

# Transports membranaires

## Chapitre 1 Caractéristiques biologiques des membranes biologiques

### I. Définitions

**Membrane** : interface entre 2 compartiments biologiques

- ⇒ Membrane semi (hémi) perméable : ne laisse passer que le solvant ( $H_2O$ )
- ⇒ Membrane dialysante : ne laisse passer que le solvant + quelques ions

### II. Composition et structure de la membrane plasmique

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

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

**Transports passifs** : pores (passage des molécules de façon non spécifique en fonction de leurs tailles) et canaux (passage des molécules de façon spécifique : ligand-dépendant ou voltage-dépendant)

**Transports facilités** : liaison substrat / protéine entraînant un changement de conformation de la protéine

- ⇒ Passage plus important d'un substrat spécifique (glucose ou eau)

**Transports actifs** : pompes (passage des molécules de façon spécifique avec consommation d'énergie, transport contre le gradient de concentration)

## Chapitre 3 Transport passif des molécules en solution

### I. Généralités

Relation linéaire entre la quantité de substance transportée (flux) et la force extérieure

$$J_i = B_i C_i X_i$$

$J_i$  : **flux** de substance  $i$  transportée (quantité de matière.m<sup>-2</sup>.t<sup>-1</sup>)

Débit = Flux × Surface

$B_i$  : coefficient de mobilité de la substance  $i$

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

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

### Force physique extérieure à la membrane

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

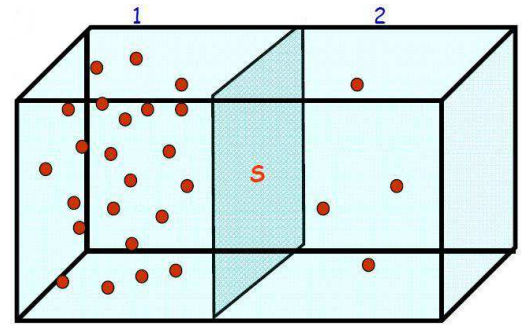
## II. Les transports par diffusion

### 1. Diffusion libre en l'absence de membrane

#### a) Données expérimentales

**Loi de Fick** : différence de concentration entre 2 compartiments

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



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

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

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

$n$  : nombre de mole

$t$  : temps en s

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

$S$  : surface de section traversée ( $\text{m}^2$ )

#### b) Expression du flux de matière : loi de Fick

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

$B_i$  : coefficient de mobilité mécanique

$C_i$  : nombre de mole par unité de volume

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

#### Loi de Fick

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

Estime le débit de substance transportée

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

#### c) Signification du coefficient de diffusion

$$D_i = B_i \cdot RT \quad \text{et} \quad B_i = 1/Nf$$

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

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

#### d) Diffusion du solvant

Même loi en sens inverse du soluté,  $B_E$  : mobilité de l'eau

## 2. Diffusion des molécules neutres à travers une membrane

### a) Cas d'une membrane non sélective

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

$$C_1 > C_2$$

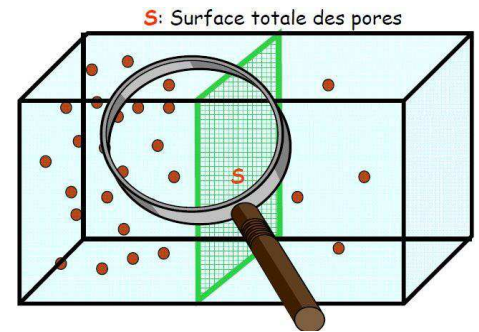
$$J_D = \frac{D_i}{e} \cdot (C_1 - C_2)$$

Coefficient de perméabilité diffusif  $P$  ( $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ):  $P = D_i/e$

Loi de Fick

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

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

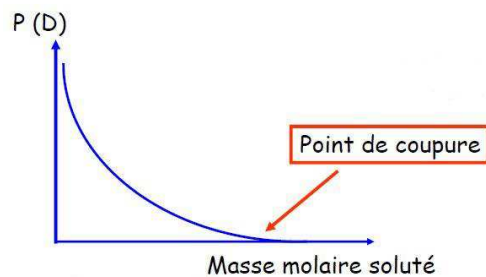


### b) Diffusion à travers une membrane sélective

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

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

L'endothélium peut être assimilé à une membrane dialysante



### 3. Diffusion des molécules chargées à travers une membrane dialysante

#### a) Données expérimentales

Membrane laissant passer les petits ions mais pas les macromolécules (protéines chargées négativement).  
A l'équilibre, on observe une inégalité de concentration des ions  $\text{Na}^+$  et la présence d'un gradient différence de potentiel de part et d'autre de la membrane associé à un champ électrique  $E$  (la protéine « attire » les ions de signe contraire).

#### b) Interprétation : équilibre de Donnan

Pour respecter l'électroneutralité, une deuxième force intervient

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

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

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

#### c) Loi de Nernst

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

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

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

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

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

En présence de  $\text{CaCl}_2$ , on obtient :  $z_{\text{Ca}} = 2$  et  $z_{\text{Cl}} = -1$

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

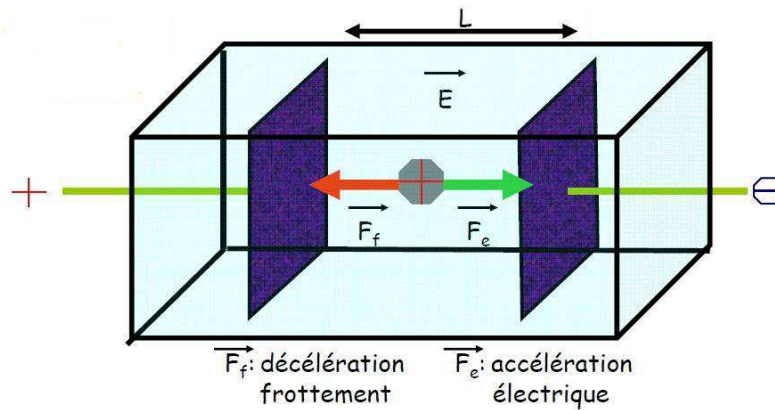
### III. Les transports par migration

**Force externe** appliquée sur les molécules : champs électrique ou gravitationnel

**Energie potentielle interne**

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

##### a) Mobilité ionique des ions en solution



**Equilibre des forces** : vitesse constante

$$fv = zeE \rightarrow v = \frac{zeE}{f} = uE$$

$f$  : coefficient de frottement

$v$  : vitesse des ions

$z$  : valence de l'ion

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

$E$  : champ électrique

**Mobilité électrique** ( $m^2 \cdot V^{-1} \cdot s^{-1}$ )

$$u = \frac{ze}{f} = \frac{v}{E}$$

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

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

**Relation entre la mobilité mécanique et la mobilité électrique**

$$B = \frac{u}{zF}$$

avec  $F$  (Faraday) =  $eN$

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

Membrane perméable chargée

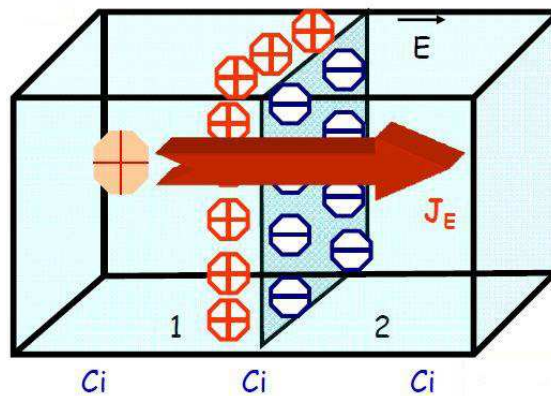
$$C_1 = C_2$$

$$J_E = -D_i \cdot \frac{zF}{RT} \cdot C_i \cdot \frac{dV}{dx} = u \cdot C_i \cdot E$$

