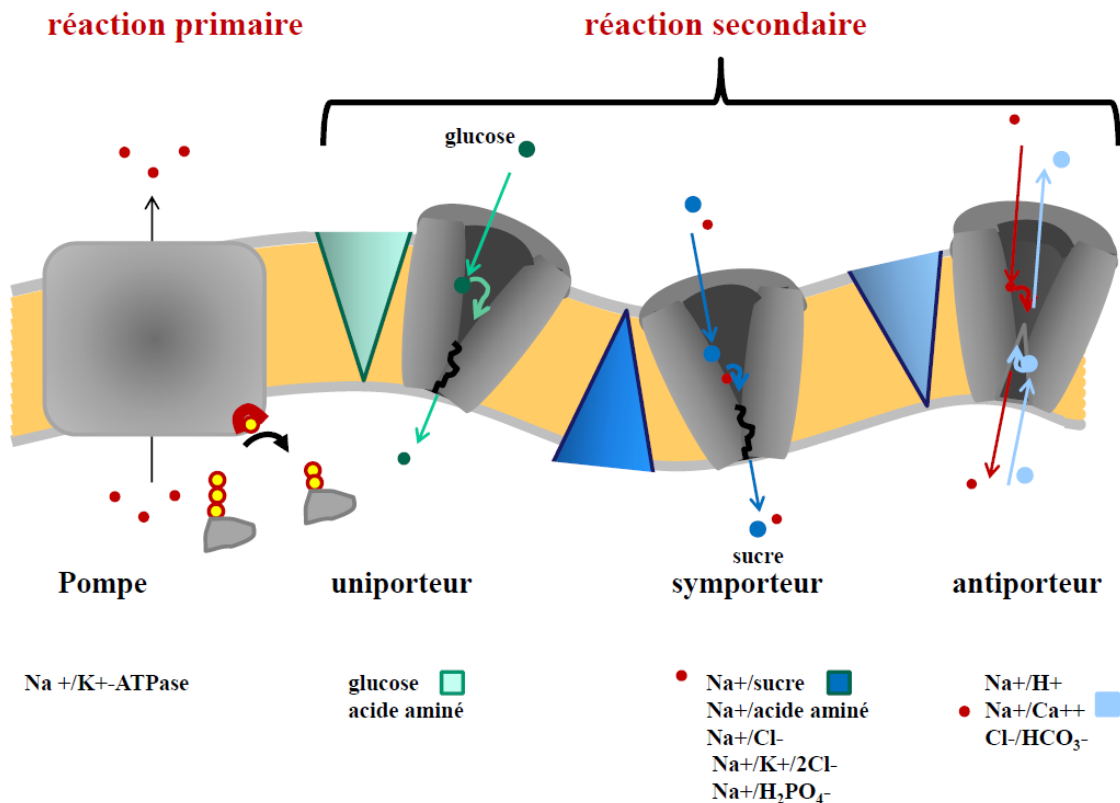


Mécanismes d'action des transporteurs

On peut les regrouper en 3 mécanismes d'action différents:

- **Les uniporteurs** qui transportent une seule substance qui est déplacée le long de son gradient de concentration. C'est une **diffusion facilitée**.
- **Les antiporteurs** assurent la circulation de substrats dans des **directions opposées** à travers la membrane. L'ion responsable de la force de passage est transporté dans un sens tandis que le substrat est transporté dans l'autre sens.
L'échangeur mitochondrial ANC de l'ADP et de l'ATP est un antiporteur.
- **Les symporteurs** permettent le passage de 2 ou plusieurs substances dans le même sens à travers la membrane. Les ions qui apportent l'énergie de passage et les substrats sont transportés dans le même sens. Ce mécanisme est aussi appelé **cotransport**.
Les transporteurs du glucose couplés au Na^+ dans les cellules de mammifères sont des exemples de ce mécanisme.

Quelques transporteurs ont des fonctions plus complexes. Ainsi les transporteurs des neurotransmetteurs catalysent à la fois des réactions d'antiporteur et de cotransport. Les ions Na^+ et Cl^- sont acheminés dans le même sens (cotransport) alors que le neurotransmetteur est transféré dans la direction opposée.



Les canaux membranaires

Ce sont des **protéines intramembranaires** qui ménagent des pores permettant à certains ions ou à des molécules de petite taille de traverser la bicouche lipidique.

Certains canaux sont ouverts de façon constante ou constitutive alors que d'autres s'ouvrent de façon transitoire.

A chaque ouverture du canal un flot d'ions diffusent à travers la membrane le long d'un gradient électrochimique.

