

Neurobiologie Moléculaire et Fonctionnelle

Electrophysiologie du système nerveux

Introduction

Avec un peu plus de cent milliards de neurones, environ un million de milliards de synapse et des centaines de substances chimiques modulant l'activité de ce gigantesque réseau, le cerveau humain apparaît comme un ensemble d'une complexité inégalée au sein du monde vivant. Ainsi, des fonctions aussi élaborées que la mémoire, la conscience ou le langage résultent des propriétés physicochimiques des neurones, des circuits qu'ils établissent entre eux et des informations qu'ils véhiculent sous forme de signaux électriques.

Unité structurale et fonctionnelle du système nerveux, le neurone se présente en effet comme une cellule hautement différenciée, ce qui lui confère des propriétés particulières. Sur un plan structural, il se compose d'un corps cellulaire et de prolongements de deux types : les dendrites, souvent nombreuses, et l'axone, toujours unique, qui constituent les fibres nerveuses. Sur un plan fonctionnel, les caractéristiques de sa membrane lui permettent d'émettre et de conduire ce que l'on appelait autrefois l'**influx nerveux** (en référence à un mystérieux fluide de nature inconnue) et qu'on préfère aujourd'hui qualifier de **potentiel d'action**.

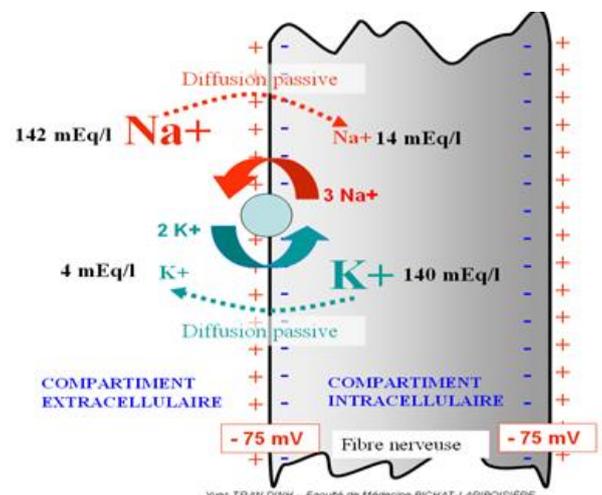
Cette particularité s'explique par le fait que **le neurone est une structure excitable**, c'est-à-dire qu'il est capable de **réagir** à une excitation donnée, à condition bien sûr que celle-ci soit suffisante et adaptée (on parle d'excitation efficace), et de **produire** une réponse spécifique qui cheminera dans ses prolongements.

1. Propriétés électriques du neurone (de la membrane)

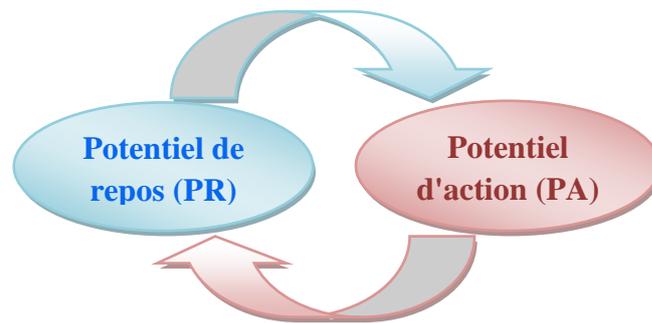
La membrane est relativement imperméable aux espèces électriquement chargées telles que les ions et aux molécules qui peuvent participer à l'activité électrochimique (molécules polaires) telles que l'eau. Elle présente ainsi une grande résistance électrique et forme en quelque sorte un dipôle.

Grâce à ces propriétés, la membrane sépare en deux compartiments étanches l'intérieur de la cellule, le cytoplasme, de l'extérieur de la cellule, le milieu extracellulaire. De par l'activité permanente des protéines membranaires, la composition ionique de ces deux compartiments est différente. Donc, les charges électriques portées par les électrolytes en solution de part et d'autre de la membrane ce qui provoque une **différence de potentiel (ddp)** transmembranaire que l'on appelle **potentiel de membrane (PM)**.

