



Beste de savoir

La biologie au quotidien

4 mai 2019

Table des matières

I. Introduction	3
II. Comment s'explique la rigidité cadavérique?	5
1. L'organisation structurale des muscles et des nerfs	6
1.1. 3 principaux types de muscles	6
1.2. Les muscles striés squelettiques ne sont pas organisés n'importe comment	7
1.2.1. Commençons par la structure macroscopique...	7
1.2.2. À l'interface du petit et du grand	8
1.2.3. Et enfin la structure microscopique : dans la cellule musculaire	9
1.3. Les nerfs non plus ne sont pas organisés n'importe comment	12
1.3.1. La structure est semblable à celle du muscle : épinèvre, périnèvre et endonèvre	12
1.4. Ce qu'il faut retenir de ce chapitre	15
2. Les bases de la conduction nerveuse et de la contraction musculaire	16
2.1. Le nerf donne l'ordre au muscle de se contracter	16
2.2. L'information nerveuse dans le nerf transite vers le muscle	17
2.2.1. Du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière : la voie cortico-spinale	18
2.2.2. La nature du message électrique : des ions	18
2.2.3. Le voltage-clamp : une technique d'électrophysiologie merveilleuse	20
2.2.4. Le message électrique progresse dans l'axone sous forme d'un potentiel d'action	23
2.2.5. Un petit mot sur le potentiel complexe (ou potentiel global)	27
2.3. La contraction musculaire : le couplage excitation-contraction	28
2.3.1. L'excitation	28
2.3.2. La contraction	29
3. Expliquons la rigidité cadavérique	33
3.1. Finalement c'est quoi la rigidité cadavérique?	33
3.2. Exercices	34
3.3. Correction	37
III. Pourquoi le cyanure tue?	41
4. Trouvons quelques hypothèses possibles	42

5. La production d'énergie dans le vivant	44
5.1. L'absorption intestinale du glucose et la régulation de la glycémie	44
5.1.1. Juste après un repas	44
5.1.2. Entre les repas et à jeun	47
5.2. Le glucose : molécule permettant la formation d'énergie sous forme d'ATP	48
5.2.1. La voie EMP	49
5.2.2. Le métabolisme aérobie fait appel au cycle de Krebs	49
5.2.3. La chaîne respiratoire mitochondriale ou chaîne de transporteurs d'électrons	52
5.2.4. La synthèse d'ATP nécessite de l'énergie	55
5.2.5. Les différents transports au niveau de la membrane interne mitochondriale	56
5.2.6. Le rendement final d'ATP : depuis la voie EMP jusqu'à la chaîne respira- toire est considérable	56
5.3. Revenons sur notre cyanure	57
6. Le cyanure, l'absorption du glucose et l'extraction du dioxygène par les tissus	62
6.1. Le cyanure diminue l'absorption intestinale de glucose	62
6.2. Le cyanure diminue l'extraction du dioxygène par les tissus	64
6.2.1. Le mécanisme de diffusion du dioxygène	64
6.2.2. Un peu de physiologie respiratoire...	68
6.2.3. ...et de physiologie circulatoire	72
7. Exercice	89
7.1. Exercice : des adaptations étranges!	89
7.1.1. L'apnée	89
7.1.2. L'effet Warburg	93
7.1.3. L'effort intense	94
7.1.4. L'hibernation	94
7.2. Correction	96

Première partie

Introduction

I. Introduction

Comment expliquer la rigidité cadavérique ? Pourquoi meurt-on en avalant du cyanure ? Comment agit vraiment un herbicide sur les plantes ?

Qui ne s'est jamais posé ces questions ? Autant de questions qui semblent a priori basiques mais qui pourtant ne peuvent être expliquées qu'avec des concepts biologiques assez avancés.

Le but de ce cours sera de fournir une réponse à ces questions. Mais pour cela nous avons choisi, pour chaque question, de vous amener à construire un raisonnement. En clair il ne sera pas question d'ingurgiter du cours dans le seul but de répondre à la question, non, le but c'est d'y parvenir en franchissant à chaque fois des étapes et avec une suite logique dans les événements, avec un raisonnement progressif en fonction de ce qui a été vu avant. Finalement la réponse à la question de chaque partie vous viendra peut-être même avant que je vous la donne, et si tel est le cas cela signifiera que vous avez bien assimilé le cours et le raisonnement depuis son début.

À la fin de chaque partie vous trouverez la réponse à la question, reprenant les éléments théoriques qui ont été vus durant l'ensemble de la partie, ainsi que des exercices pour valider vos acquis.

Le but de ce cours est de répondre à des questions concrètes tout en vous apportant des connaissances théoriques et en amenant de manière logique un certain raisonnement, une certaine progression pour chaque question. C'est pour cela que nous avons choisi de structurer ce cours avec une partie = une seule question.

Nous essayons de balayer l'ensemble des connaissances principales de la biologie (de la photosynthèse jusqu'à la propagation du signal nerveux chez l'Homme) en choisissant des questions faisant appel à des notions différentes de la biologie à chaque fois.

Il n'y a pas spécialement de pré-requis à avoir avant d'attaquer ce cours, c'est le principe de partir de zéro ou au moins de partir du plus bas possible dans les explications. Il y a quand même une base à avoir, savoir ce qu'est une cellule, comment c'est organisé grossièrement etc.

J'espère qu'une telle approche vous plaira, bonne lecture.

Deuxième partie

**Comment s'explique la rigidité
cadavérique ?**

1. L'organisation structurale des muscles et des nerfs

Dans cette première partie vous apprendrez à expliquer la survenue de la rigidité cadavérique, état de contraction musculaire qui survient quelques heures après la mort (très joyeux tout cela non ?).

Mais avant tout il semble nécessaire de comprendre les bases de la contraction musculaire et les phénomènes biologiques qui prennent place. Ensuite seulement nous jouerons aux médecins légistes.

Mais encore avant ça, intéressons-nous à la structure des muscles et des nerfs.

À la fin de ce chapitre vous devriez être en mesure de :

- Citer les 3 grands types de muscles et connaître leurs propriétés principales pour chacun d'entre eux ;
- Connaître la mécanique de base permettant le mouvement ;
- Connaître la structure macroscopique et microscopique d'un muscle strié squelettique ;
- Connaître la structure macroscopique d'un nerf et microscopique (au niveau cellulaire).

Sans plus attendre nous sommes partis !

1.1. 3 principaux types de muscles

Les biologistes classent les muscles en 3 principaux types. Chacun a sa spécificité mais l'état de rigidité cadavérique, vu de l'extérieur, est imputable à l'action des muscles striés squelettiques, c'est-à-dire les muscles qui nous permettent de bouger, marcher, déglutir, saisir un objet, sourire... Bref vous l'aurez compris, toutes les fonctions volontaires se font avec ces muscles striés squelettiques. Ils sont appelés striés car au microscope l'observation du muscle révèle une organisation en stries (nous en reparlerons) et squelettiques car la plupart de ces muscles nous permettent de nous mouvoir et ont donc un lien avec le squelette.

Les deux autres types de muscles vont moins nous intéresser, retenir simplement que le muscle lisse se contracte indépendamment de notre volonté (contrairement au strié squelettique que nous venons de citer), ces muscles sont par exemple observés dans le tube digestif où leur contraction permet de faire avancer la nourriture dans l'intestin, ou encore dans les parois de la vessie pour évacuer l'urine. On les retrouve aussi dans les parois des artères et des veines où leur niveau de contraction régule le flux sanguin. Ces muscles ne révèlent pas de stries au microscope, d'où leur qualificatif de lisse.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Le muscle cardiaque bah c'est le coeur ! Au microscope on retrouve une organisation en stries comme pour le muscle strié squelettique mais sa contraction n'est pas pour autant volontaire ! Vous arrivez à contrôler les contractions de votre coeur vous ?

Ce type de muscle est donc à contraction involontaire mais la fréquence des contractions peut être régulée afin de s'adapter à l'environnement changeant (augmentée lors d'un effort, diminuée au repos).

1.2. Les muscles striés squelettiques ne sont pas organisés n'importe comment

Pour comprendre la suite il est également indispensable pour moi de vous présenter la structure du muscle strié squelettique (notre sujet d'étude pour rappel).

Quand on parle de structure on pense souvent à ce que l'on peut voir à l'oeil nu, c'est-à-dire la **structure macroscopique**. Pour vous un muscle c'est un gros bout de viande rouge, nous nous trompons ?

D'un côté vous avez raison mais d'un autre côté il faut penser qu'il n'y a pas que la structure macroscopique mais également une **structure microscopique**. Et contre toute attente c'est surtout cette dernière qui va nous intéresser pour pouvoir expliquer la rigidité cadavérique !

1.2.1. Commençons par la structure macroscopique...

...Mais rapidement une base sur la mécanique de la contraction musculaire et sur ce qui se passe quand nous bougeons.

Un muscle squelettique c'est quoi ? Un bout de viande souvent rouge, irrigué et lié à un espèce de bâton blanc lui-même lié à un os. Eh ben, ça en fait du beau monde tout ça !

Ce qu'on appelle bâton blanc est en fait le tendon, cette pièce anatomique permet de **lier un muscle à un os** (le ligament lie deux os pour simplifier). En se contractant le muscle va se raccourcir, tirer sur son tendon et emporter la pièce osseuse avec lui, selon la nature du muscle (fléchisseur ou extenseur) il en résultera alors soit une flexion ou une extension de l'articulation considérée.

Vous venez de comprendre ainsi le fonctionnement du mouvement. Chaque jour, chaque heure, chaque minute voire chaque seconde vous bougez sans vous rendre compte de tout cela, c'est devenu un automatisme. Dans les détails cela serait beaucoup plus compliqué mais ce n'est pas l'objet de ce cours, qui se veut surtout ludique, sans être approximatif pour autant.