Les transporteurs et les pompes sont beaucoup plus lents car ils font appel à des modifications conformationnelles qui limitent le débit de migration de chaque ion.

Les canaux assurent 3 fonctions

- Certains canaux fonctionnent conjointement avec les pompes et les transporteurs pour **transporter l'eau et les ions** à travers les membranes cellulaires.
- Les **canaux ioniques** régulent le potentiel électrique transmembranaire. La polarité et l'amplitude du potentiel membranaire sont conditionnées par des gradients ioniques créés par les pompes et les transporteurs. L'ouverture des canaux permet la **diffusion transmembranaire des ions** non appariés le long de leur gradient de concentration et donne naissance à un **potentiel membranaire**. L'harmonisation de l'ouverture et de la fermeture des canaux modifie le potentiel membranaire et permet l'**émission d'un signal électrique (potentiel d'action)** qui se propage rapidement sur toute la surface de la cellule (cellule nerveuse et musculaire)
- Certains canaux permettent le **passage des ions Ca^{++}** du milieu extracellulaire ou du réticulum endoplasmique vers le cytoplasme ou ils déclenchent plusieurs phénomènes biologiques tels que la sécrétion et la contraction musculaire.

Deux modes de contrôle cellulaire de l'activité des canaux

Sur le long terme chaque type cellulaire exprime un certain nombre de canaux parmi les centaines codés dans le génome

- **Les cellules excitables** comme les neurones et les cellules musculaires expriment des canaux voltage dépendant au niveau de la membrane plasmique afin de créer des potentiels d'action
- **Les cellules épithéliales** expriment des canaux ioniques (Na^+ , Cl^- , K^+) et des canaux hydriques afin de générer les débits d'eau et de sel nécessaires à la sécrétion et à la réabsorption des fluides au niveau des glandes et des reins

Sur le court terme, les cellules ouvrent ou ferment un certain nombre de canaux en fonction des conditions physiologiques ou environnementales

- Les canaux jouent un rôle important en Médecine. Les anesthésiants, la toxine du cobra, celles des crustacés utilisent les canaux ioniques

Génétique et canaux

Plusieurs milliers de canaux sont actuellement répertoriés mais ils proviennent très vraisemblablement d'un nombre limité de gènes ancestraux

Chez les eucaryotes supérieurs, les canaux sont le produit de familles polygéniques provenant de plusieurs cycles de duplication et de divergence. L'épissage alternatif participe aussi à la diversité des canaux

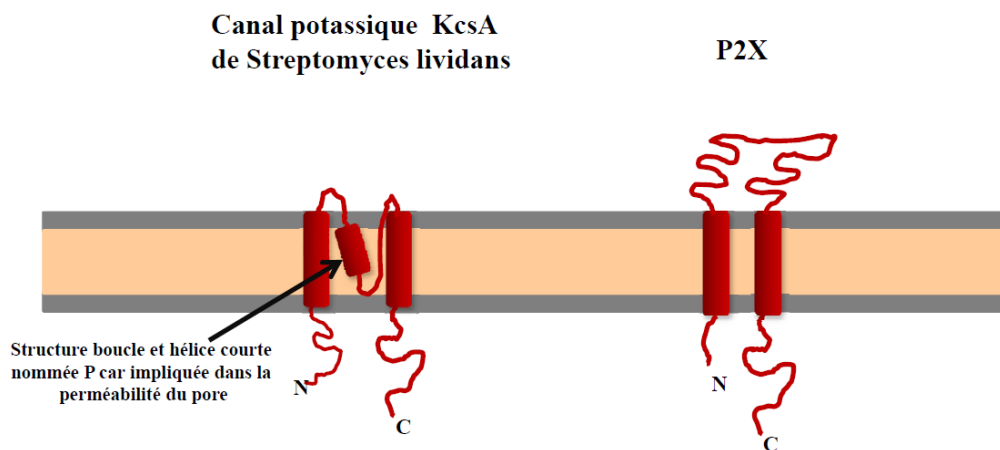
Structure des canaux

La plupart des protéines canalaires traversent 2 ou plusieurs fois la bicouche lipidique. Parfois il s'agit d'une seule grande chaîne polypeptidique. Mais dans de nombreux cas il existe plusieurs sous-unités.