Répartition des principaux électrolytes au niveau d'un neurone de mammifère		
Electrolyte en mmol.l ⁻¹	Milieu extracellulaire	Milieu intracellulaire
Na ⁺	140	14
K ⁺	5	140
Ca ²⁺	1	< 10 ⁻⁴
Cl ⁻	147	14
Autres anions	0	125



La particularité du neurone est que ce potentiel de membrane peut varier au cours du temps et passer d'un état de repos caractérisé par un **potentiel de repos (PR)** à un état d'activité caractérisé par un **potentiel d'action (PA)** en un temps extrêmement bref, avant de retrouver son potentiel d'équilibre.



2. Potentiel de repos

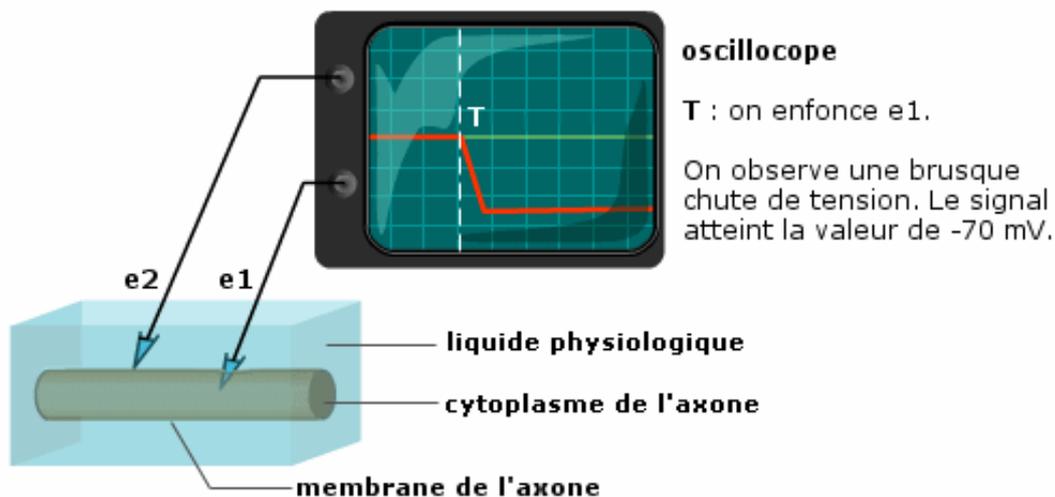
Potentiel de repos est le terme utilisé pour désigner le potentiel de la membrane plasmique d'une cellule excitable lorsqu'elle est au repos : C'est un des états possibles du potentiel de la membrane.

2.1. Techniques d'études

Toutes les cellules, dont les cellules nerveuses, ont une **différence de répartition des charges ioniques**, positives ou négatives, **de chaque côté de leur membrane** : cette membrane est donc polarisée.

Cette polarité membranaire a été mise en évidence grâce au dispositif d'enregistrement suivant :

On dépose des fibres nerveuses dans du liquide physiologique ; une micro électrode e_2 est placée à la surface de la fibre, à un potentiel de référence de 0mV et une autre micro électrode e_1 est d'abord placée à la surface de la fibre, puis implantée (au temps T) à l'intérieur de la fibre, sans envoyer de stimulation.



Enregistrement du potentiel de repos d'une fibre nerveuse

- Quand les 2 électrodes (e_1 et e_2) sont à la surface de la fibre, il n'y a aucune différence de potentiel : tous les points sont au même potentiel.
- Quand une électrode est à la surface de la fibre et l'autre électrode dans la fibre, il existe une **différence de potentiel de -70 mV** : la face interne de la membrane est donc plus négative que la face externe.

C'est cette **négativité** du milieu intracellulaire par rapport au milieu extracellulaire qui correspond au potentiel de repos. Elle est :

- stable au cours du temps,
- constante pour un type cellulaire donné,
- fonction du tissu et de l'espèce concernés.