$(\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$

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

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



### c) Transport électrodiffusif des ions (loi de Goldman)

Calcul du flux électrodiffusif d'un ion

Membrane perméable chargée

$$C_1 < C_2$$

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

⇒ **Un flux diffusif** (du milieu le plus concentré vers le moins concentré) :

$$J_D = -D_i \cdot \frac{dC_i}{dx}$$

⇒ **Un flux électrique** (dépend du signe) :

$$J_E = -D_i \cdot \frac{zF}{RT} \cdot C_i \cdot \frac{dV}{dx}$$

**Flux électrodiffusif**

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

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

A l'équilibre, le transport s'annule lorsque la force de diffusion est équilibrée par la force électrique :  $J_{ED} = 0$



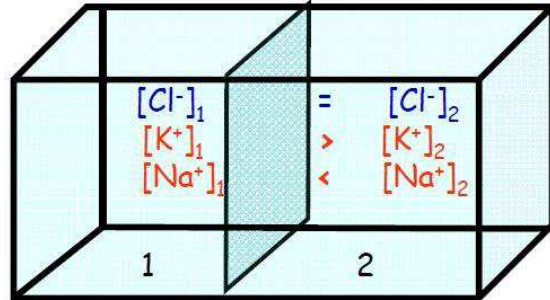
## Transport électrodiffusif de plusieurs espèces d'ion en solution

A l'équilibre,  $\sum_i J_{ED}^i = 0$

$i$  : nombre d'espèces d'ion différentes

*Exemple : Transport de deux cations de mobilités différentes*

Membrane non chargée



Mobilité différentes :  $u_K > u_{Na}$

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

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

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

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

La résultante du flux devient alors identique pour les deux flux

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

### Loi de Goldman pour deux cations

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

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

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

### a) Action d'un champ gravitationnel

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

**Force d'accélération**  $F_g = mg = \rho V g$

$\rho$  : masse volumique de la particule

$V$  : volume de la particule

#### Forces de décélération

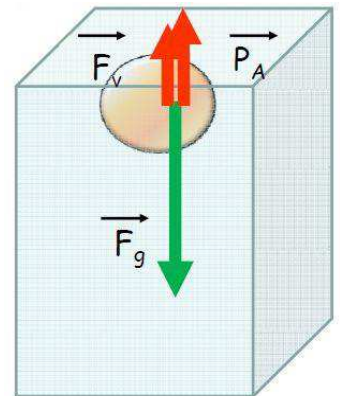
- Poussée d'Archimède  $P_A = \rho' V g$

$\rho'$  : masse volumique de la solution

- Force de frottement (ou de friction) liée au solvant  $F_f = f v$

$f$  : coefficient de frottement (friction)

$v$  : vitesse des particules



#### Vitesse de sédimentation

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

$M$  : masse molaire de la molécule

$N$  : nombre d'avogadro avec  $V = \frac{M}{\rho N}$

### b) Vitesse de sédimentation d'une particule sphérique

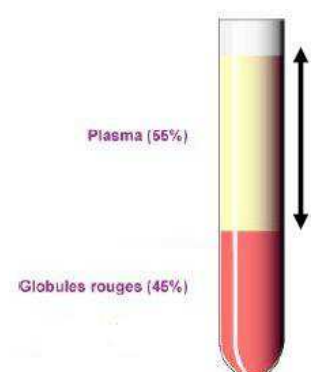
$$VS = \frac{2g(\rho - \rho')r^2}{9\eta}$$

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

### c) Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire

Deux phases :

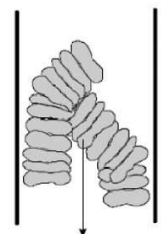
- **Plasma ou surnageant** (partie liquidienne du sang)
- **Sédiments au fond du tube** (GR, GB, plaquettes, protéines, ...)



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

La  $VS$  s'accroît avec l'âge et la grosseur hors pathologie

**Etat pathologique** : élévation de la  $VS$  si agglomération des GR en rouleaux



## d) Centrifugation

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

### Accélération provoquée par une rotation à une vitesse v

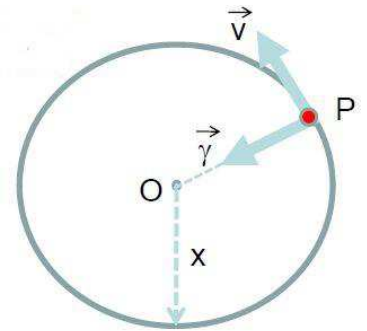
Vitesse angulaire  $\omega = 2\pi N$  (rad.s<sup>-1</sup>)

N : nombre de tours par seconde

Accélération  $\gamma = \omega^2 x$

x : rayon de rotation

Force de centrifugation  $F_C = m\gamma$



### Expression de la vitesse de sédimentation par centrifugation

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

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

### Constante de sédimentation S

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

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

Unité : **Svedberg** (1 Svedberg = 10<sup>-13</sup> s)

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

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

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

### Flux de sédimentation

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

C<sub>i</sub> : concentration des molécules

VS : vitesse de sédimentation

B<sub>S</sub> : coefficient de mobilité

### Flux de centrifugation

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

S : constante de sédimentation

## **IV. Les transports par convection**

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

**Energie apportée par l'extérieur**

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

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

#### **a) Données expérimentales**

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

Membrane perméable non sélective.

## b) Expression du flux de solvant

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

### Flux de solvant

$$J_V = B_E \cdot V_E \cdot \frac{\Delta P}{e}$$

$B_E$  : mobilité mécanique de l'eau ( $s \cdot kg^{-1}$ )

$C_E$  remplacé par  $V_E$  : volume occupé par une mole d'eau ( $18,1 \text{ cm}^3$ )

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

$J_V$  : dimension d'une vitesse

$$D_E = B_E \cdot RT \quad ; \quad P_E = \frac{D_E}{e} \quad ; \quad B_E = \frac{P_E e}{RT}$$

$D_E$  : coefficient de diffusion de l'eau

$P_E$  : coefficient de perméabilité de l'eau

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

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

$\frac{P_E V_E}{RT}$  : coefficient de perméabilité hydraulique ( $m^2 \cdot s \cdot kg^{-1}$ )

## c) Transport convectif du soluté

Transport des molécules du soluté par **entraînement**

**Débit convectif de soluté** ( $mol \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}$ )

$$J_C = T \cdot C_i \cdot J_V$$

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

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

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

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

⇒ Si  $T = 1$ , la membrane est **totalement perméable au soluté et au solvant**

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

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

### a) Données expérimentales

Membrane semi-perméable (laisse passer que le solvant)