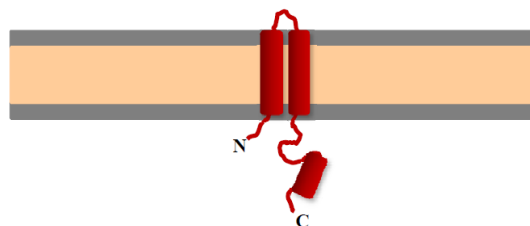
Le canal potassique d'une eubactérie, streptomyces lividans, peut servir de modèle. Il présente 4 sous unités identiques:

- Chaque sous unité présente 2 hélices transmembranaires relié par une **boucle P** (pour *perméabilité*) formée d'une 3^{ème} hélice plus courte et un brin qui est le filtre de sélectivité
- Sur le versant cytoplasmique les hélices transmembranaires sont étroitement accolées les unes aux autres
- Sur le versant extracellulaire, elles se séparent pour accommoder les hélices du pore et le filtre de sélectivité

Canaux comportant 2 segments transmembranaires



Structure du canal mécanosensible MscL de *Mycobacterium tuberculosis*



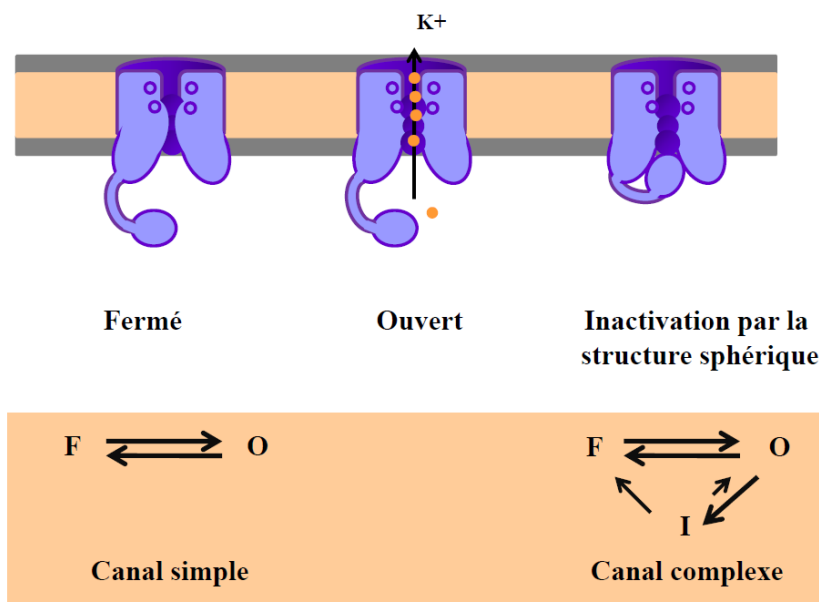
Activité des canaux

Les canaux ouverts permettent le passage sélectif des ions à travers la membrane à des débits comparables à ceux de la diffusion dans l'eau. C'est **l'état actif**

Les canaux fermés présentent une conformation qui ne permet le passage ni des ions ni de l'eau. Les canaux présentent aussi un **état inactif** au cours duquel une partie de la protéine canalaire ou un ion non perméable inhibe la diffusion des ions en bloquant le pore du canal ouvert

L'inactivation d'un canal entraîne sa non réponse aux conditions d'activation. A titre d'exemple, les canaux sodiques voltage-dépendants passent d'un état fermé à un état ouvert et s'inactivent avant de revenir à un état fermé

États fonctionnels d'un canal ionique enchâssé dans la bicouche lipidique



Sélectivité des canaux

Il existe une grande variabilité dans leur pouvoir de discrimination entre les ions

- Certains canaux sont **très sélectifs** comme les canaux potassiques, sodiques et calcique voltage-dépendants qui font passer uniquement les ions.
- D'autres sont **moins sélectifs** comme le récepteur nicotinique de l'acétyl choline qui sont perméables à la fois aux ions Na^+ et K^+ qui passent probablement sous forme d'ions hydratés

Transition entre les états de fermeture, d'ouverture et d'inactivation

Le passage entre les états de conduction et de non conduction est appelée gating.

Les transitions entre les états de fermeture et d'ouverture sont très rapides et les canaux sont entièrement ouverts ou fermés.

Certains canaux passent spontanément d'un état ouvert à un état fermé.

Dans la plupart des cas, les conditions physiologiques contrôlent l'ouverture et la fermeture des canaux:

- Des ligands externes ou internes ouvrent certains canaux
- Dans d'autres cas, la cellule module l'ouverture et la fermeture des canaux par une grande variété de systèmes de signalisation tels que la phosphorylation, les seconds messagers et les protéines de liaison de la guanosine triphosphate (GTP)

Canaux avec un seul segment transmembranaire

Les vertébrés possèdent des protéines canalaire simples avec un seul segment transmembranaire appelés **minK**. Ils participent à la constitution des canaux K^+ voltage dépendants de faible conductance qui s'ouvrent et se ferment très lentement.