Deux exemples mesurés *in vitro* :

- Axone amyélinique géant de calmar : **-68 mV**
- Axone myélinisé de grenouille : **-56 mV**

2.2. Equation de Nernst

Pour comprendre la valeur de ce potentiel, il faut savoir que pour un type d'ions donné, une différence de concentration entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire dans la situation où la membrane ne laisse passer que cet ion engendre toujours une différence de potentiel dont l'état d'équilibre, résultant du **gradient de concentration** et du **gradient électrique**, peut être calculé avec la **loi de Nernst** :

$$E_x \text{ (mV)} = \frac{RT}{ZF} \text{ Ln } \left(\frac{[X]_e}{[X]_i} \right)$$

* E_x = potentiel d'équilibre de l'ion x mesuré en Volts

*R = constante des gaz parfaits (8,28 J/mol/°K)

* T = température absolue en °K (273 + température en °C)

* F = constante de Faraday (96000 Coulombs)

* z = valence de l'ion

* $[x]_e$ et $[x]_i$ représentent respectivement les concentrations d'ion x à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule.

Ce qui pour un cation monovalent (où $z = +1$) et après être passé des logarithmes népériens aux logarithmes en base 10 donne :

$$\text{à } 20^\circ\text{C} : E = -58 \log \frac{[c]_i}{[c]_e}$$

$$\text{et à } 37^\circ\text{C} : E = -61 \log \frac{[c]_i}{[c]_e}$$

Ainsi, lorsque la concentration de cet ion sera dix fois plus importante à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur, son potentiel d'équilibre (différence de potentiel engendrée par l'ion en question) sera de -58 mV à 20°C et de -61 mV à 37°C puisque le logarithme de 10 est égal à 1. Si maintenant, on applique cette formule aux principaux ions en présence au niveau d'un neurone de mammifère, on s'aperçoit qu'à 20°C le potentiel d'équilibre est :

- pour les ions sodium de $+58 \text{ mV}$,
- pour les ions potassium de -84 mV ,
- pour les ions calcium de $+116 \text{ mV}$,
- pour les ions chlore de -58 mV .

2.3. Potentiel de membrane au repos

Il se trouve qu'au repos, très peu de canaux au sodium et au calcium sont ouverts. Il en résulte que le **potentiel de repos est principalement dû à une sortie de potassium de la cellule** (il y avait des **canaux**

de fuite au potassium ouverts en permanence. Donc le K^+ diffuse sans arrêt de l'intérieur vers l'extérieur), ce qui a pour effet de négativer le milieu intracellulaire aux abords de la membrane.

La membrane de l'axone est perméable à plusieurs ions (Na, K et Cl). Son potentiel dépend alors des potentiels d'équilibre de chaque ion et de la perméabilité relative de la membrane à ces ions. L'équation de Nernst qui ne s'applique qu'à un seul ion ne permet pas de calculer le potentiel de membrane au repos. C'est pourquoi on utilise une autre équation, l'équation de **Goldman-Hodgkin-Katz** qui tient compte des perméabilités relatives de la membrane aux différents ions.

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na} [Na]_e + P_K [K]_e + P_{Cl} [Cl]_i}{P_{Na} [Na]_i + P_K [K]_i + P_{Cl} [Cl]_e}$$

Où :

E_m = potentiel de repos de la membrane

P_{ion} = perméabilité de la membrane à l'ion

Il reste maintenant à expliquer pourquoi le potentiel est stable au cours du temps. En effet, si le potassium sort en permanence de la cellule, il finira par annuler son gradient de concentration. Il faut donc concevoir un mécanisme faisant entrer du potassium à l'intérieur de la cellule contre son gradient de manière à maintenir son équilibre ionique.

Un tel mécanisme existe : il s'agit de la pompe membranaire à activité ATPasique découverte en 1955, la **pompe Na-K** qui transporte activement, contre leurs gradients, trois ions Na^+ du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en échange de deux ions K^+ du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire.

3. Potentiel d'action

L'influx nerveux est un message qui circule le long de la fibre nerveuse (axone) et qui se caractérise par une **succession de potentiels d'action**. C'est donc un train d'ondes de dépolarisation qui a la particularité d'être **codé en fréquence**.