Montée d'eau = apparition d'une différence de pression  $\Delta P$

⇒ **Différence de pression osmotique  $\Delta\pi$**

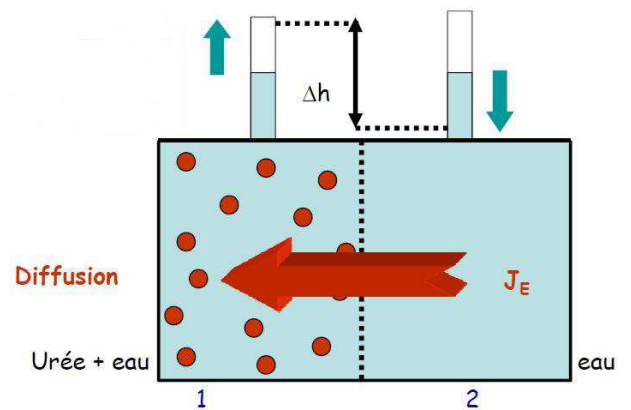
$$\Delta P = \Delta\pi = \rho g \Delta h \quad (\text{Pa})$$

$\rho$  : masse volumique de l'eau ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

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

$\Delta h$  : différence de dénivelé entre 2 capillaires ( $\text{m}$ )

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



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

### b) Expression de la pression osmotique

#### Loi de Van't Hoof

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

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

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

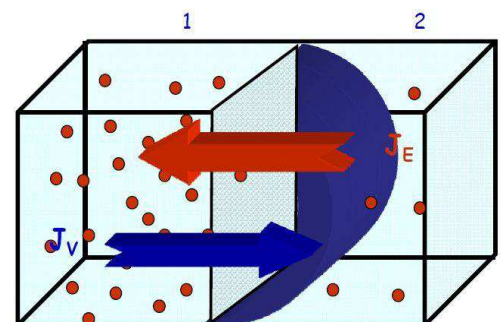
$\omega_1 > \omega_2$  : flux diffusif d'eau  $J_E$  qui provoque une hyperpression hydrostatique dans le compartiment de plus faible osmolarité

#### Contre la pression hydrostatique

⇒ Flux convectif d'eau  $J_V$  en sens inverse

⇒ Déformation de la membrane si celle-ci est souple

⇒ Convergence des concentrations



### c) Conséquence : l'hémolyse

**Solution isotonique** : GR de forme biconcave

**Solution hypotonique** : les GR gonflent (phénomène de sphérocytose)

**Solution très hypotonique** : Hémolyse (= éclatement des GR)

**Conséquences** : ne jamais perfuser avec de l'eau pure ou un liquide trop hypotonique

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

#### a) Equilibre de Starling

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

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

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

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

**Flux résultant :**

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

Début du capillaire

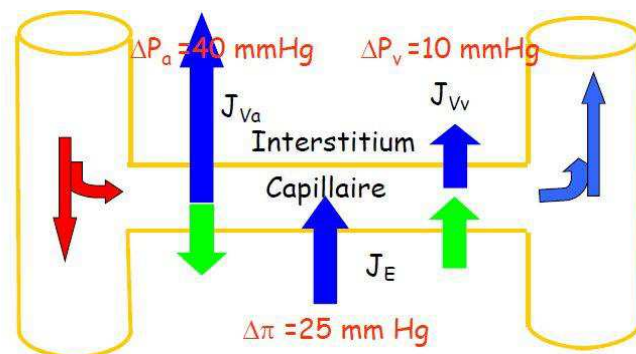
$\Delta P > \Delta \pi$  : **flux sortant**

Apport en eau et en petites molécules nécessaire aux tissus

Fin du capillaire

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

Elimination des déchets produits par le métabolisme cellulaire



#### b) Application : physiopathologie des œdèmes et des déshydratations

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

Exemple : œdème par augmentation du flux sortant

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

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

Pas de relation linéaire entre flux et concentration

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

## I. Transports facilités

Transport du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré mais **plus rapide** que le transport passif par diffusion.

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



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

### Flux de substrat

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

$J_{max}$  : flux maximal de substrat

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

$[S]$  : concentration de substrat

## II. Transports actifs

Transporteur spécifique qui consomme de l'énergie fournie par la dégradation de l'ATP en ADP : ATPase membranaire ou pompes

### Conséquence sur le potentiel de membrane

Transport actif opposé au transport électrodifusif des ions

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

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

- ⇒ Adaptation du potentiel de membrane : pompe électrogénique

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

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



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

## I. Analyse compartimentale : définitions

### 1. Compartiments et systèmes compartimentés

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

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

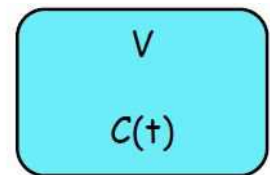
Un système compartimenté est caractérisé par un nombre  $N$  de compartiments qui communiquent et échange entre eux.

### 2. Grandeurs fondamentales

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

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

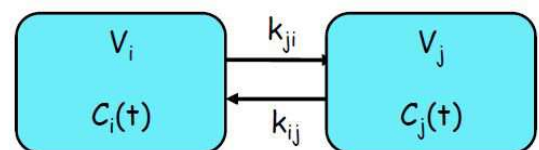
$V$  : volume du compartiment  
 $C(t)$  : concentration de la substance à l'instant  $t$



**Cas particulier** : si la substance est radioactive, la quantité de substance est caractérisée par son activité (Bq) et  $C(t)$  représente son activité spécifique ( $\text{Bq} \cdot \text{L}^{-1}$ ) notée  $A(t)$  et mesurée par un compteur de radioactivité

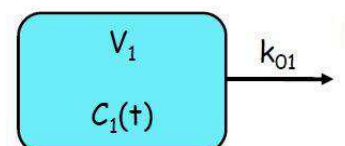
#### Constante de vitesse $k_{ji}$

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



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

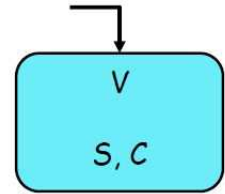
- ⇒ Sortie irréversible d'une substance  $S$  vers l'extérieur notée  $k_{01}$  ( $k_{01} = 0$ )



#### Quantité de substance qui sort par unité de temps

$$\frac{dS(t)}{dt} = -k_{01} \cdot S(t)$$

## II. Modèles monocompartmentaux



### 1. Modèle monocompartmental fermé

#### a) Dilution isotonique

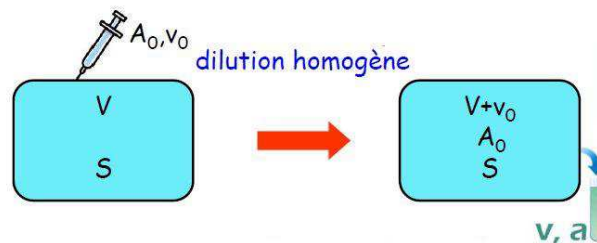
Soit une quantité de substance  $S$  présente dans un compartiment fermé de volume inconnu  $V$   
 $S(t)$  et  $C(t)$  constantes dans le temps

Détermination de  $V$  et de  $S$

⇒ Utilisation d'un traceur radioactif spécifique du compartiment

#### Etape 1 : Etape de dilution

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



#### Etape 2 : Détermination du volume du compartiment

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

Si la dilution est homogène :

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

Si  $v_0$  injecté est très petit devant  $V$  :