Sans vous en apercevoir vous venez en fait d'apprendre une bonne partie de la structure macroscopique d'un muscle squelettique ! Nous avons 3 partenaires pour le moment : un muscle lié à son tendon lui-même lié à un os. Mais allons voir ce qu'il se passe plus précisément dans notre muscle.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

1.2.2. À l'interface du petit et du grand

Comme nous l'avons dit précédemment il peut être intéressant de voir comment est organisé un muscle squelettique dans son intimité. Sur l'image ci-dessous vous pouvez retrouver les 3 acteurs principaux : le muscle, le tendon et l'os. Vous voyez bien que le muscle ce n'est pas juste un gros bout de viande rouge et basta. C'est plus compliqué que cela et la bonne nouvelle (enfin si ça peut en être une pour vous) c'est que si vous retenez bien cette structure alors vous retiendrez facilement celle d'un nerf, ce qui nous intéressera plus tard dans ce cours mais aussi dans d'autres parties du cours, ce n'est donc pas du temps de perdu !

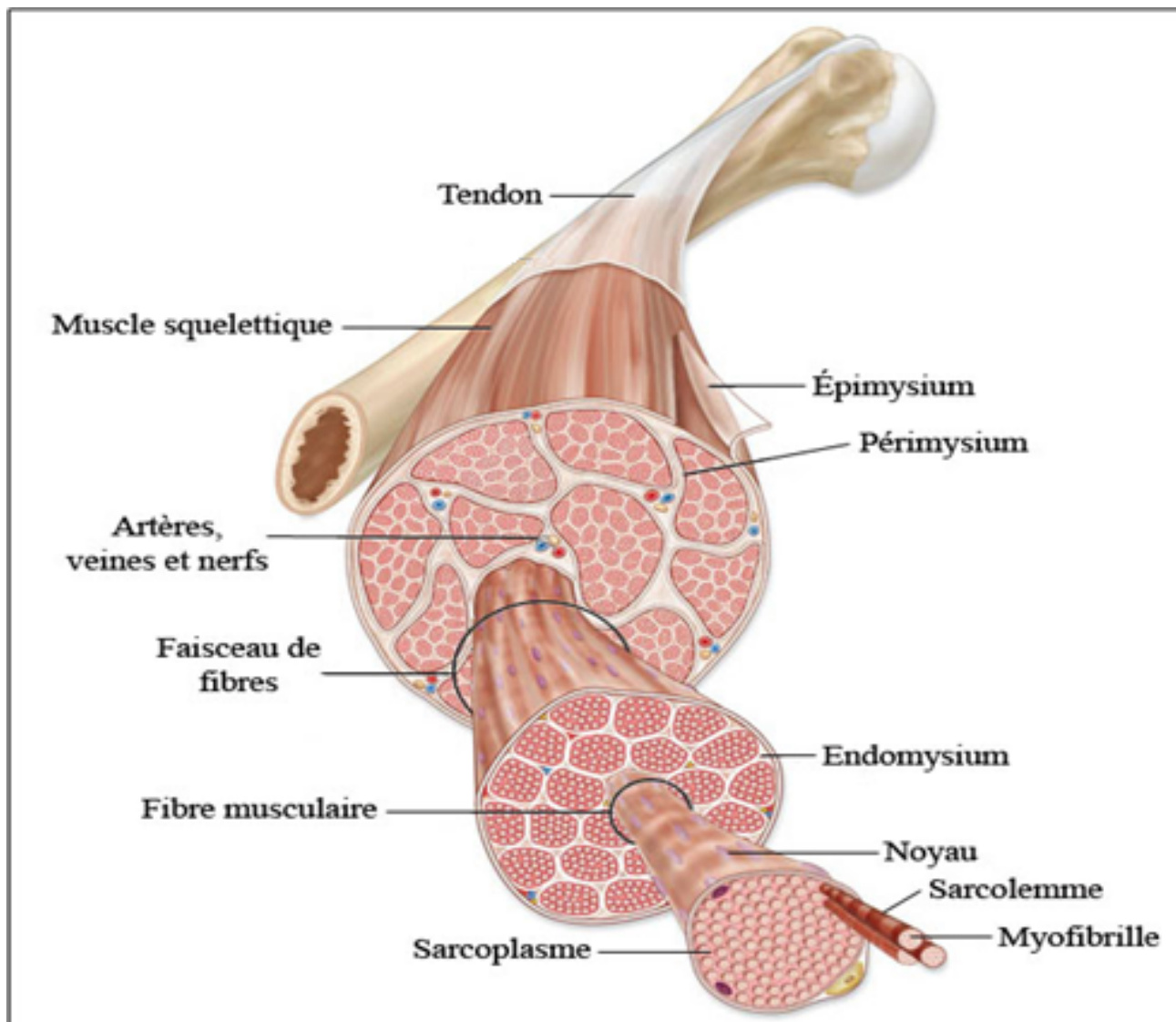


FIGURE 1.1. – Organisation d'un muscle strié squelettique (<https://bacscienicedanslepoque.weebly.com/le-fonctionnement-du-muscle-squelettique.html>)

Plus petit que le bout de viande rouge c'est donc ce qui est indiqué sur le schéma comme étant l'épimysium.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

?

Oulala mais c'est quoi ce nom barbare ? Je n'ai pas signé pour ça moi, ça commence à se compliquer vraiment !

Pas d'inquiétudes ! Comme dans tout domaine il faut bien de vocabulaire technique mais nous allons être sympas avec vous et vous alléger la tâche : vous avez une façon simple de retenir les 3 mots clés de cette sous-partie que sont l'épimysium, le périmysium et l'endomysium. Prenez le préfixe de chaque terme et il vous indiquera le niveau de structure auquel vous vous intéressez. Par exemple épi- renvoie à l'idée globale de "sur", ici l'enveloppe qui entoure le muscle dans sa globalité, posée sur le muscle. Le préfixe péri- quant à lui renvoie à l'idée de "autour" et endo- à celle de "dans, à l'intérieur de".

Ainsi si vous ne deviez retenir que 3 mots ici retenez ceux-là et à quoi ils se réfèrent dans la structure d'un muscle strié squelettique. Pour ceux qui ont une mémoire visuelle l'image peut vous aider à vous situer.

-mysium lui réfère au muscle. Nous verrons également que pour un nerf les termes sont très proches.

Le périmysium entoure chaque faisceau de fibres et au sein d'un faisceau de fibres on trouve plusieurs fibres musculaires et une fibre musculaire ce n'est rien d'autre qu'une cellule musculaire, l'unité de base du muscle !

i

On appelle ainsi fibre musculaire une cellule musculaire au sein d'un faisceau. Ce faisceau regroupe plusieurs fibres musculaires séparées par un tissu appelé l'endomysium. On utilise le qualificatif "fibre" plutôt que "cellule" en référence à la grande longueur de ces cellules, comme une fibre végétale par exemple.

1.2.3. Et enfin la structure microscopique : dans la cellule musculaire

Pour finir voyons ce qu'il se passe dans la cellule musculaire.

Les termes "sarcoplasme" et "sarcolemme" s'appliquent aux cellules musculaires et sont respectivement synonymes de "cytoplasme" et "membrane plasmique". Une cellule musculaire strié squelettique contient plusieurs noyaux (ici un seul légendé) du fait de la fusion de plusieurs myoblastes durant le développement embryonnaire. Ainsi une seule cellule s'est retrouvée à héberger plusieurs noyaux, chacun venant d'un myoblaste. Ce n'est pas le cas des cellules musculaires lisses ou cardiaques.

Au sein du sarcoplasme on trouve ce qu'on appelle des **myofibrilles** qui sont elles-mêmes organisées !

Chaque myofibrille est une répétition d'une unité qu'on appelle le sarcomère : c'est l'unité fonctionnelle du muscle car c'est la plus petite structure anatomique nécessaire et suffisante pour amorcer la contraction musculaire.

À son tour **chaque sarcomère est organisé sur la base de myofilaments** et on distingue 2 types de myofilaments : les **myofilaments épais** appelés **myosine** et les **myofilaments fins** appelés **actine**.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

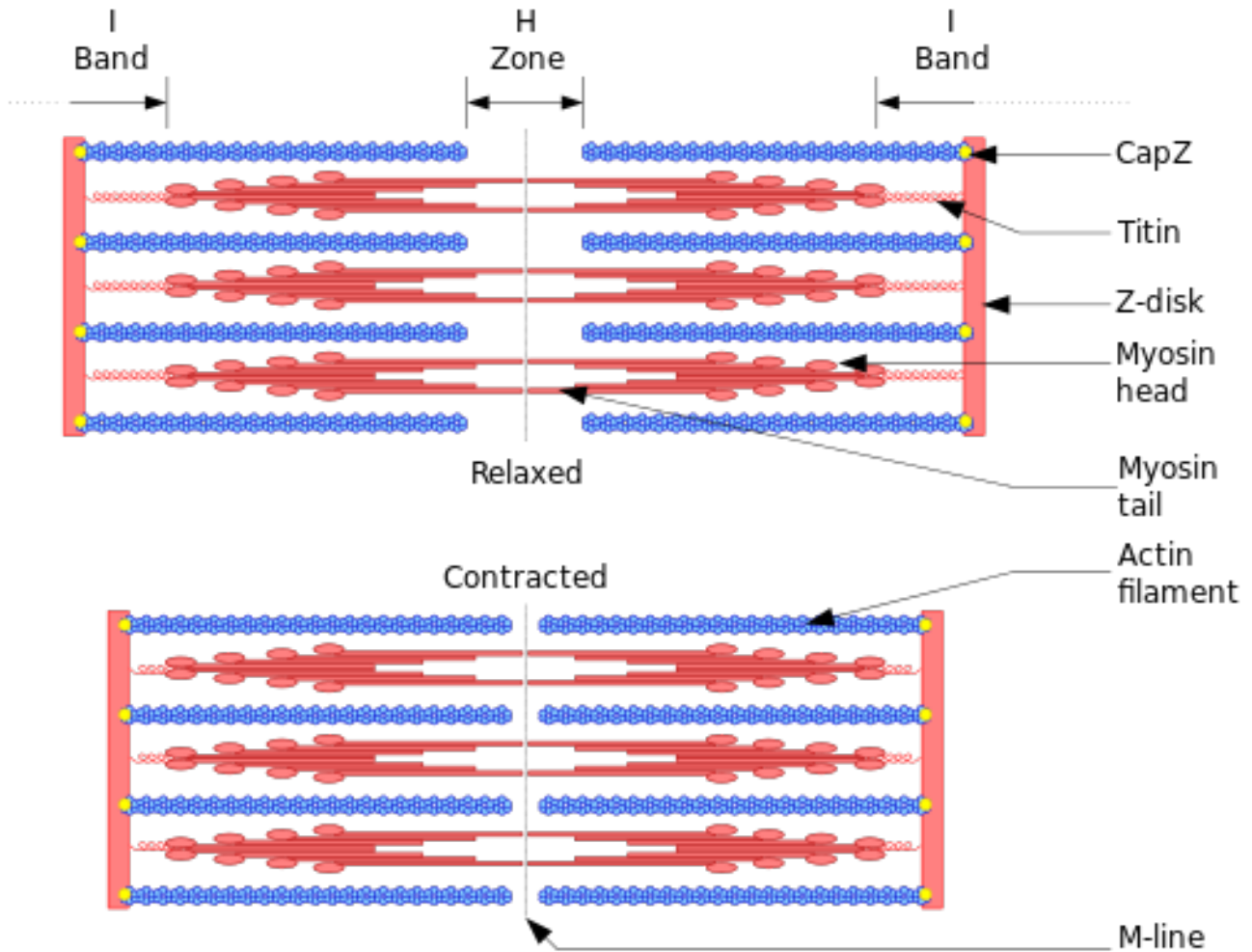


FIGURE 1.2. – Structure d'un sarcomère (<https://en.wikipedia.org/wiki/Sarcomere#/media/File:Sarcomere.svg>)