L'influx nerveux résulte d'une variation transitoire, de l'ordre d'une milliseconde, de la répartition des ions situés de part et d'autre de la membrane cellulaire.

- Dans le cas d'un neurone sensitif, l'influx nerveux prend naissance au niveau d'un récepteur périphérique et se propage le long de la fibre nerveuse jusqu'à son arborisation terminale. La naissance de l'influx nerveux est donc la conséquence de phénomènes physico-chimiques qui ont lieu au niveau du récepteur.
- Dans le cas d'un neurone moteur, l'influx nerveux prend naissance à la jonction du corps cellulaire et de l'axone. Il est la conséquence de phénomènes physico-chimiques intervenus au niveau du corps cellulaire à la suite d'une stimulation du neurone moteur par un autre neurone.

Le potentiel d'action (PA) est un phénomène électrique qui présente **deux** propriétés remarquables :

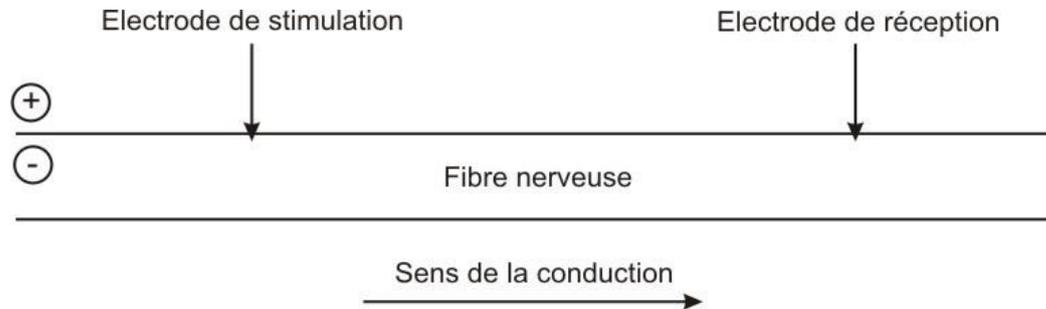
- lorsqu'il se développe, il le fait d'une manière « tout ou rien » ;
- lorsqu'il est émis en un point, il se propage sans atténuation (décrément).

NB : lorsqu'il se déclenche, il donne une onde de polarisation unidirectionnelle: c'est-à-dire du cône axonal à la pince.

Le PA est la caractéristique essentielle des cellules excitables en activité. Un train de PA permet de véhiculer une information spécifique.

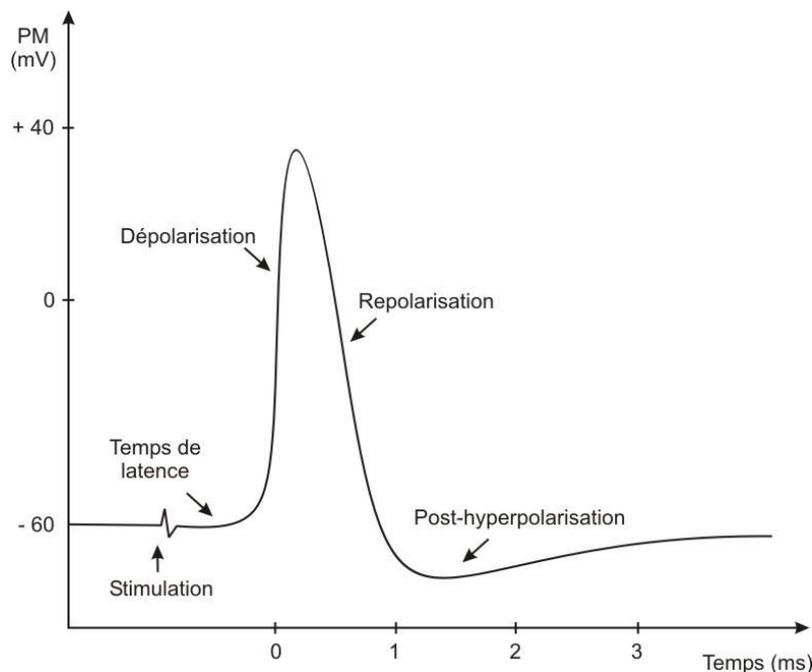
À quoi ressemble un potentiel d'action?