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

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

$$S = V \cdot C$$

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

#### b) Mesure des volumes globulaire et plasmatique

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

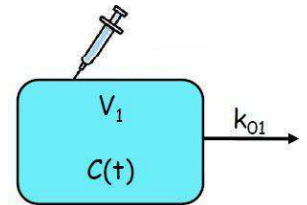
$$\text{Ht (hématocrite)} = \frac{\text{Volume globulaire}}{\text{Volume sanguin total}}$$

## 2. Modèle monocompartimental ouvert

### a) Constante et loi d'élimination

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

$C_0$  : concentration de substance au temps  $t_0$



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

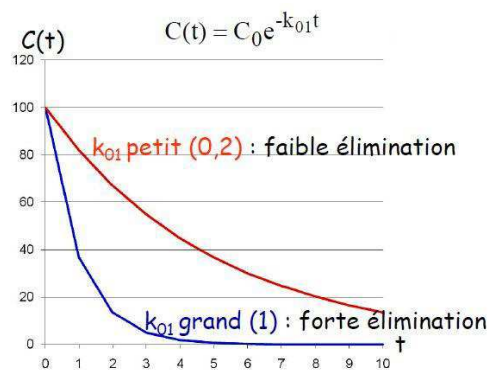
Evolution dans le temps de la quantité de substance  $S(t)$  sortante et de la concentration  $C(t)$

⇒ Loi exponentielles décroissantes

$$S(t) = S_0 \cdot e^{-k_{01} \cdot t} \quad ; \quad C(t) = C_0 \cdot e^{-k_{01} \cdot t} \quad \text{ou} \quad A(t) = A_0 \cdot e^{-k_{01} \cdot t}$$

### b) Courbe d'élimination

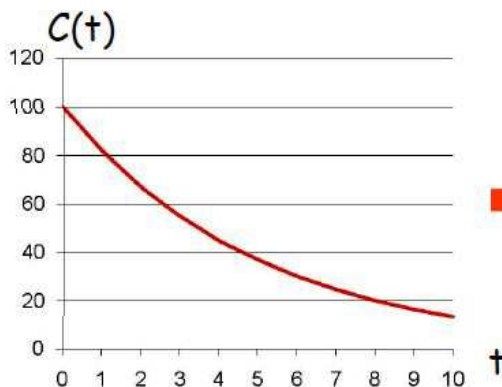
$k_{01}$  caractérise la rapidité de la décroissance ( $s^{-1}$ ,  $min^{-1}$ ,  $h^{-1}$ ) de la concentration



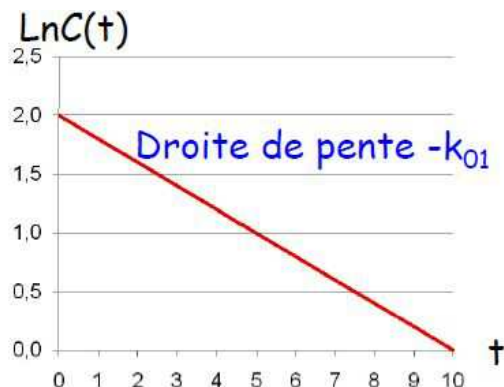
### Représentation en coordonnées semi-logarithmiques

$$C(t) = C_0 e^{-k_{01} \cdot t}$$

$$\ln C(t) = \ln C_0 - k_{01} \cdot t$$



Coordonnées linéaires



Coordonnées semi-logarithmiques

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

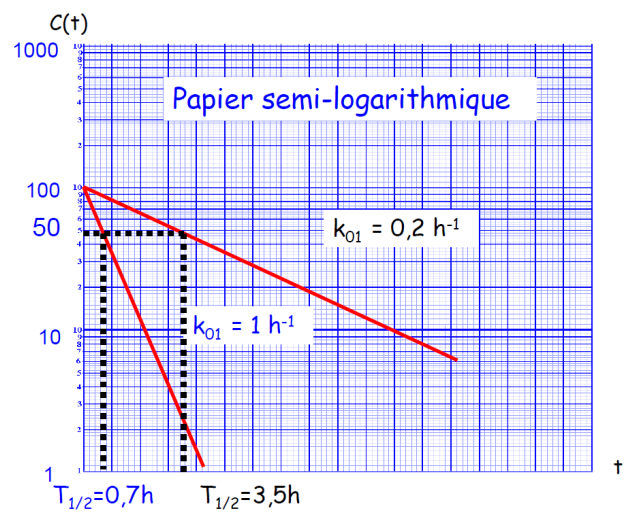
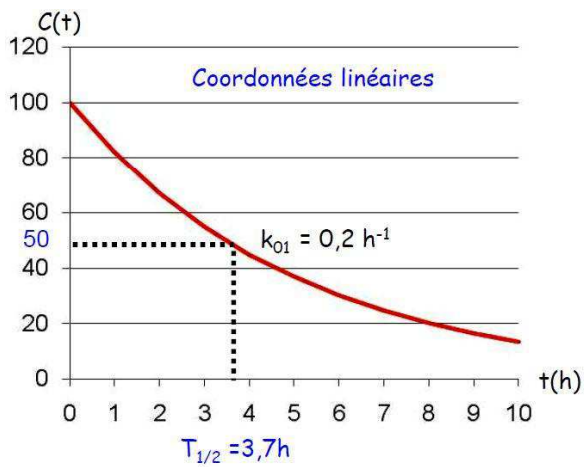
**Demi-vie d'élimination  $T_{1/2}$**  : temps au bout duquel la concentration à l'intérieur du compartiment aura diminué de moitié

Cas d'un modèle monocompartimental :

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{01}} \quad ; \quad C\left(n \cdot T_{\frac{1}{2}}\right) = \frac{C_0}{2^n}$$

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

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



#### d) Clairance (clearance)

= Capacité d'un organe ou d'un tissu à éliminer une substance

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

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

#### Estimation de la clairance en pratique, 5 étapes

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

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

**Etape 2** : estimation de  $k_{el}$

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

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

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

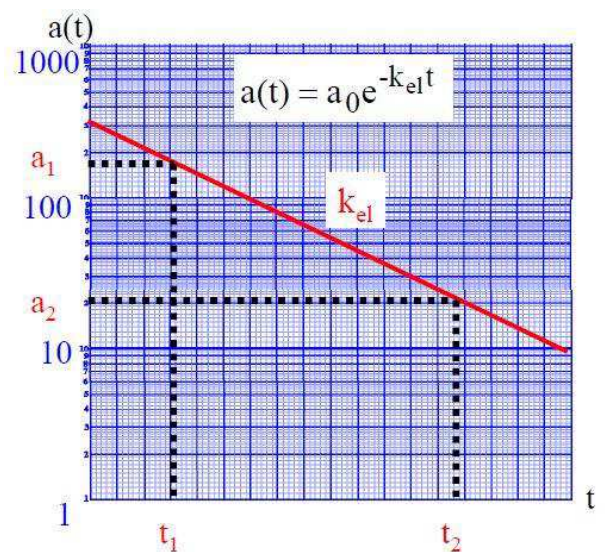
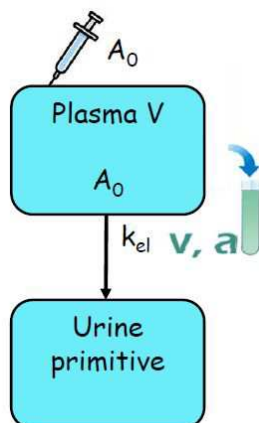
**Etape 4** : estimation de  $V$  selon le principe de la dilution isotopique