Sur cette image on peut observer la structure d'un sarcomère, lorsqu'il est relâché (en haut) ou dans un état de contraction (en bas). Occupons-nous pour l'instant du cas le plus simple : lorsqu'il est relâché.

Si vous ne deviez retenir qu'une seule formule dans ce cours ce serait celle-ci :

$$\text{Un sarcomère} = 1 \text{ bande A} + 2 \text{ demi-bandes I}$$

?

Mais c'est quoi une bande A et une bande I ?

Le "A" vient du mot "Anisotrope", c'est-à-dire qui ne laisse pas passer la lumière. Au microscope l'observation de cette région du sarcomère est plus sombre que l'observation de la bande nommée "bande I" (I pour "Isotrope", laisse passer la lumière). Cela est à lier à la nature des myofilaments qui occupent ces zones ! Rappelez-vous des qualificatifs de "myofilaments fins/épais" dont nous avons parlé, les myofilaments épais de myosine laissent naturellement moins passer la lumière, ce qui fait qu'ils sont retrouvés dans la bande A. Les myofilaments fins d'actine, quant à eux,

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

laissent mieux passer la lumière et sont retrouvés dans la bande I (mais pas seulement, également dans une partie de la bande A, comme le montre le schéma ci-dessus).

La bande A (non indiquée sur le schéma d'ailleurs) s'étend ainsi entre deux bandes I consécutives, sur le schéma ci-dessus il faudrait la situer tout le long du gros trait rouge (coupé par la zone H au centre), ce gros trait rouge n'est rien d'autre que les myofilaments épais de myosine. Actine et myosine sont alors les protéines contractiles abondantes dans le muscle. Leur organisation dans le sarcomère permet ainsi de voir des stries au microscope. En vrai on verrait ceci :

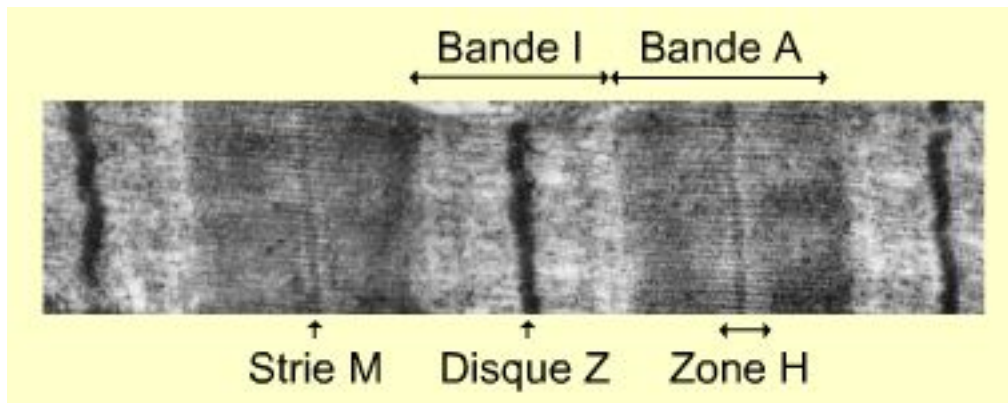


FIGURE 1.3. – Deux sarcomères observés au microscope

Vous comprenez mieux alors le qualificatif de "muscle strié", les voilà nos stries !

On observe donc une alternance de zones plus foncées et d'autres zones plus claires. La bande A est plus sombre et héberge en son centre la zone H, elle-même organisée en son centre par la ligne M (indiquée ici). De chaque côté d'une bande A on observe la bande I, plus claire, percée en son centre d'un disque Z. Et un sarcomère étant une bande A + 2 demi-bandes I alors il s'étend entre deux disques Z consécutifs. Ici nous observons donc deux sarcomères. La bande H au sein de la bande A n'est composée que de myofilaments épais (et donc la ligne M aussi, étant le centre de la bande H). Le reste de la bande A est composé à la fois de myofilaments épais et fins (myosine + actine) et la bande I n'est composée que de myofilaments fins (actine). Lorsque les deux myofilaments coexistent (donc dans la bande A, hors bande H) chaque myofilament épais est en fait entouré de 6 myofilaments fins d'actine, ce qui n'est pas visible sur ces divers schémas en 2D. En effet souvenez-vous qu'une cellule c'est du 3D, une cellule ce n'est pas un rond aplati !

Ouf ça en fait du vocabulaire et des nouvelles notions !

i

On comprend alors mieux pourquoi le muscle lisse n'est pas qualifié de strié, au microscope une telle structure n'est pas observée. Les myofilaments épais et fins existent bien mais ne sont pas organisés ainsi, mais plutôt dispersés, à l'inverse du muscle strié squelettique ou cardiaque. **Astuce : pour mieux retenir le lien entre bande A, bande H et ligne M pensez à l'ordre alphabétique (c'est mon moyen mnémotechnique). La bande A englobe le tout, ça c'est la base. Ensuite vient le H (situé avant le M dans l'alphabet) puis enfin la ligne M, comprise dans la bande H donc.**

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

On en a fini pour la structure d'un muscle. Vous savez désormais mieux comment tout cela est organisé. Nous sommes loin de notre gros bout de viande rouge du début.

Mais tout de suite voyons la structure d'un nerf !

1.3. Les nerfs non plus ne sont pas organisés n'importe comment

Vous devez me détester actuellement. Pourquoi faire l'organisation d'un nerf après tout ce que nous venons d'étudier, que dis-je, d'ingurgiter en informations ? Et après tout, pourquoi s'intéresser aux nerfs alors que notre sujet est la rigidité cadavérique, en rapport avec les muscles donc ?!

Hop hop hop, si nous vous enlevions votre cerveau seriez-vous toujours en mesure de bouger ? Ou même de faire n'importe quoi d'autre ?

Non ! Les muscles ne peuvent pas fonctionner seuls et ont besoin d'être innervés pour se contracter. Lorsque vous voulez bouger votre bras vous devez donner l'ordre de contraction à votre muscle, et comment cela se fait ? Par une information nerveuse qui transite dans des nerfs. En biologie le mécanisme qui, depuis l'information nerveuse, aboutit à la contraction musculaire, prend le joli nom de **couplage excitation-contraction**.

Ce terme est assez explicite car on comprend facilement qu'il y a un couplage, autrement dit un lien entre l'excitation (l'information nerveuse) et la contraction (la mécanique de contraction du muscle).

La bonne nouvelle c'est que nous allons laisser le mécanisme biologique du phénomène de couplage excitation-contraction pour le chapitre suivant, la mauvaise nouvelle c'est que la structure d'un nerf c'est pour tout de suite ! Oh ne râlez pas, pour vous rassurer et comme promis cela va aller beaucoup plus vite car ça ressemble fortement à celle d'un muscle !

1.3.1. La structure est semblable à celle du muscle : épinèvre, périnèvre et endonèvre

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

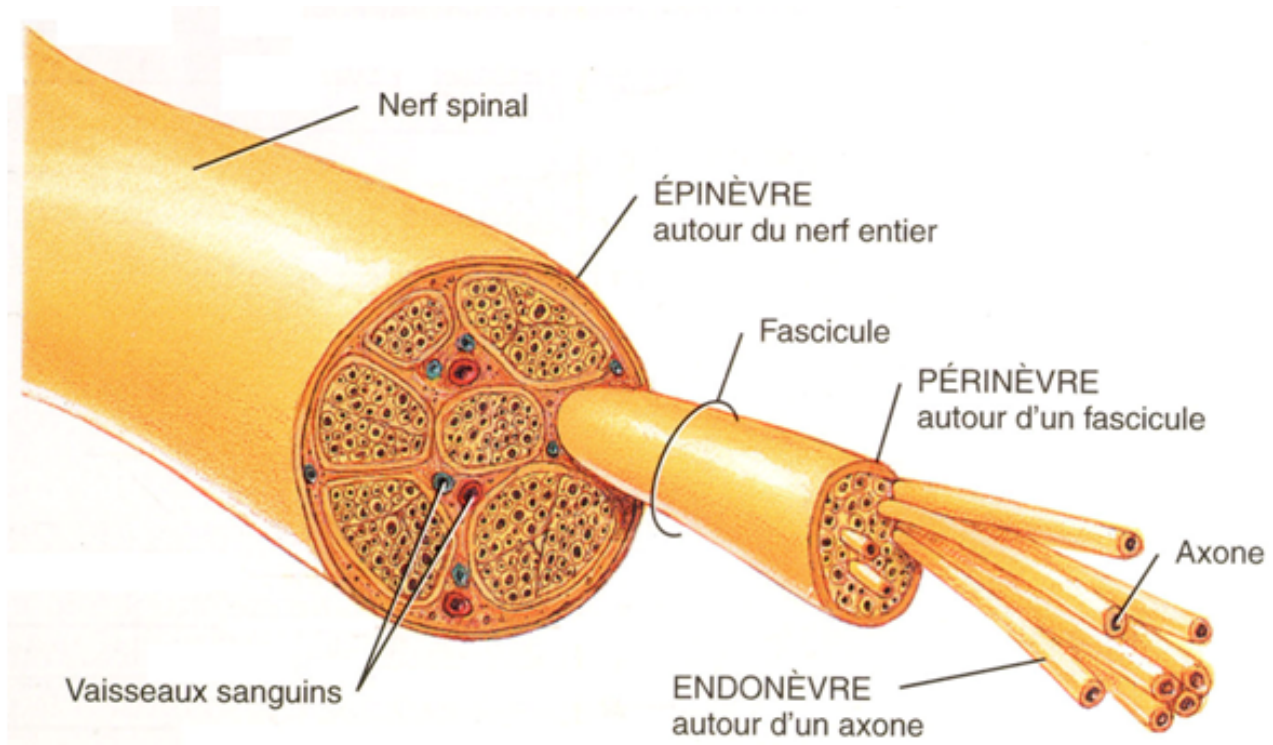


FIGURE 1.4. – Structure d'un nerf (<https://slideplayer.fr/slide/5570014/>)

Commençons comme pour le muscle du plus grand au plus petit. On étudie ici un nerf spinal, c'est-à-dire un nerf issu de la moelle épinière (à ne pas confondre avec la moelle osseuse rouge des os).