il faut pour le mettre en évidence générer une activité dans le neurone ce qui, une fois de plus, est beaucoup plus facile à réaliser sur une fibre *in vitro* que sur un neurone entier *in situ*. En pratique, on utilise un générateur d'impulsions électriques qui permet d'envoyer des chocs calibrés et paramétrés en temps et en intensité vers la fibre par l'intermédiaire d'une électrode de surface ou d'une microélectrode intracellulaire située à quelque distance de l'électrode réceptrice.



Deux cas de figure peuvent alors se produire.

- Si la stimulation appliquée tend à rendre l'intérieur de la fibre encore plus négatif, on constate simplement une augmentation du potentiel de repos qui se traduit par une **hyperpolarisation** (– 61, 62, 63... mV) qui reste locale et qui ne se propage pas.
- Par contre si la stimulation appliquée entraîne une diminution du potentiel de repos qui se traduit par une **dépolarisation** (– 59, 58, 57... mV), on constate à partir d'un **seuil critique** l'apparition d'un potentiel d'action qui se propage dans la fibre et que l'on peut enregistrer après un temps de latence en raison du temps que met la dépolarisation pour atteindre l'électrode de réception.



Il faut noter que si l'apparition du potentiel d'action est liée à l'intensité de la stimulation, une fois le seuil critique atteint, il est immédiatement maximal. Son amplitude et sa durée dépendent du tissu et de l'espèce mais sont, tout comme le potentiel de repos, constantes pour un type cellulaire donné chez une espèce donnée. En effet,

- soit l'intensité de stimulation est insuffisante pour atteindre le seuil critique – on dit qu'elle est **infraliminaire** – et le potentiel d'action n'apparaît pas ;
- soit l'intensité de stimulation est suffisante pour atteindre le seuil critique – on dit qu'elle est **supraliminaire** – et le potentiel d'action est immédiatement maximal. On dit que la fibre obéit à la loi du tout ou rien.

Ce potentiel, qui correspond à une modification temporaire de la polarité membranaire comprend trois phases :

- **la phase de dépolarisation** qui atteint d'emblée dans un temps très court, le plus souvent inférieure à la milliseconde, une amplitude maximale (pic ou "spike"), voisine de +40 mV;
- **la phase de repolarisation** du potentiel d'action est également rapide (comprise entre 1 et 3 ms en moyenne pour la plupart des cellules excitables), le potentiel de membrane revenant alors vers son niveau initial (son niveau de repos) ;
- souvent, à la fin de la phase de la repolarisation, le potentiel de membrane atteint une valeur plus négative que le niveau du potentiel de repos: c'est **la phase d'hyperpolarisation**. Le retour à la valeur de potentiel initiale se fait alors selon un décours relativement lent (quelques millisecondes).

Ce sont en effet des mouvements de sodium et de potassium qui sont à l'origine des différentes phases du potentiel d'action.

- Au repos, la perméabilité membranaire au sodium (P_{Na}) est très faible car la plupart des canaux au sodium sont fermés. Or, ces canaux étant sensibles au potentiel de membrane (on dit qu'ils sont électro-dépendants ou voltage-dépendants), une légère dépolarisation suffit à provoquer leur ouverture. Les ions sodium rentrent alors massivement dans la cellule en raison de leur **gradient de concentration** et de leur **gradient électrique** ce qui augmente la dépolarisation et finit par inverser le potentiel de membrane qui atteint une valeur d'environ + 40 mV.
- Cette forte dépolarisation finit par inactiver les canaux au sodium mais induit l'ouverture de canaux au potassium, également électro-dépendants, ce qui a pour effet d'augmenter la perméabilité au potassium (P_K). Les ions potassium, beaucoup plus nombreux à l'intérieur qu'à l'extérieur, quittent alors la cellule en masse et permettent au potentiel de membrane de retrouver sa valeur initiale.
- Toutefois les canaux au potassium n'étant pas immédiatement inactivés au moment où la fibre retrouve son potentiel de repos, les ions potassium continuent à quitter la cellule et provoquent ainsi une légère hyperpolarisation, le temps que la perméabilité au potassium retrouve sa valeur de repos. Dans le même temps, la pompe Na/K s'active et expulse le sodium entré pendant la phase de dépolarisation.