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

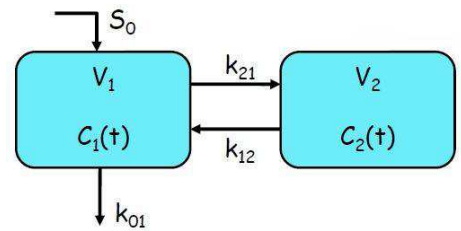
**Etape 5** : calcul de la clairance glomérulaire

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

Les valeurs normales sont entre 90 et 140 mL.min<sup>-1</sup>



### III. Modèles bicompartimentaux



#### 1. Courbe de décroissance

$k_{01}$  : élimination urinaire ou digestive

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

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

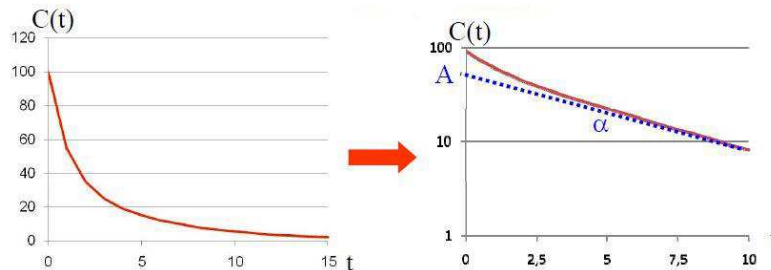
Compartiment (2) : **transport ± métabolisation réversible** de la substance ( $k_{21}$  et  $k_{12}$ )

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

⇒ **Courbe de décroissance bi-exponentielle**

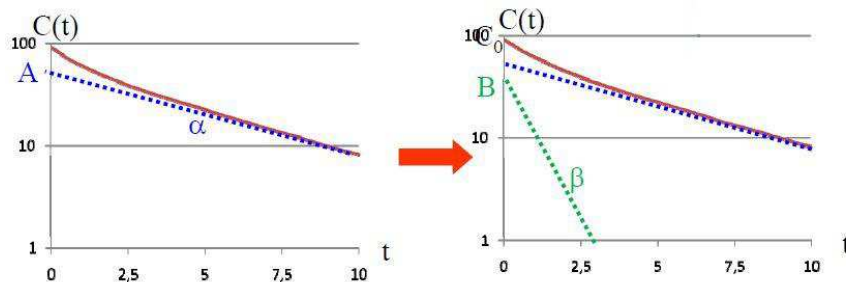
Décomposition en 2 exponentielles de pentes différentes :

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

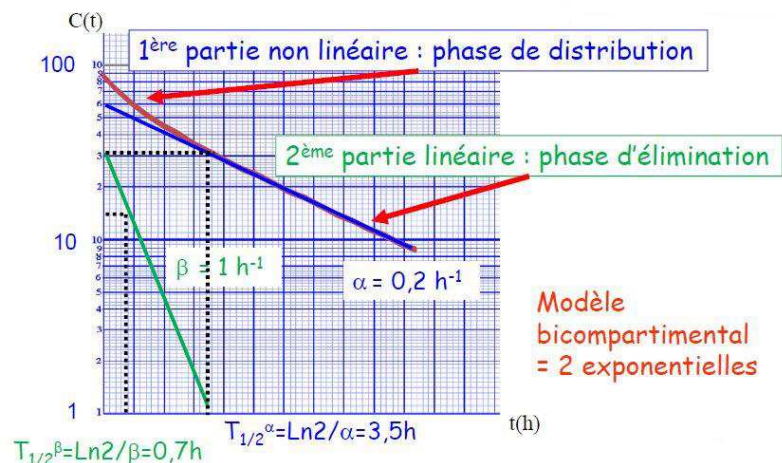


- **2<sup>ème</sup> exponentielle de forte pente  $\beta$  et d'ordonnée à l'origine B :**

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

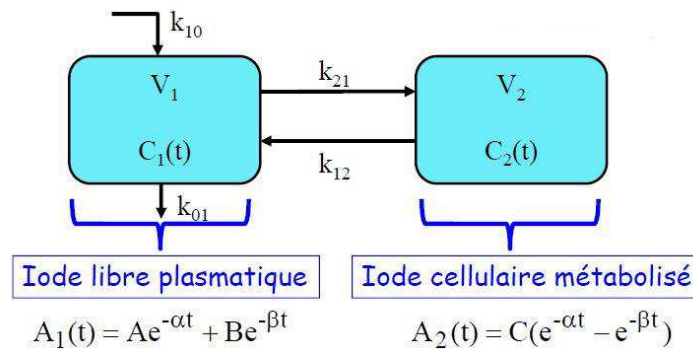


**Attention** :  $\alpha$  et  $\beta$  sont différents des  $k_{ij}$  et notamment de la constante d'élimination  $k_{01}$  (calcul différentiel complexe pour calculer  $k_{21}$  et  $k_{12}$ )



## 2. Cinétique dans le compartiment 2

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

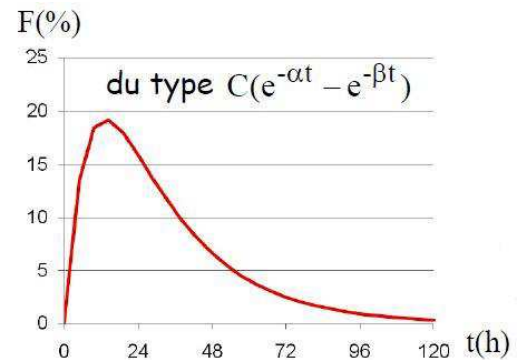


Taux de fixation par la thyroïde (%)

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

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

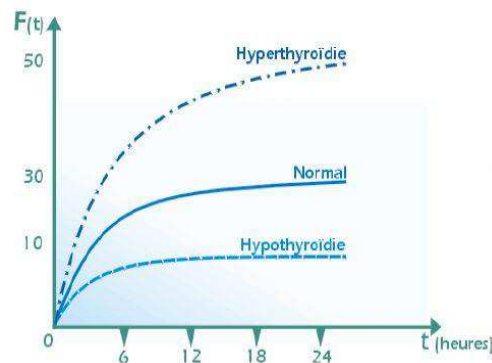
$A_s(0)$  : activité mesurée dans la seringue



Courbe de fixation thyroïdienne

- Phase de captation initiale

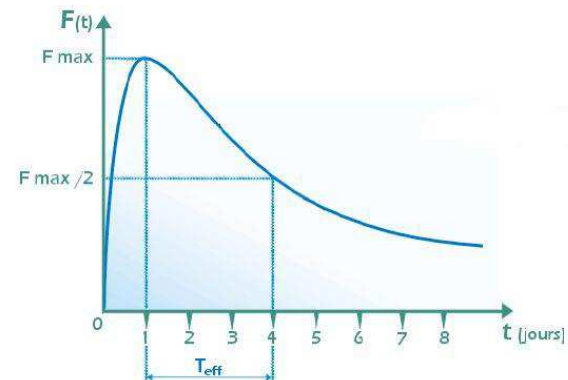
Constante de vitesse  $k_{21}$  prépondérante  
Diagnostic des dysthyroïdies



- Phase d'élimination

La fixation de l'iode radioactif atteint son maximum vers la 24<sup>ème</sup> heure  
Il s'en suit une élimination biologique au cours de laquelle  $k_{12}$  devient prépondérant