On retrouve notre épinièvre qui entoure le nerf entier, puis nos fascicules entourés chacun par le périnièvre. Au sein d'un fascicule on retrouve plusieurs fibres nerveuses qui sont en fait des cellules nerveuses (= neurones). Dans un fascicule ces neurones sont séparés par l'endonèvre.

En fait nous venons de vous mentir (légèrement). Pour simplifier j'ai parlé de cellule nerveuse dans un fascicule, nous devrions plutôt dire "une partie d'une cellule nerveuse" ou "une partie d'un neurone". Ce qu'on observe ce sont en fait des axones, comme indiqué sur le schéma. Un neurone c'est quoi ? Grosso-modo ce sont des dendrites, un corps cellulaire et un long axone, cela justifie encore une fois le qualificatif de "fibre nerveuse" pour désigner un "neurone" ou encore "cellule nerveuse". Pour mieux comprendre voici un neurone :

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

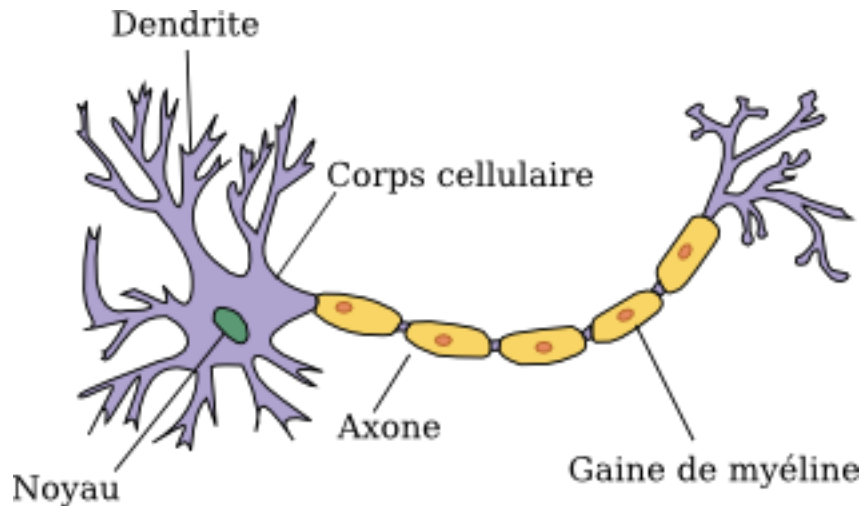


FIGURE 1.5. – Un neurone (<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209/>)

Ce qu'on voit dans un nerf n'est alors qu'une partie du neurone entier, son prolongement qu'est l'axone, ce prolongement se finit par des petites ramifications qu'on peut appeler arborisation terminale.



Mais alors où se situe le corps cellulaire ?

C'est une bonne question et une preuve que vous avez suivi !

En réalité les corps cellulaires ne sont pas dans les nerfs, ils sont situés dans ce qu'on appelle **le système nerveux central qui comprend la moelle épinière et l'encéphale (= cerveau + cervelet + tronc cérébral)**.

C'est dans ce corps cellulaire qu'on retrouve la plupart des organites et donc le noyau de la cellule. Ce corps cellulaire se termine par des ramifications portant le nom de dendrites. Elles reçoivent potentiellement le signal de plusieurs autres neurones, via des synapses (zones connectant deux neurones ensemble pour la transmission de l'information nerveuse). Sur le schéma ci-dessus on voit également une gaine de myéline, c'est en fait une structure formée par l'enroulement de cellules spécialisées ayant pour fonction la production de cette gaine autour des axones de certains neurones, c'est pour ça qu'on y voit représentés des noyaux en orange. Dans le système nerveux central ces cellules sont appelées oligodendrocytes et dans le système nerveux périphérique (= nerfs) ces cellules sont appelées cellules de Schwann (ou neurolemmocytes). Si vous avez bien suivi nous sommes ici dans le système nerveux périphérique car nous étudions un nerf. La gaine de myéline s'interrompt au niveau de noeuds de Ranvier (non légendés ici).



Certains axones ne sont pas myélinisés, ils sont dits amyélinisés. La gaine de myéline est donc facultative et permet en fait une propagation plus rapide du message nerveux. En général la vitesse du signal nerveux est à mettre en relation avec le calibre de la fibre nerveuse et avec son degré de myélinisation : plus la fibre est grosse plus le message nerveux sera rapide. Certaines maladies affectant le degré de myélinisation des axones perturbent la physiologie, citons la sclérose en plaques.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Pour revenir à notre endonèvre, il sépare donc plusieurs axones, myélinisés ici. Un nerf est donc composé d'un ensemble d'axones, dans chacun de ces axones transite l'information nerveuse, qui ira donner l'ordre à notre muscle de se contracter.

C'est la fin !

Pour ce chapitre néanmoins. Car dans le chapitre suivant nous ferons le lien entre nerf et muscle, et nous verrons comment se passe la contraction physiologique, c'est-à-dire la contraction chez un individu sain (et donc pas mort).

Cela nous permettra d'acquérir les bases pour expliquer ce qu'il se passe au niveau du muscle après la mort, et donc expliquer le phénomène de rigidité cadavérique.

1.4. Ce qu'il faut retenir de ce chapitre

On en a vu des choses, et comme nous sommes gentils voici un résumé de ce qui nous semble le plus important que vous reteniez.

i

L'essentiel : il existe 3 grands types de muscles. Parmi eux le muscle strié squelettique, à contraction volontaire, permet le mouvement. En se contractant il tire sur le tendon qui lui-même tire sur l'os et déplace ainsi des pièces osseuses du squelette. Le muscle squelettique est organisé en épimysium, péri-mysium, endomysium. L'endomysium comporte plusieurs cellules musculaires, elles-mêmes comportant plusieurs myofibrilles et sarcomères. Le nerf est organisé en épinèvre, périnèvre, endonèvre. L'endonèvre comporte plusieurs axones pouvant être myélinisés. Au sein du nerf chaque axone conduit l'information nerveuse transitant depuis le système nerveux central vers le muscle, lui donnant l'ordre de se contracter.

2. Les bases de la conduction nerveuse et de la contraction musculaire

Attaquons sans plus attendre, si vous le voulez bien, ce deuxième chapitre.

Nous progressons doucement vers notre but : comprendre la rigidité cadavérique.

À la fin de ce chapitre vous serez en mesure de :

- Comprendre la relation anatomique liant un nerf et son muscle (notion de jonction neuromusculaire) ;
- Comprendre ce qu'il se passe dans le nerf et décrire la nature de l'information nerveuse (notion de potentiel d'action) ;
- Comprendre ce qu'il se passe dans le muscle lorsqu'il se contracte suite à son activation par le nerf (notion de contraction).

L'assimilation du chapitre précédent est un pré-requis indispensable.

2.1. Le nerf donne l'ordre au muscle de se contracter

Rappelez-vous qu'un nerf est un ensemble ordonné d'axones. Et de l'autre côté nous avons le muscle, ensemble ordonné de cellules musculaires. Chaque axone peut aller se connecter à une ou plusieurs cellules musculaires par l'intermédiaire d'une synapse particulière (contact entre un axone et la cellule musculaire) appelée **jonction neuromusculaire**. Mais chaque cellule musculaire ne reçoit qu'un seul axone.

Nous venons également de définir la notion d'**unité motrice**. Une unité motrice est constituée d'un motoneurone (= neurone moteur, donc avec son axone ensuite) et de toutes les fibres musculaires que celui-ci innerve (donc une seule fibre ou plusieurs sur la base de la définition ci-dessus).

Par extension on définit la notion de **myotome**. Un myotome est constitué de l'ensemble des motoneurones d'un nerf spinal et de toutes les fibres musculaires qu'ils innervent.

La différence entre ces deux définitions tient donc au nombre de motoneurones considérés.

i

Ces neurones sont appelés motoneurones (ou neurones moteurs) car ils véhiculent une information motrice, en direction des muscles effecteurs (ici le muscle strié squelettique pour notre sujet d'étude). À l'inverse les neurones sensitifs partent des organes des sens ou de la peau pour véhiculer une information de sensation vers le système nerveux central.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Il y a donc connexion macroscopique entre un nerf et son muscle. Et qui dit connexion macroscopique dit connexion microscopique, et c'est encore ce qui va nous intéresser en fait.