Canaux mécanosensibles

Les **MscL** s'ouvrent en réponse à un étirement de la membrane plasmique. Ils permettent un flux important et non spécifique de cations et permettent aux cellules de s'adapter à un gonflement.

Canaux cationiques S5/S6 comportant deux segments transmembranaires hydrophobes

Ils se caractérisent par la présence de deux hélices transmembranaires équivalentes des segments S5 et S6 des protéines canalaire de plus grande taille.

Il s'agit de canaux cationiques non voltage dépendants.

Les canaux sodiques épithéliaux ne sont pas soumis à un mécanisme de gating alors que les autres membres de cette famille sont sous la dépendance de peptides, de l'ATP ou de forces mécaniques.

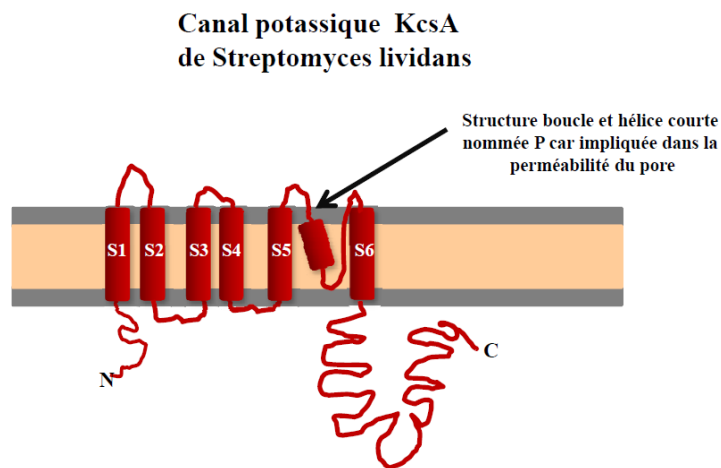
- Les canaux potassiques à rectification interne

Ils sont constitués de 4 sous-unités formant un canal dans lequel l'hélice M2 (segment S6) et la boucle P donnent une sélectivité pour les ions K^+ .

Plusieurs de ces canaux sont des rectificateurs internes. C'est-à-dire qu'ils font passer le courant ionique dans un sens qui est fonction du potentiel membranaire. Lorsque le potentiel est inférieur à une valeur seuil ils autorisent le passage des ions K^+ dans le milieu intracellulaire.

Au dessus de ce seuil, l'ouverture des canaux ne débite qu'un faible courant de K^+ en dehors de la cellule:

- **Les canaux Kir1.1** du rein permettent la sortie des ions K^+ des canaux collecteurs vers les urines
- **Les canaux Kir2** cardiaques et cérébraux participent à la stabilisation du potentiel membranaire de repos en inhibant une hyperpolarisation
- **Les canaux Kir 3 ou 3.1 ou encore 3.4** des cellules rythmogène (pace maker) cardiaques régulent la fréquence cardiaque sous le contrôle de protéine qui fixent le GTP



- Les canaux sodiques épithéiaux

Les canaux sodiques épithéiaux accélèrent l'étape limitant du transport des ions Na^+ , permettant le transport de l'eau et du sel à travers les tissus épithéiaux de plusieurs organes.

En général, les canaux sodiques situés sur le côté apical permettent le passage de Na^+ par diffusion le long de son gradient de concentration vers le cytoplasme alors que les pompes $Na^+/K^+-ATPase$ au niveau basolatéral pompent le Na^+ vers le milieu extracellulaire. Ces canaux sodiques sont constitués de plusieurs sous-unités α , β et γ .

Le syndrome de Liddle est provoqué par des mutations au niveau de l'extrémité C terminale des sous-unités β et γ qui allongent le temps d'ouverture des canaux sodiques épithéiaux. Ce qui entraîne une augmentation de la réabsorption de Na et d'eau au niveau du rein se traduisant par une hypertension artérielle sévère dès le jeune âge.

- Les canaux ATP-dépendants

Les vertébrés ont des canaux cationiques qui s'ouvrent en réponse à l'ATP extracellulaire. Plusieurs types de vésicules synaptiques stockent l'ATP avec les neurotransmetteurs et les libèrent dans les espaces synaptiques au niveau des nerfs sympathiques des vaisseaux sanguins et des nerfs de la perception de la douleur. Ces canaux purinergiques sont appelés récepteurs P2X pour les distinguer des récepteurs P2Y qui sont couplés aux protéines fixant le GTP.