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



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

## I. Potentiel de repos

### 1. Constatations expérimentales

#### a) Potentiel de membrane cellulaire au repos

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

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

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

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

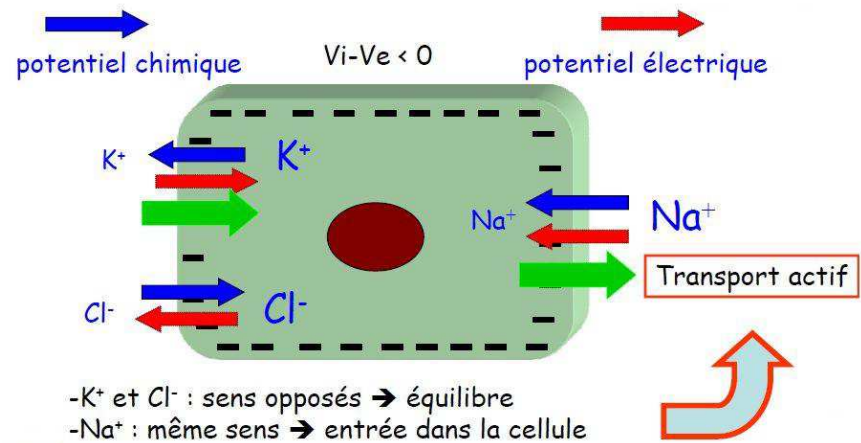
Neurone	Interne (mmol <sup>-1</sup> )	Externe (mmol <sup>-1</sup> )
[K <sup>+</sup> ]	150	4,5
[Na <sup>+</sup> ]	12	140
[Cl <sup>-</sup> ]	7	140
[Ca <sup>++</sup> ]	≈ 0	1,5



## 2. Interprétation : électrodiffusion des ions

$K^+$  et  $Cl^-$  : flux de sens opposés  
 ⇒ Equilibre des flux

$Na^+$  : flux de même sens  
 ⇒ Entrée dans la cellule  
 ⇒ Rôle des pompes à  $Na^+ / K^+$



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

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

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

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

$Cl^-$  : transfert passif  
 ⇒ Relation de Donnan et loi de Nernst

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

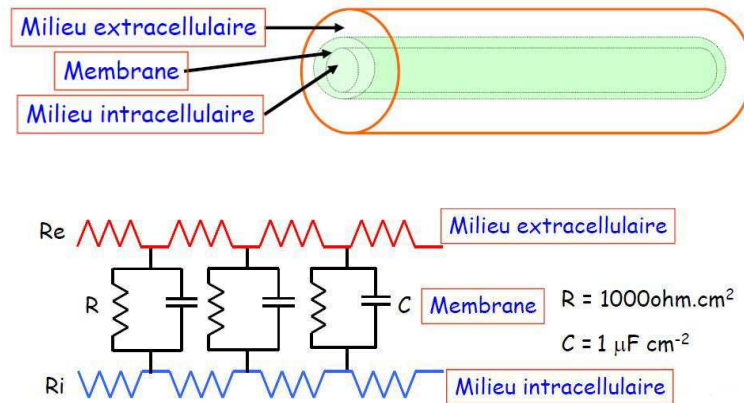
**Attention** : ce n'est pas la loi de Nernst mais la loi de Goldman simplifiée

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

## II. Conductivité de la membrane cellulaire au repos

### 1. Caractéristiques électriques de la membrane

#### a) Modèle électrique de la fibre nerveuse



Milieux intra et extracellulaires assimilés à des résistances en série

Membrane assimilée à un ensemble de circuit RC

- ⇒ Double couche lipidique : condensateur
- ⇒ Canaux ioniques : résistances
- ⇒ Pompes  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  : générateur de courant

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

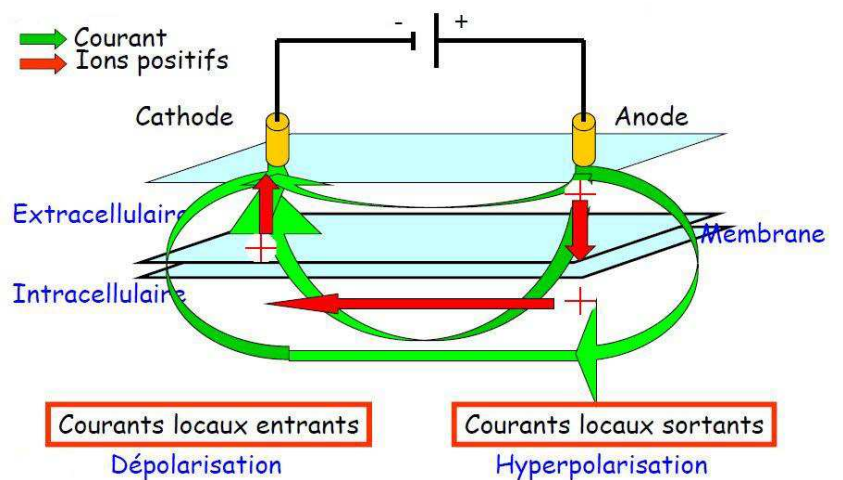
L'ouverture des canaux ioniques lors du potentiel d'action sera associée à une diminution marquée des résistances membranaires.

#### b) Electrotonus de la fibre nerveuse : électrotonus physique

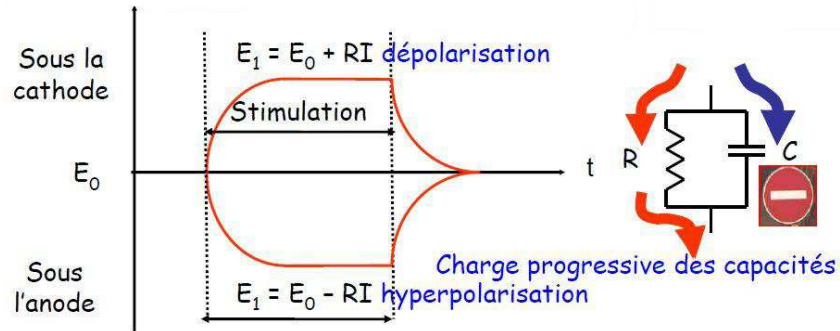
Constitution de lignes de courant dans les 3 milieux conducteurs : **courants locaux**

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

Electrotonus = modifications de polarité



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



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

⇒ Dépolarisation et hyperpolarisation : loi exponentielle

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

$RC$  : constante de temps du circuit

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

⇒ Les capacités sont totalement chargées

Arrêt de la stimulation : décharge progressive des capacités

### III. Le potentiel d'action

#### 1. Définition

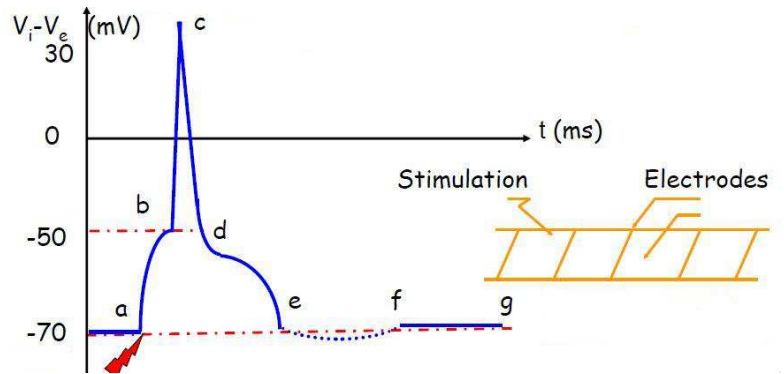
«Ensemble des modifications que subit le potentiel membranaire de repos, suite à une excitation supraliminaire, c'est-à-dire suffisante pour engendrer un potentiel de pointe»