Grosso-modo si nous voulons bouger notre bras nous n'avons qu'à penser à le faire. Mais en vrai l'information part du cortex cérébral, descend vers la moelle épinière et transite par un nerf spinal pour atteindre le muscle cible, ici celui du bras. L'information nerveuse quitte la moelle épinière à différents niveaux, assez haut pour se diriger vers le bras, plus bas pour un muscle de la jambe par exemple.

i

Cela explique que des lésions à la moelle épinière peuvent rendre un sujet paraplégique ou tétraplégique. En fonction de la localisation de la lésion les deux membres inférieurs uniquement seront touchés ou bien les quatre membres. Si la lésion est assez basse le message nerveux pourra circuler dans le haut de la moelle épinière et atteindre les bras mais pas les jambes car il sera interrompu avant. Si la lésion est assez haute, le message nerveux sera interrompu tôt dans son parcours et ne pourra ni atteindre les membres supérieurs ni les membres inférieurs. Il peut y avoir perte de motricité et/ou de sensation en fonction de l'étendue des lésions.

Ainsi si un nerf se connecte à son muscle il est essentiel de comprendre qu'au niveau microscopique c'est aussi un axone de motoneurone qui se connecte à une ou plusieurs fibres musculaires du muscle cible. L'ensemble des axones du nerf innerve ainsi l'ensemble des fibres musculaires du muscle et permet la contraction simultanée des fibres musculaires dans le muscle. Il en résulte que la "contraction microscopique" de l'ensemble des fibres musculaires du muscle se traduit par une "contraction macroscopique" du muscle, visible à l'oeil nu.

Il existe deux types de contraction pour un muscle : une contraction qui réduit la longueur du muscle et produit le mouvement, elle est appelée **contraction phasique isotonique (isotonique car même tonus mais la longueur du muscle change)** et une contraction qui ne réduit pas (ou peu) la longueur du muscle et ne produit pas de mouvement, elle est appelée **contraction tonique isométrique (isométrique car même longueur mais le tonus du muscle change)**.

2.2. L'information nerveuse dans le nerf transite vers le muscle

Depuis tout à l'heure nous parlons d'"information nerveuse", "message nerveux" mais qu'est-ce que c'est concrètement ?

Dans de nombreuses vidéos on représente cela par une sorte d'étincelle bleue qui se propage le long d'un nerf, activant comme par magie le muscle. Cela n'est pas la représentation de la réalité mais permet de rendre compte de la nature du message qui est donc **électrique**.

Ce n'est rien d'autre que de l'électricité qui circule dans les nerfs et permet la contraction des muscles.

Ce que nous vous proposons de faire c'est de repartir de notre cortex cérébral dans le cerveau et aller jusqu'à la jonction neuromusculaire, puis de décrire comment naît ce message nerveux et surtout ce que c'est concrètement.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

2.2.1. Du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière : la voie cortico-spinale

Nous vous voyons faire les grands yeux face à ce gros mot qu'est cortico-spinale.

Mais ne vous inquiétez pas, c'est en fait simple : "cortico" se réfère au cortex cérébral et "spinale" à la moelle épinière, ce terme indique le sens du trajet du message nerveux, il part du cerveau pour aller jusqu'à la moelle épinière.

C'est la voie des "mouvements volontaires". Vous avez sans doute entendu cette phrase plusieurs fois : "l'hémisphère gauche contrôle la partie droite du corps et l'hémisphère droit contrôle la partie gauche du corps", c'est vrai. Les neurones situés dans l'hémisphère gauche, au niveau du cortex cérébral, descendent jusqu'à la moelle épinière mais se retrouvent sur le côté droit de la moelle épinière, et iront donc innervé les muscles du bras droit ou de la jambe droite par exemple. Cela est dû à une particularité anatomique au niveau du bulbe rachidien du tronc cérébral (sous le cerveau et au-dessus de la moelle épinière), à ce niveau les axones issus des corps cellulaires des neurones du cortex cérébral se croisent et se dirigent vers l'autre partie du corps, dite **controlatérale** : ce croisement est appelé **décussation**.

2.2.2. La nature du message électrique : des ions

Dans l'axone des neurones corticaux (pour rappel ceux qui vont jusqu'à la moelle épinière) le message nerveux est en fait nommé **potentiel d'action**.

Et c'est là que ça devient intéressant et que ça va un peu se corser, accrochez-vous car c'est crucial pour comprendre la suite.

Les scientifiques ont observé que deux ions principaux sont impliqués dans la genèse du potentiel d'action. Les ions sont des atomes ayant gagné ou perdu un ou plusieurs électron(s) et sont donc des espèces chargées négativement ou positivement respectivement.

Toute cellule vivante possède une membrane plasmique et il y a une différence de charges de part et d'autre de celle-ci (appelée différence de potentiel). En plaçant une microélectrode d'enregistrement d'une part dans le milieu intracellulaire et d'autre part dans le milieu extracellulaire on observe, pour un neurone, la valeur de **-60mV**. Cela signifie que l'intérieur de la cellule est chargé négativement par rapport à l'extérieur de la cellule, au proche de la membrane plasmique. C'est ce qui est observé pour un neurone au repos. Même si vous ne comprenez pas ce que signifie "au repos" actuellement, vous le saurez dans quelques lignes.

L'intérieur d'une cellule possède plus de potassium que l'extérieur mais moins de sodium que l'extérieur. Cela peut vous sembler être un détail inutile mais c'est très très important pour comprendre la suite ! Notez-le bien quelque part !

Et sans surprise vous comprenez que les deux ions impliqués dans le **potentiel d'action dont nous parlions sont en réalité le potassium K^+ et le sodium Na^+** . Il s'agit alors en fait de cations car chargés positivement.

Le potentiel d'action comporte toujours 3 phases bien identifiées : (1) **une phase dite de dépolarisation** où la valeur du potentiel de membrane devient plus grande que -60mV (ce n'est donc plus le repos), par exemple on passera à -30mV, (2) **une phase dite de repolarisation** où la valeur du potentiel de membrane revient à sa valeur initiale (-60mV) et enfin (3) **une**

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

phase dite d'hyperpolarisation dans laquelle la valeur du potentiel de membrane "descend plus bas" que sa valeur initiale (-80mV par exemple).

Les tracés d'électrophysiologie typiques d'un potentiel d'action, pour un neurone, sont donc de la forme suivante :

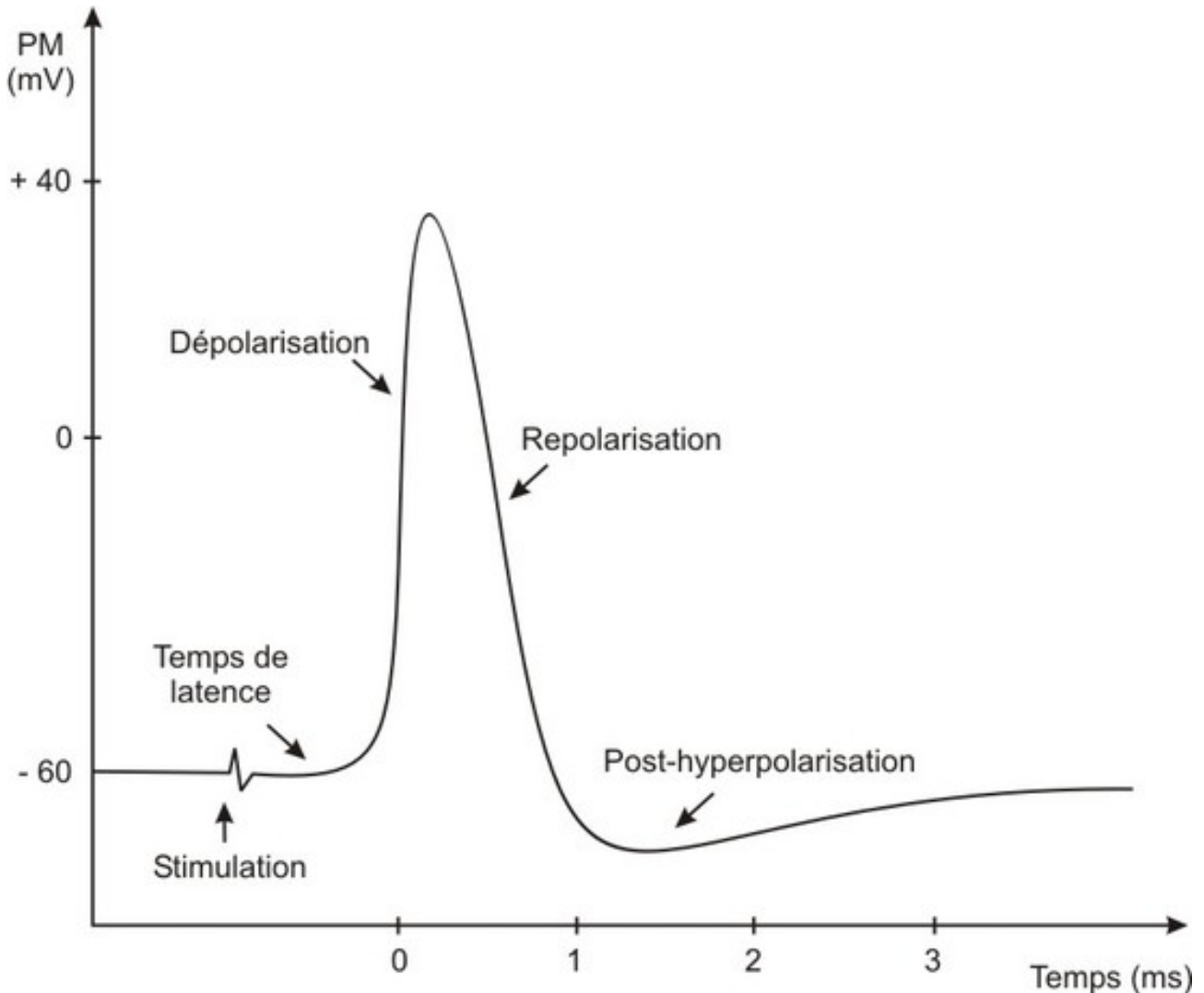


FIGURE 2.1. – Tracé typique d'un potentiel d'action avec ses 3 phases ([http ://passport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/03%205%20Potentiel%20d%27action.html](http://passport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/03%205%20Potentiel%20d%27action.html))

Vous voyez qu'en réalité la valeur du potentiel membranaire du neurone devient même positive lors de la phase de dépolarisation, allant jusque +30mV. C'est le cas in-vivo et ce qu'il se passe en vrai. **L'amplitude d'un potentiel d'action est donc de +90mV** (passage de -60mV à +30mV). On considère parfois qu'elle est de +100mV si on prend pour potentiel de repos -70mV au lieu de -60mV.