La preuve en fut apportée en utilisant deux drogues spécifiques, l'une bloquant sélectivement les canaux au sodium, l'autre ceux au potassium.

- En ajoutant à la préparation de la **tétradotoxine** ou **TTX** (une toxine isolée du foie et des ovaires de certains poissons de l'ordre des Tétraodontiformes vivant dans les mers chaudes asiatiques, comme le fameux fugu japonais), le potentiel d'action n'apparaît pas. La TTX présente en effet la particularité de bloquer les canaux au sodium et empêche ainsi toute dépolarisation.
- Inversement, en ajoutant du **tétraéthylammonium** ou **TEA** (un ammonium quaternaire) à la préparation, une fois la fibre dépolarisée, la repolarisation apparaît beaucoup plus tardivement. Cela est dû au fait que le TEA bloquant les canaux au potassium, il faut attendre que les canaux au

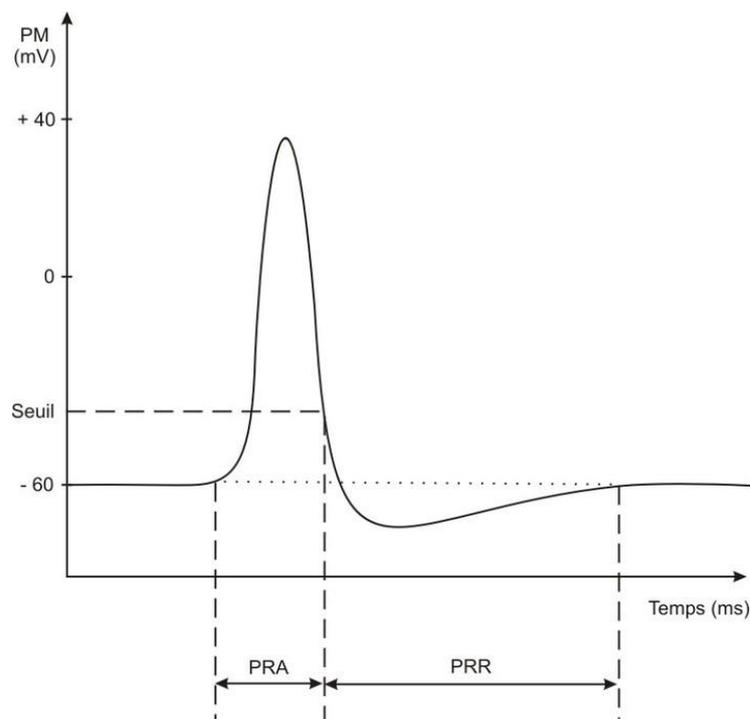
sodium soient complètement inactivés et que la pompe Na-K ait rétabli les concentrations initiales pour que la fibre se repolarise.

4. Excitabilité et conductibilité

Excitabilité et conductibilité sont deux propriétés inséparables du neurone. La première lui permet d'émettre un potentiel d'action à la suite d'une excitation supraliminaires, la seconde de propager ce même potentiel d'action jusqu'à l'arborisation terminale de l'axone sans atténuation.