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

#### 2. Description

##### a) Fibres nerveuses

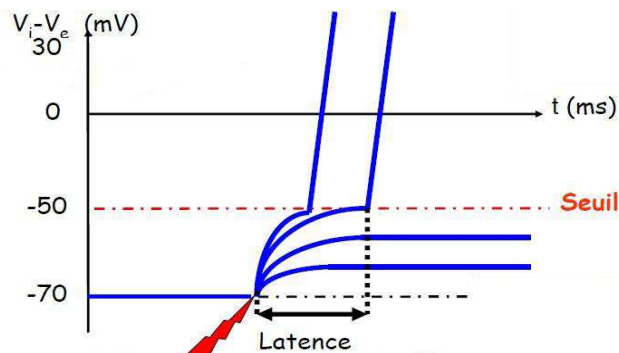
Durée du PA  $\approx$  50 ms



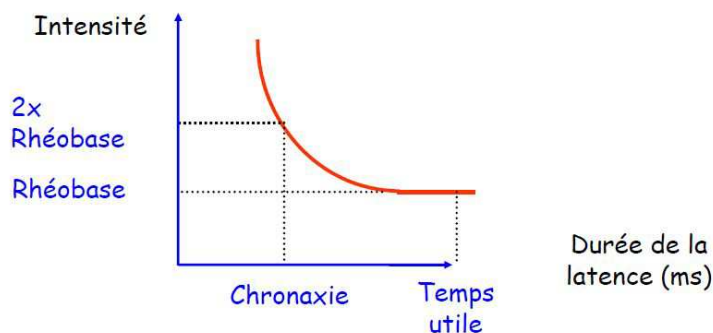
##### Le pré-potentiel (segment ab)

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

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



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



## Le potentiel de pointe (segment bcd)

Durée très brève : 0,5 à 1 ms

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

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

## Repolarisation lente et période supranormale (segment def)

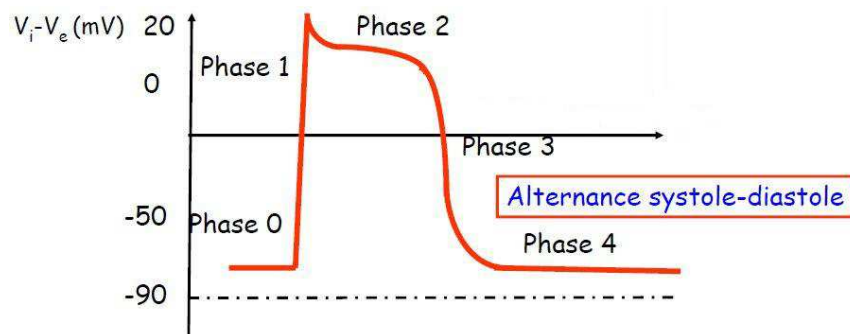
## Retour à la valeur stable de potentiel (segment fg)

Conséquences : périodes d'excitabilité différentes

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

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

## b) Cellules myocardiques



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

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

### 3. Interprétation

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

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

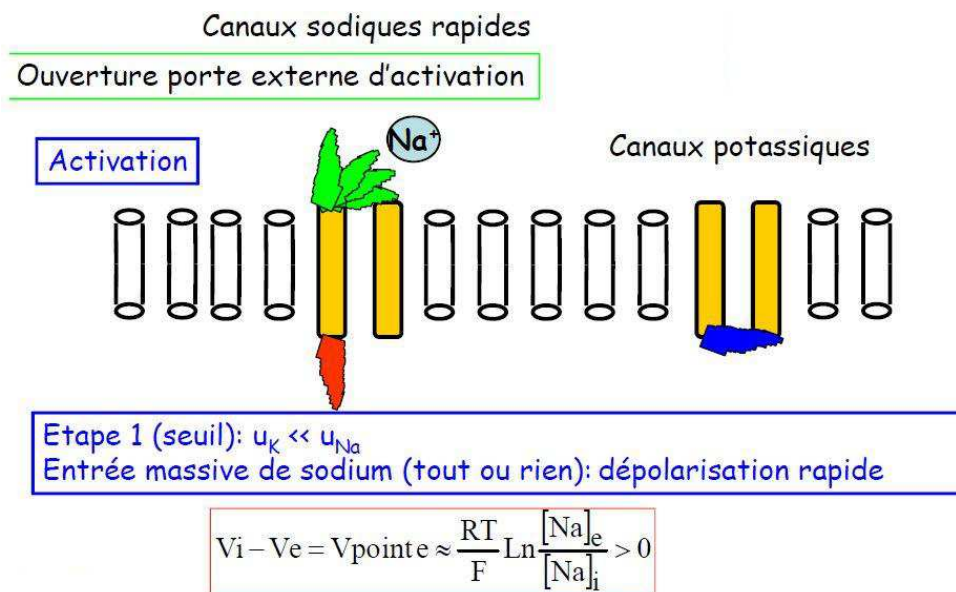
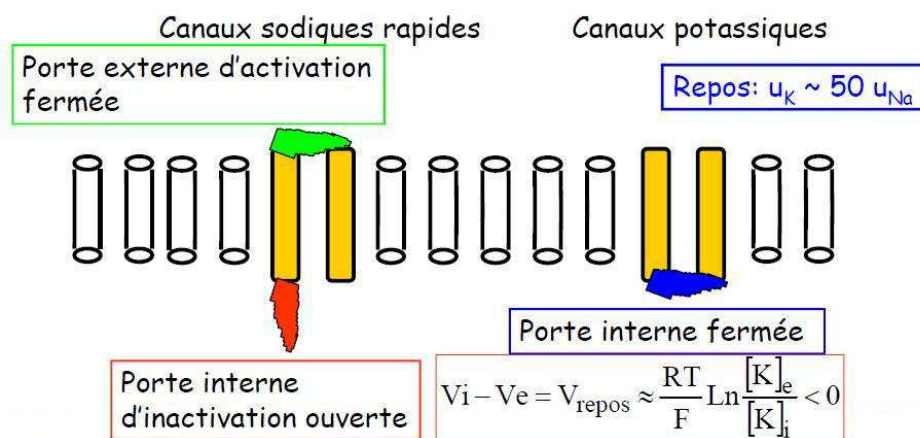
#### Canaux sodiques