?

Mais quel ion intervient à quel moment dans le potentiel d'action ?

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Bonne question. Il faut maintenant savoir qu'est-ce qui est responsable de ce passage de -60mV à $+30\text{mV}$ et donc de cette dépolarisation. Elle ne va pas survenir par magie n'est-ce pas ?

Si cette valeur devient plus positive c'est donc que soit des charges négatives sont sorties de la cellule soit que des charges positives sont entrées dans la cellule ou une combinaison des deux. Il ne peut pas s'agir d'une sortie de charges négatives car nous ne vous avons parlé que de cations jusqu'ici et nous vous avons dit que seuls deux cations intervenaient dans le potentiel d'action : le sodium et le potassium.

Ce n'est donc pas non plus une combinaison des deux, c'est donc forcément une entrée de charges positives et donc de cations qui dépolarise notre membrane.

Mais s'agit-il d'une entrée de potassium ou de sodium ?

Ahahah ! Vous ne savez pas hein ?

Pour le savoir nous vous proposons une expérience historique, on va un peu faire travailler nos méninges !

2.2.3. Le voltage-clamp : une technique d'électrophysiologie merveilleuse

Des scientifiques ont étudié le potentiel d'action et ont, comme nous, voulu savoir quel ion intervenait à quel moment lors de la création du potentiel d'action. Pour cela ils ont travaillé sur l'axone géant de Calmar, avec l'ancien matériel il était plus facile de travailler sur du gros volume.

Ici une technique d'électrophysiologie va nous servir, il s'agit du voltage-clamp ou voltage imposé. Cette technique va nous permettre d'imposer la valeur du potentiel de membrane que nous voulons à notre cellule. Par exemple au lieu de -60mV on va pouvoir mettre 0mV .

?

Mais pourquoi faire cela ? À quoi ça sert ? Quel rapport avec ce qu'on veut faire ???

Pas d'inquiétudes ! Vous allez vite le savoir. En fait les ions ne rentrent ou ne sortent pas comme ça des cellules. Une membrane plasmique c'est quoi ? Ce sont des lipides essentiellement, et ils ne laissent pas passer les espèces chargées comme les ions. Donc pour que nos ions sortent ou entrent des cellules ils doivent passer dans des espèces de tunnel les isolant du reste de la membrane plasmique, ces tunnels prennent l'ion depuis l'intérieur de la cellule et le jette vers l'extérieur de la cellule ou l'inverse. Ces tunnels sont en fait des protéines, comme ils traversent toute la membrane plasmique ils sont dits trans-membranaires, ce sont donc des **protéines transmembranaires**. Elles sont plus connues sous le nom de **canaux ioniques** et en fonction de l'ion qu'ils laissent passer ils portent un nom spécifique : **canaux potassique pour le potassium, canaux sodique pour le sodium...**

Ces canaux sont aussi appelés en fonction du mode de leur ouverture, ils peuvent donc être fermés (l'ion ne passe pas) ou ouvert (l'ion passe). **Si c'est la valeur du potentiel de membrane qui conditionne leur ouverture alors ils seront dits canaux voltage-dépendant, car ils dépendront de la valeur du potentiel de membrane (du voltage).**

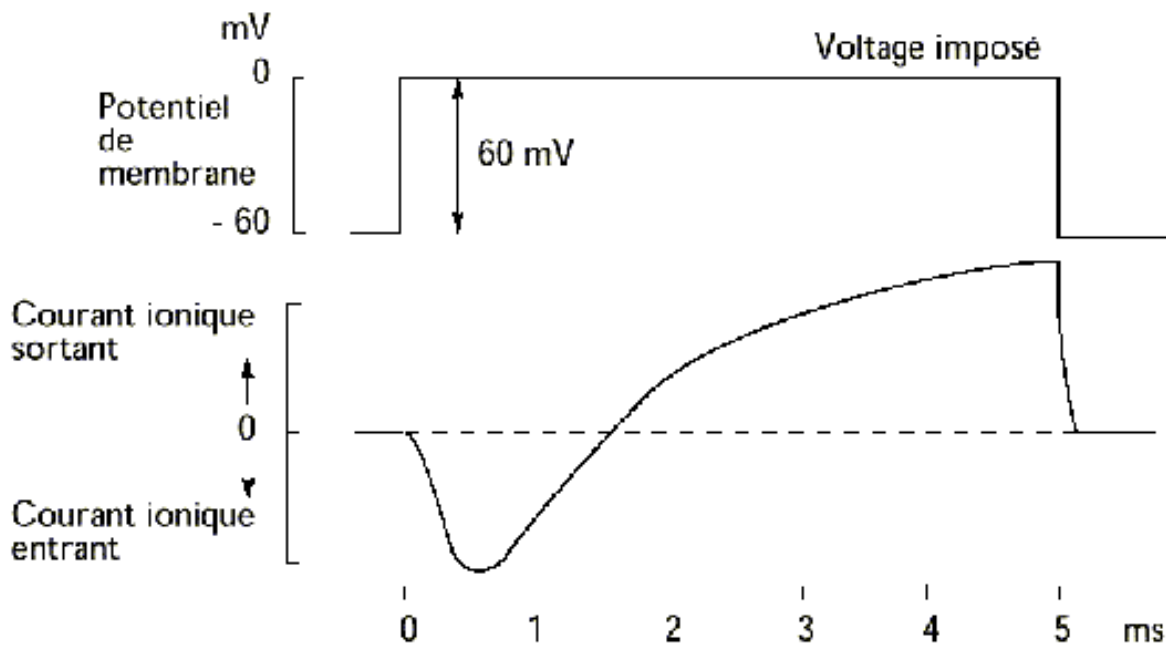
II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Alors pourquoi vouloir imposer 0mV à la place de -60mV ? Parce que les canaux que nous étudions (potassique et sodique) ne sont pas ouverts à -60mV, il faut donc dépolariser la membrane pour les ouvrir. Ils sont alors voltage-dépendants selon la définition posée.

Et pourquoi les ouvrir donc ? Car on veut savoir qui du potassium ou du sodium participe à la dépolarisation de la membrane, rappelez-vous !

Mais cela va devenir plus évident pour vous avec notre expérience.

Document A



Variations de courant ionique traversant la membrane d'un axone géant de Calmar lorsqu'on élève le potentiel de repos de -60 mV (voltage imposé = 0).
En haut : voltage imposé ; en bas : variations de courant membranaire.

FIGURE 2.2. – Expérience 1

Dans cette première expérience on impose 0mV comme potentiel de membrane (au lieu des -60mV au repos). Ce qui est nouveau pour vous c'est la figure du bas qui montre l'enregistrement des courants au niveau de la cellule lorsque l'on est à 0mV.

Première chose : lorsque des ions entrent ou sortent du neurone via leurs canaux ioniques cela génère un mouvement d'ions (normal jusque là), **ce mouvement d'ions est à l'origine d'un courant.**

Comme ce courant fait intervenir un mouvement d'ions il est qualifié de courant ionique tout simplement.

Mais pourquoi sortant ou entrant ? C'est en rapport avec le fait que l'ion sort ou entre dans la cellule. Par convention un courant entrant est négatif (tracé orienté vers le bas, sous 0, comme ici) et un courant sortant est positif (tracé orienté vers le haut).

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?



C'est l'inverse pour les anions ! Prenons le cas du chlorure Cl^- . Si Cl^- entre dans le neurone alors on parlera bien de courant entrant mais ce dernier sera positif. Si Cl^- sort du neurone le courant sera sortant mais sera négatif. **Moyen mnémotechnique** : la dépolarisation est une entrée de charges positives, donc si courant entrant = négatif il faut lier ceci au fait que négatif = apport de charges + dans la cellule.

Ainsi pour un anion l'apport de charges + dans la cellule revient en fait à sortir des charges - de la cellule et donc à sortir l'anion de la cellule, donc dans ce cas négatif = courant sortant.

On peut tirer une chose de cette première expérience : on voit que quand on est à 0mV il y a successivement un courant entrant négatif et un courant sortant positif. Comme il s'agit de cations il y a alors successivement entrée et sortie de cations. Sans nous mouiller on peut d'ores et déjà dire que c'est la sortie de cations qui est responsable de la repolarisation dont nous parlons, puisqu'on rabaisse la valeur du potentiel de membrane quand on est à +30mV.

Mais alors qui intervient pour la dépolarisation ? Une entrée de sodium ou de potassium ? Et pour la repolarisation ? Une sortie de sodium ou de potassium ? Ce n'est toujours pas résolu ça !

Pour le savoir on va faire deux autres expériences, avec du poison ! Oui oui, vous avez bien lu, du poison !