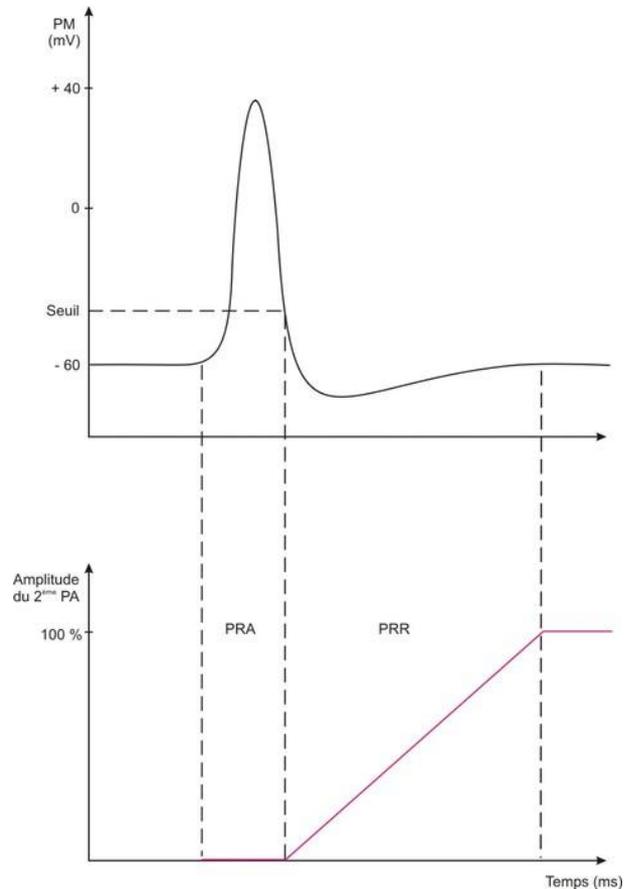
Dans l'organisme, le potentiel d'action peut apparaître de deux façons selon que l'on se trouve en périphérie ou dans le névraxe.

- Dans le premier cas, c'est un stimulus de nature physique (pression, lumière, température, etc.) ou chimique (taux de glucose sanguin, pH, molécule aromatique, etc.) détecté par un récepteur sensoriel qui est à l'origine du potentiel d'action. Si le stimulus atteint une valeur suffisante, il provoque une variation de potentiel local, dénommée **potentiel de récepteur**, qui, à partir d'un seuil critique, génère un potentiel d'action dans la fibre nerveuse issue du récepteur qui sera ensuite véhiculé jusqu'au névraxe.
- Dans le second cas, les contacts synaptiques permettent au neurone de recevoir plusieurs informations en provenance d'autres neurones qui se traduisent soit par des dépolarisations (synapses excitatrices) soit par des hyperpolarisations (synapses inhibitrices). Ces variations locales de potentiel, ou **potentiels post-synaptiques** se propagent ensuite jusqu'au corps cellulaire où s'effectue la sommation algébrique des dépolarisations et des hyperpolarisations. Si la dépolarisation l'emporte et si elle est suffisante, un potentiel d'action naît alors au niveau du cône d'implantation d'axone.



On peut mettre en évidence ce cycle d'excitabilité en stimulant expérimentalement une fibre nerveuse par deux chocs successifs d'intensité supraliminaire.

- Si le deuxième choc est porté pendant la période réfractaire absolue, on n'observe pas de deuxième potentiel d'action.
- Par contre, si le deuxième choc est porté pendant la période réfractaire relative, un second potentiel d'action apparaît mais il faut attendre que les concentrations ioniques soient entièrement restaurées pour que son amplitude soit maximale.
- Enfin, si le deuxième choc est porté une fois que la fibre a retrouvé son potentiel de repos, le second potentiel d'action est identique au premier.

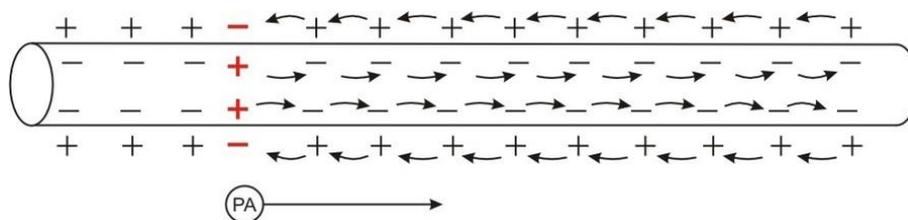


Le second potentiel d'action se propage alors comme le premier jusqu'à l'arborisation terminale de l'axone, sans atténuation et à la même vitesse. La **vitesse de conduction**, tout comme la durée des périodes réfractaires, est en effet :