Canaux cationiques voltage-dépendants

Ils exercent deux fonctions majeures:

- **Les canaux sodiques et potassiques** sont responsables de la naissance de potentiels d'action au niveau des cellules excitables
- **Les canaux calciques voltages dépendants** assurent la transduction de signaux électriques en signaux chimiques lors de l'entrée du Ca^{++} dans le cytoplasme dans lequel il se comporte comme un second messager qui stimule la sécrétion, active les protéines kinases, module l'expression génique et déclenche la contraction musculaire

Structure des canaux cationiques voltage dépendants

Les canaux cationiques voltages dépendants ont une similitude de structure en domaine. Chaque domaine comporte 6 hélices transmembranaires, comprenant S5, une boucle P et S6. Dans chaque domaine, la boucle P et les segments S5, S6 constituent un pore et un filtre sélectif. La probabilité d'ouverture d'un canal voltage dépendant est conditionnée par le potentiel membranaire. Au repos le potentiel de membrane est négatif et stabilise la fermeture du canal. Lorsqu'une dépolarisation se produit elle induit une modification conformationnelle du canal qui s'ouvre. L'inactivation est assurée par des éléments flexibles qui sont, soit fixé au bout de l'extrémité N terminale comme dans els canaux potassiques, soit par une boucle entre les domaines des canaux sodiques. Cette inactivation ne peut se produire qu'après une activation qui permet de dévoiler un site de liaison pour le peptide d'inactivation qui obstrue le pore et bloque la conduction.

Canaux activés par un ligand intracellulaire

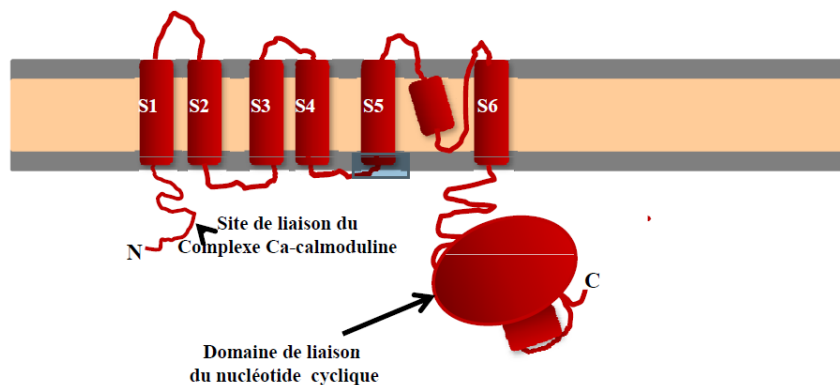
Certains canaux potassiques sont activés par le calcium:

- Ils comportent 6 segments transmembranaires et une boucle P. La calmoduline qui fixe le Ca^{++} se lie de façon constitutive à la queue S6 dans le versant cytoplasmique.
- Lorsque le calcium entre dans la cellule il se fixe sur la calmoduline et active le canal en augmentant sa sensibilité à la dépolarisation membranaire.

Il existe des canaux ioniques activés par les nucléotides cycliques:

- Ils comportent 6 segments transmembranaires et une boucle P ainsi qu'un site de liaison pour le nucléotide à l'extrémité C terminale.
- Ces canaux jouent un rôle important dans l'olfaction et la vision. La lumière active un récepteur qui diminue le taux intracytoplasmique de GMPc. Ceci entraîne une fermeture des canaux activés par le GMPc d'où une hyperpolarisation du photorécepteur de la membrane plasmique et une diminution de la sécrétion du neurotransmetteur.

Canal cationique contrôlé par les nucléotides cycliques



Canaux activés par les ligands extracellulaires

Les canaux activés par les substances chimiques assurent, au niveau des synapses, la communication entre les terminaisons nerveuses et les autres fibres nerveuses et les muscles.

Au niveau du versant d'émission les terminaisons synaptiques sont spécialisées dans l'exocytose de substances chimiques appelées neurotransmetteurs qui sont séquestrés dans des vésicules. Ce sont l'acétylcholine, la sérotonine, l'acide glutamique, l'acide γ -aminobutyrique (GABA).

A l'arrivée d'un potentiel d'action, les canaux calciques voltages dépendants provoquent l'entrée du Ca^{++} dans le cytoplasme, de sorte que les vésicules synaptiques fusionnent avec la membrane plasmatique et libèrent le neurotransmetteur dans le milieu extracellulaire qui diffuse vers la membrane post synaptique.

Le transmetteur va activer les canaux ioniques au niveau de cette membrane.

Les canaux activés le sont de façon transitoire car :

- Il existe un phénomène de désensibilisation lié à une modification conformationnelle
- Le neurotransmetteur est rapidement éliminé de la fente synaptique soit par hydrolyse dans le cas de l'acétylcholine, soit par des transporteurs qui les dirigent vers la cellule présynaptique.