Document B

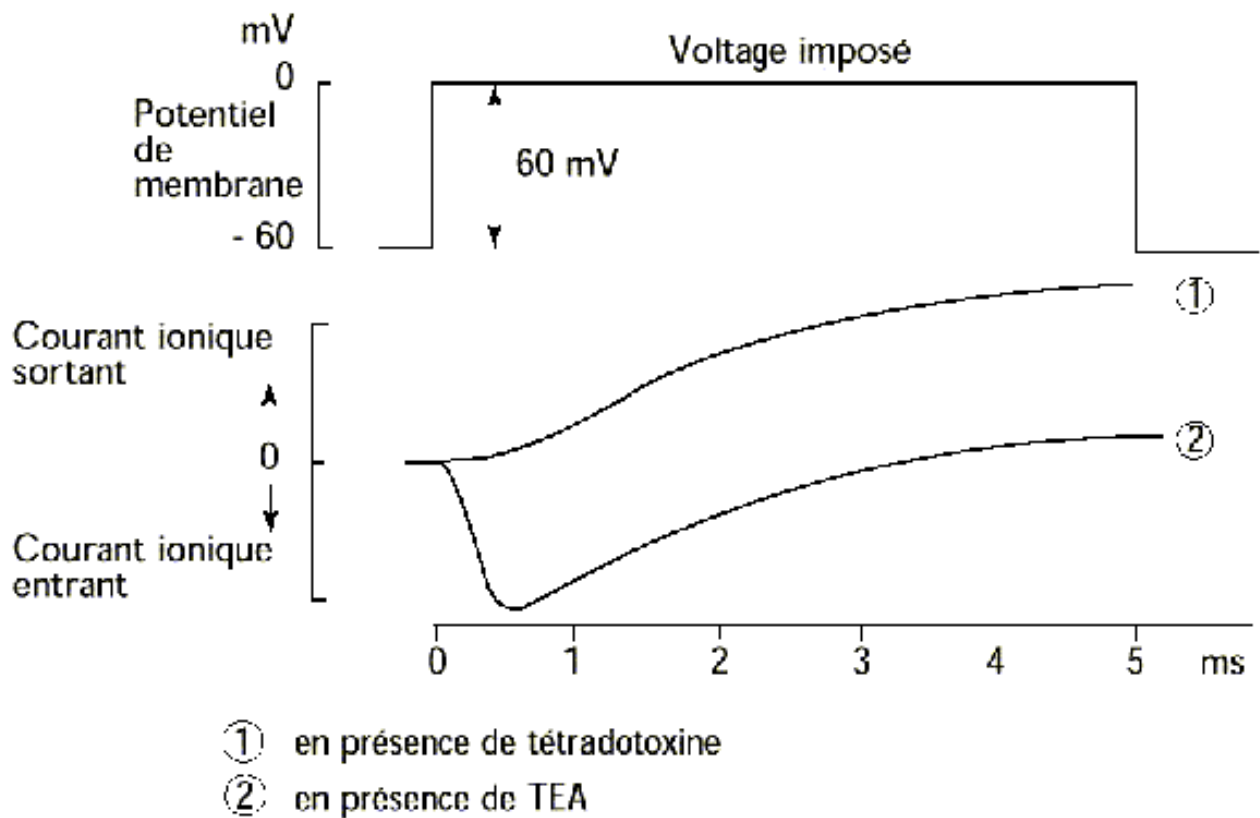


FIGURE 2.3. – Expériences 2 et 3

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Dans l'expérience 2 on obtient la courbe numérotée 1. En fait les scientifiques ont utilisé un poison extrait d'un certain poisson (ça rime en plus, matez-moi ça) appelé Tétrodon. Il y a déjà eu ainsi des cas d'empoisonnements au Japon car le poisson était mal préparé, il restait un peu de la toxine. Si un jour vous mangez des sushis faites donc très attention.

Ce poison porte le doux nom de tétrotoxine (mal orthographié d'ailleurs sur le document).

Sa particularité est d'inhiber les canaux sodiques voltage-dépendant. Ainsi lorsque les scientifiques ont appliqué ce poison au neurone et à 0mV, ils ont obtenu le tracé de la courbe 1.

Ils ont ensuite utilisé un deuxième poison (ça y va fort dis donc avec les poisons hein) qui s'appelle le tétra-éthyl-ammonium, abrégé TEA. Le TEA bloque les canaux potassiques voltage-dépendant. De manière identique les scientifiques ont appliqué ce poison au neurone et à 0mV, ils ont obtenu le tracé de la courbe 2.

Ce qu'on remarque c'est qu'en présence de tétrotoxine il y a perte du courant entrant négatif au début mais conservation du courant sortant positif à la fin (on reste au-dessus de 0). Comme le tétrotoxine inhibe les canaux sodiques voltage-dépendant on peut faire l'hypothèse que l'entrée de cations est en fait une entrée de sodium, qui est donc responsable de la dépolarisation.

En présence de TEA c'est l'inverse, il y a conversation du courant entrant négatif au début mais perte du courant sortant positif à la fin (on reste sous 0). Comme le TEA inhibe les canaux potassiques voltage-dépendant on peut faire l'hypothèse que la sortie de cations est en fait une sortie de potassium, qui est donc responsable de la repolarisation et hyperpolarisation.

L'équation est donc résolue mais j'espère que vous avez compris le principe de ces expériences et la beauté du raisonnement (v'la l'autre avec ses grands mots) car apprendre pour apprendre de façon bête et méchante ce n'est pas la meilleure solution en biologie.

On en est donc là : **dépolarisation = entrée de sodium, repolarisation et hyperpolarisation = sortie de potassium.**

2.2.4. Le message électrique progresse dans l'axone sous forme d'un potentiel d'action

Et donc dans tout cela, quel rapport avec la rigidité cadavérique déjà ? Ah oui nous vous expliquions comment le message nerveux arrivait au muscle pour le contracter, en temps normal déjà (de notre vivant).

Le message nerveux se propage donc sous la forme d'un potentiel d'action, le long de l'axone d'un neurone du cortex cérébral, pour arriver jusqu'à la moelle épinière.

Dans cet axone il y a donc propagation du potentiel d'action, de proche en proche, sur une assez longue distance quand même mais rapidement, vous n'attendez pas 10 secondes pour pouvoir bouger votre bras, c'est quasi-instantané !

Il y a donc mouvement d'ions dans cet axone, et de proche en proche le schéma suivant se répète : entrée de sodium, sortie de potassium, entrée de sodium, sortie de potassium etc.

Mais si vous avez bien suivi il y a quand même un gros problème dans tout cela... Vous ne voyez pas ? Non toujours pas ?

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Nous vous avons dit que le canaux sodique, étant voltage-dépendant, n'est pas ouvert à -60mV , potentiel de repos du neurone cortical. Mais alors qu'est-ce qui l'ouvre ? Parce qu'il faut bien une première entrée de sodium avant que le message se propage de proche en proche, tout a un début...

Dans la technique de voltage-clamp les scientifiques se sont placés à 0mV pour ouvrir les canaux sodiques et potassiques. Mais in-vivo, dans notre corps, quel est l'élément déclencheur qui ouvre le premier canal sodique voltage-dépendant ?

En fait rappelez-vous des dendrites. Elles reçoivent des informations de nombreux autres neurones et font synapse avec eux, l'information électrique du neurone précédent est transformé en une information chimique dans cette synapse et des récepteurs des dendrites du neurone suivant captent ces molécules chimiques, il y a alors formation du message électrique dans le neurone suivant. C'est le principe ! Notre neurone du cortex cérébral, il a son corps cellulaire avec ses dendrites dans le cortex cérébral, il reçoit des informations d'autres neurones en permanence, et quand vous décidez de bouger vous activez des neurones qui iront communiquer avec ce neurone cortical, ce dernier sera donc activé et au niveau du corps cellulaire des canaux ioniques sont aussi présents, permettant de ne plus être à -60mV mais à -40mV par exemple, au niveau de notre premier canal sodique voltage-dépendant du début de notre axone ! La boucle est bouclée, étant à -40mV au niveau du début de l'axone, cela est largement suffisant pour ouvrir notre premier canal sodique voltage-dépendant. Néanmoins notez que celui-ci s'ouvre bien avant, vers -50mV (même ordre de grandeur pour les canaux potassiques voltage-dépendant, vers -30mV).



Au niveau des dendrites il ne s'agit pas d'un potentiel d'action mais d'un potentiel post-synaptique (abrégé PPS). Selon que celui-ci inhibe le neurone post-synaptique ou l'active, on distingue respectivement le potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) : souvent entrée de Cl^- dans le neurone post-synaptique et le potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) : entrée de Na^+ dans le neurone post-synaptique par exemple.

Finalement le neurone post-synaptique recevra des informations de plusieurs autres neurones pré-synaptiques et fera la somme des potentiels post-synaptiques engendrés chez lui. Si un neurone pré-synaptique déclenche un PPSI de 5mV par exemple et que le potentiel de repos du neurone post-synaptique est de -65mV alors le nouveau potentiel sera de -70mV , l'éloignant encore plus du seuil d'activation du canal sodique voltage-dépendant de l'axone. Au contraire si un neurone pré-synaptique déclenche un PPSE de 15mV cela portera le nouveau potentiel d'action du neurone post-synaptique à -50mV , atteignant le seuil d'activation du canal sodique voltage-dépendant, assez pour déclencher le potentiel d'action. Maintenant si deux neurones communiquent dont l'un déclenche un PPSI de 5mV et l'autre un PPSE de 15mV alors le neurone post-synaptique fait la somme et le potentiel membranaire résultant sera ici de -55mV , pas assez pour déclencher le potentiel d'action. Le raisonnement est le même pour 3 neurones, 4, 5, 10 000, 1 million...

Ainsi les canaux ioniques des dendrites du neurone post-synaptique ne sont pas voltage-dépendants puisque leur mode d'ouverture est conditionné par la réception de molécules chimiques dans la synapse, ils sont appelés des **récepteurs-canaux** puisque faisant office à la fois de canaux ioniques et récepteurs des molécules chimiques présentes dans la synapse.

Finalement le potentiel d'action naît au début de l'axone, dans une zone appelée **zone gâchette** et se propage de proche en proche jusqu'à l'arborisation terminale de l'axone.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Sa propagation est accélérée par la présence d'une gaine de myéline. À la fin de chaque potentiel d'action on aura alors plus de sodium à l'intérieur de la cellule qu'au début et plus de potassium à l'extérieur de la cellule qu'au début. Cela n'est pas souhaitable car rappelez-vous que nous vous avons bien précisé, au début de ce chapitre, qu'il y a toujours plus de potassium dans la cellule qu'à l'extérieur et plus de sodium à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur. Si on laisse faire, au fur et à mesure des potentiels d'action, on va se retrouver avec une égalisation des concentrations de part et d'autre de la cellule. Et si on a ça bah c'est la mort ! C'est un peu précoce et embêtant car nous n'avons pas prévu d'introduire la rigidité cadavérique pour tout de suite.

La vie c'est donc le déséquilibre ionique. C'est pour cela qu'un autre acteur intervient peu après chaque potentiel d'action (et même au repos vous allez voir pourquoi). Il s'agit de la **pompe Na⁺/K⁺ ATPase**.



Oulala mais c'est quoi ce nom horrible ? La pompe quoi ?

Il en jette ce nom hein ?