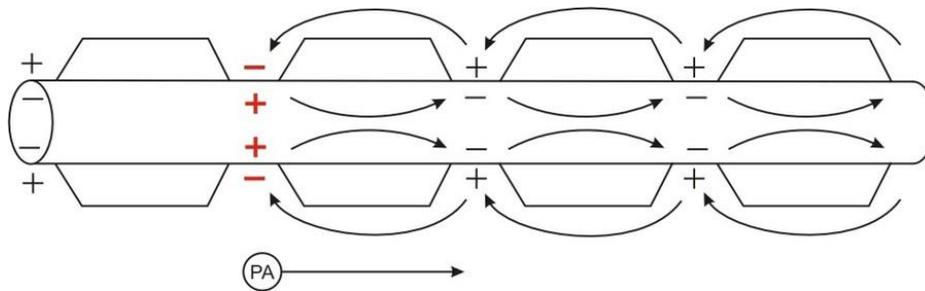
- variable d'une fibre à une autre,
- fonction de son diamètre,
- mais identique en tous points d'une même fibre.

La propagation peut s'effectuer de deux manières :

- Dans le cas d'une fibre amyélinique, la dépolarisation se propage de proche en proche par l'intermédiaire de **courants locaux** qui s'établissent de part et d'autre de la membrane.



- Dans le cas d'une fibre myélinisée, la myéline jouant le rôle d'isolant, la dépolarisation ne peut se déplacer que de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier, seules régions où l'axone est à nu. La dépolarisation « saute » ainsi de nœud en nœud – on dit que la conduction est **saltatoire** – ce qui permet au potentiel d'action d'avancer plus rapidement. En effet, plus la myéline est épaisse, plus les nœuds de Ranvier sont éloignés les uns des autres. Il existe ainsi une corrélation entre diamètre et vitesse de conduction (la vitesse de conduction est fonction du diamètre de l'axone et du nombre de spires de myéline).



Ici encore, il est plus facile de déterminer la vitesse de conduction d'une fibre nerveuse *in vitro* qu'*in situ*. Il suffit de mesurer la distance d (à l'aide d'un réglet) qui sépare l'électrode de stimulation de l'électrode de réception et le temps de latence t (à l'aide d'un oscilloscope) mis par la dépolarisation pour atteindre l'électrode de réception suite à une excitation supraliminaire. La vitesse v est alors égale au rapport d / t et, selon l'habitude, exprimée en mètre par seconde (m/s). De telles mesures ont permis d'établir une classification des fibres nerveuses périphériques et ont par ailleurs montré que des fonctions physiologiques précises étaient affectées aux différentes catégories.

Classification des fibres nerveuses de mammifère					
		Catégorie		Diamètre	Vitesse
		Efférences	Afférences		
Myélinisées	$A\alpha$	la et b		12 – 20 μm	70 – 120 m/s
	$A\beta$ et γ	II		5 – 12 μm	30 – 70 m/s
	$A\delta$	III		2 – 5 μm	12 – 30 m/s
	B	-		< 3 μm	1 – 15 m/s
Amyéliniques	C	IV		< 1,2 μm	< 2,3 m/s

Références

Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony Samuel LaMantia, Leonard E. White. 2019. **Neurosciences**. 6^{ème} édition, DeBoeck.

Jean-François Camps, Daniel Eugène, Monique Gauthier, Yves Gioanni. 2013. **Neurosciences. Tout le cours en fiches**. Dunod.

Bear, Connors&Paradiso.2016.**Neurosciences: à la découverte du cerveau**.4^{ème} édition, Ed.Pradel.

Magalie TARDY. 2010. **Etude des mécanismes de régulation des canaux potassiques à deux domaines p**. Thèse de docteur en Sciences de la Vie, Université de Nice-Sophia Antipolis.

Physiologie membranaire. 2018/2019. Université Paris-Est Créteil Val de Marne.

http://passeport.univlille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/03%205%20Potentiel%20d%27action.html

Potentiel d'action et influx nerveux : https://www.bio-top.net/La%20douleur/PA_IN.2017.htm