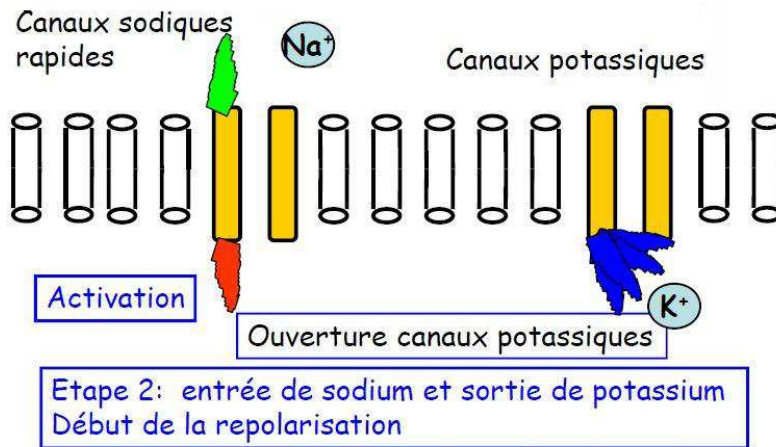
- Rapides : interviennent dans la dépolarisation des fibres nerveuses
- Lents : interviennent dans la dépolarisation des fibres musculaires

#### a) Fibres nerveuses

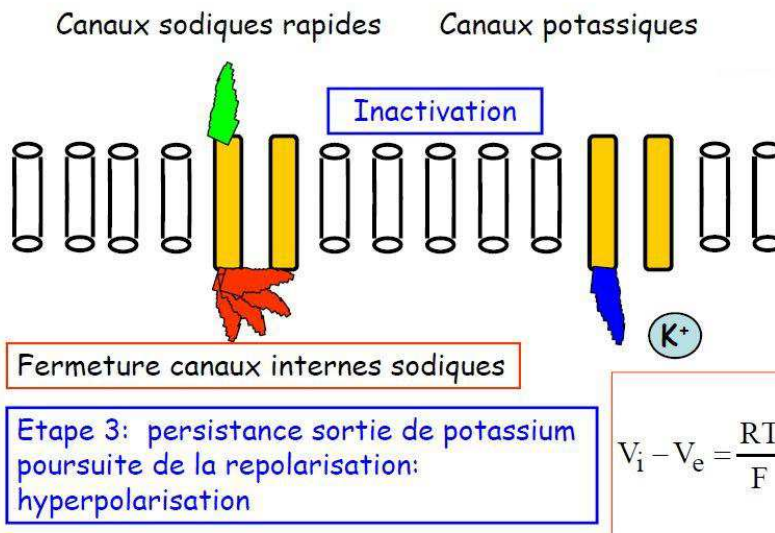
Variations de perméabilité de la membrane pour le  $\text{Na}^+$  et le  $\text{K}^+$

Potentiel d'action varie entre les potentiels d'équilibre du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$

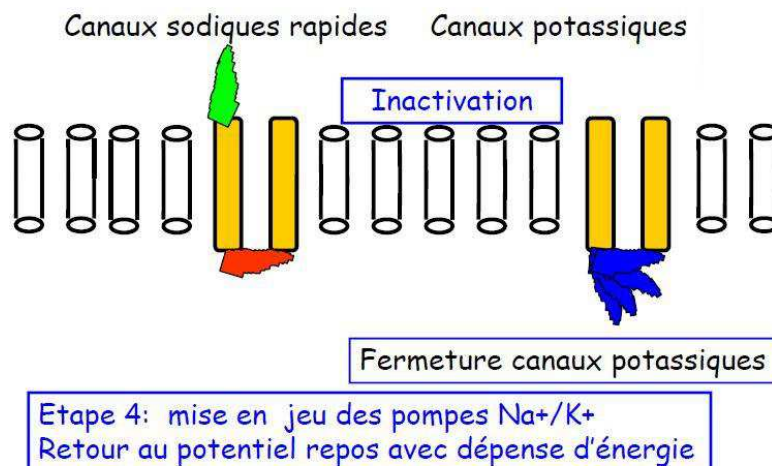




$$V_i - V_e = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e u_K + [Na^+]_e u_{Na}}{[K^+]_i u_K + [Na^+]_i u_{Na}}$$



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



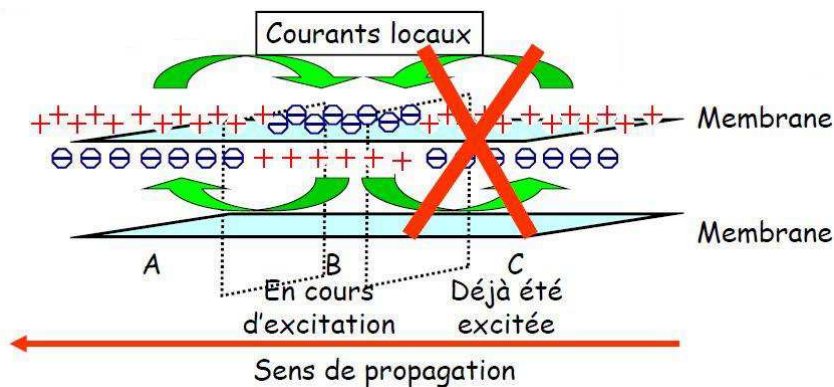
$$V_i - V_e = V_{\text{repos}} \approx \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} < 0$$

## b) Cellules myocardiques

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

### 4. Propagation du potentiel d'action

#### a) Cas d'une fibre non myélinisée



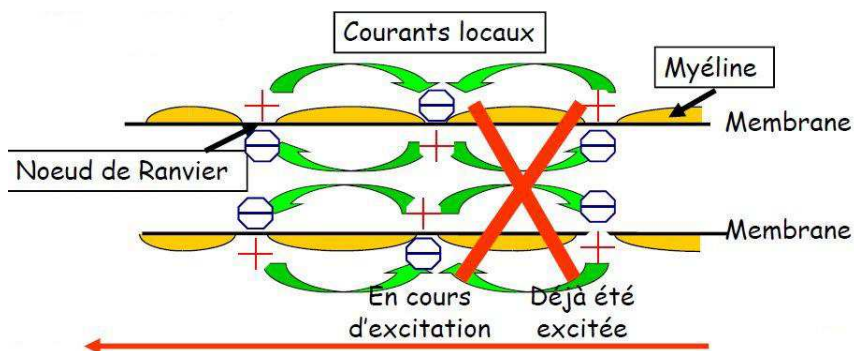
Stimulation supraliminaires : apparition de courants locaux (lignes de courants reliant les zones de potentiel positif aux zones de potentiel négatif)

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

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

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

#### b) Cas d'une fibre myélinisée



Propagation du PA « saltatoire »

Vitesse de propagation plus rapide  $> 10$  m/s

Distance entre deux nœuds de Ranvier optimale

⇒ Intensité des courants locaux **proche de la rhéobase**

#### Avantages :

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



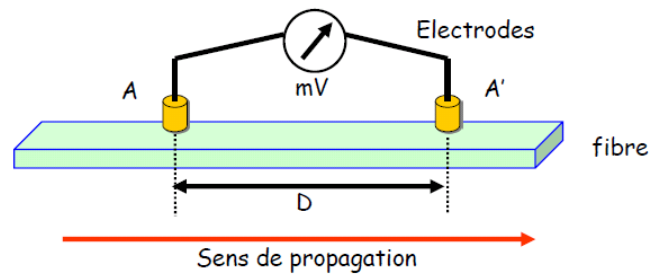
## 5. Enregistrement de la propagation du potentiel d'action

$$l = c \cdot \theta$$

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

$c$  : célérité de l'influx

$\theta$  : durée du potentiel d'action



Le potentiel d'action a la même forme en tout point de la fibre :

- Si  $V_A = V(t)$  alors  $V_{A'} = V(t-D/c)$  (déphasage)

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