Tout d'abord un peu de vocabulaire. "Pompe" renvoie à l'idée de "pomper, diriger quelque chose contre, forcer, utiliser de l'énergie", contrairement à "canaux ioniques" où vous devez retenir que cela se fait en douce, dans la joie et la bonne humeur, sans forcer. Où voulons-nous en venir ? Le sens de mouvement d'un ion se fait spontanément de l'endroit où il est le plus concentré vers l'endroit où il est le moins concentré. Une image pour retenir cela est que si nous battons à 10 contre 1 nous sommes sûrs de gagner (enfin normalement). Donc cela va se faire comme sur des roulettes, nous n'allons pas avoir à nous fatiguer pour gagner. C'est pareil pour les ions ! Il y a plus de potassium à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur, or nous avons vu que le potassium sortait de la cellule au cours du potentiel d'action, donc il passe de l'endroit où il est le plus concentré vers l'endroit où il est le moins concentré, cela ne pose aucun problème, ce transport se fait sans énergie, il est appelé un **transport passif** (passif car n'utilise pas d'énergie). On classe les transports passifs en deux catégories : la **diffusion simple** (passage directement à travers la membrane) et la **diffusion facilitée** (emprunte une protéine transmembranaire, comme nos canaux ioniques), c'est donc un transport passif par diffusion facilitée ici.

Idem pour le sodium, il entre dans la cellule au cours du potentiel d'action, donc passe de l'endroit où il est le plus concentré vers l'endroit où il est le moins concentré, c'est toujours du transport passif sans utilisation d'énergie.

Là où les choses se compliquent c'est pour réinjecter du potassium à l'intérieur de la cellule après un potentiel d'action et rejeter du sodium vers l'extérieur de la cellule, sinon il y aurait équilibre des concentrations et on ne veut surtout pas de ça nous vous avons dit !

Dans ce cas le potassium passerait du milieu où il est le moins concentré vers le milieu où il est le plus concentré, pareil pour le sodium, **PROBLÈME!**

C'est là toute l'utilité de notre pompe, en utilisant de l'énergie qui vient d'une molécule dont vous avez déjà peut-être entendu parlé, elle va pouvoir assurer ce transport "contre-nature", on dit que les ions seront transportés **contre leur gradient de concentration**. Avec les canaux ioniques ils étaient transportés **selon leur gradient de concentration**.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

La pompe Na^+/K^+ ATPase est alors une forme de **transport actif**, elle utilise l'énergie d'une molécule appelée l'ATP pour assurer ce transport. Elle transporte 3 ions sodium vers l'extérieur de la cellule contre seulement 2 ions potassium vers l'intérieur de la cellule, cette inégalité des charges positives transportées est à l'origine de la création d'un petit courant par la pompe, mais il est négligeable dans le fait que l'intérieur des cellules soit chargé négativement au proche de la membrane, cela est surtout dû à la présence de "canaux de fuite" et d'anions organiques dans la cellule.

Un canal de fuite est un canal ionique toujours ouvert (et donc ça fuite), au repos le canal de fuite au potassium est plus ouvert que celui du sodium, cela explique en partie aussi les -60mV .

Ainsi grâce à l'action de la pompe, on aura toujours plus de potassium à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur et toujours plus de sodium à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur. Ce déséquilibre dans les concentrations en sodium et potassium permettra à son tour aux canaux ioniques, lors des potentiels d'action, de laisser sortir le potassium et entrer le sodium.



Ce n'est pas l'ensemble de l'axone qui se dépolarise au même moment mais cela se fait bien de proche en proche. Quand un potentiel d'action est passé, la membrane se repolarise immédiatement derrière.

Arrivé au bout de l'axone, la dépolarisation permet l'ouverture d'un autre type de canal voltage-dépendant, non décrit jusqu'ici encore, appelé **canal calcique voltage-dépendant**.

Comme son nom l'indique il laisse passer des ions calcium Ca^{2+} .

Il y a plus de calcium à l'extérieur des cellules qu'à l'intérieur. Sur la base de cette simple phrase vous devriez maintenant être capable de me dire dans quel sens se fera le transport de calcium. Si ce n'est pas le cas revoyez bien votre cours.

C'est vers l'intérieur de la cellule en effet. Donc la dépolarisation permettra l'entrée de calcium dans la cellule, or il s'avère que le calcium est nécessaire pour tout ce qui est phénomène de **sécrétion**.

Une fois que le calcium a fait son boulot, il ressort de la cellule activement par une pompe (car il y en a plus à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur), cette pompe est appelée **PMCA** et utilise aussi l'ATP comme source d'énergie.

À l'extrémité de l'axone il y a des vésicules contenant des **neurotransmetteurs**. Ces neurotransmetteurs sont des molécules chimiques déversées dans la synapse (c'est le phénomène de sécrétion) par exocytose (c'est-à-dire la cellule sort une substance vers la synapse). Ces neurotransmetteurs se retrouvent donc dans la synapse où ils iront se lier aux récepteurs-canaux sur les dendrites du neurone post-synaptique, générant un PPSI ou un PPSE.

La boucle est bouclée! Nous venons de parcourir tout le neurone depuis le cortex cérébral jusqu'au deuxième motoneurone de la moelle épinière. De la même façon ce motoneurone de la moelle épinière subira un PPSE, pourra activer son premier canal sodique voltage-dépendant, le potentiel d'action se propagera de proche en proche le long de son axone dans le nerf spinal cette fois-ci, et à l'extrémité de l'axone cela ouvrira un canal calcique voltage-dépendant. Il y aura exocytose des vésicules contenant un neurotransmetteur et cette fois-ci synapse avec un muscle qui est l'effecteur terminal : c'est la fameuse jonction neuromusculaire du début de chapitre.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Le neurotransmetteur en jeu entre le motoneurone et le muscle, dans la jonction neuromusculaire, est l'**acétylcholine**.

Voilà le principe de base de la conduction du message nerveux, c'était bien costaud en tout cas non ? N'hésitez pas à reprendre tout ça à tête reposée si vous n'avez pas bien compris, car la suite s'appuiera largement sur ces notions.

2.2.5. Un petit mot sur le potentiel complexe (ou potentiel global)

Encore un dernier mot sur la conduction du message nerveux dans les nerfs.

Ici nous avons vu la propagation du message nerveux à l'échelle d'un seul neurone, mais un nerf est composé de plusieurs axones de neurones. Ainsi chaque axone du nerf conduit un message nerveux sous forme de potentiels d'action, quelle que soit l'intensité de stimulation, l'amplitude du potentiel d'action est toujours identique (+90mV, voir avant). On dit que le neurone répond à la **loi du tout ou rien**, c'est-à-dire que soit la stimulation est assez forte pour provoquer un potentiel d'action (activer le premier canal sodique voltage-dépendant, voir PPSE) on parlera de **stimulation supraliminaire**, soit elle ne l'est pas et le neurone ne répondra pas du tout (en cas de PPSI par exemple). On parlera de **stimulation infraliminaire**.

Mais alors comment est codé le message nerveux ? C'est-à-dire qu'est-ce qui différencie une faible contraction musculaire d'une plus forte contraction musculaire ?

C'est en fait la **fréquence des potentiels d'action** (c'est-à-dire le nombre de potentiels d'action déclenchés par unité de temps) au sein de chaque axone du nerf qui détermine la nature du message nerveux (faible/forte contraction) **ainsi que le nombre d'axones recrutés dans le nerf**, c'est-à-dire actifs, conduisant bien un message nerveux vers le muscle.

Contrairement à l'échelle d'un seul neurone, un nerf peut ne recruter aucun, peu, beaucoup ou l'ensemble des axones qui le constituent. Donc **un nerf ne répond pas à la loi du tout ou rien** puisqu'en fonction de l'intensité de stimulation (en relation avec le nombre d'axones du nerf recrutés) on recrutera aucun, peu, beaucoup ou tous les axones du nerf. L'enregistrement de l'activité électrique du nerf n'est plus un potentiel d'action mais ce qu'on appelle un potentiel complexe (aussi appelé potentiel global). Sur un tel enregistrement vous pourrez voir qu'on ne débute plus à -60mV comme à l'échelle d'un seul neurone mais à 0mV, cela est tout à fait normal car la microélectrode est située à l'extérieur du nerf (donc la différence de charges est nulle car la comparaison se fait entre les deux mêmes milieux : le milieu extracellulaire), sinon on enregistrerait ce qu'il se passe pour une seule cellule, comme avant quoi.

Le nom de potentiel complexe n'est pas dû au fait que cette notion est difficile à comprendre.

C'est simplement dû au fait que ce tracé tient compte de l'activité électrique globale du nerf, donc de l'ensemble de ses axones le constituant.

2.3. La contraction musculaire : le couplage excitation-contraction

2.3.1. L'excitation

On revient enfin à nos moutons, à nos muscles plutôt !

Donc notre neurotransmetteur, l'acétylcholine, a été libéré, suite à l'arrivée du potentiel d'action dans l'extrémité de l'axone du neurone pré-synaptique, faisant contact avec notre cellule musculaire.

Il doit se fixer sur un récepteur-canal cible de la cellule musculaire, ce récepteur-canal prend le nom de **récepteur nicotinique de l'acétylcholine**.



Il faut faire attention. Ce nom ne vient pas du fait que le corps humain contiendrait de la nicotine, heureusement d'ailleurs (sauf si vous fumez) ! Mais que ce récepteur-canal est aussi activé par la nicotine. On dit que la nicotine est un agoniste de ce récepteur, car l'activant au même titre que l'acétylcholine in-vivo. Un antagoniste de ce récepteur, au contraire, l'inhiberait et bloquerait la transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle, il s'agit ici du curare.

Ce récepteur-canal n'est pas voltage dépendant car il s'ouvre suite à la liaison de l'acétylcholine, un peu comme pour les dendrites des neurones finalement, sauf qu'ici on est sur une cellule musculaire.

Lorsque ce récepteur-canal s'ouvre il laisse entrer du sodium dans la cellule musculaire. Comme pour le neurone cela dépolarise la membrane de la cellule musculaire, on parle de **potentiel d'action musculaire ou de potentiel de plaque motrice (PPM)**.

Il s'ensuit que cette dépolarisation se transmet de proche en proche sur des zones particulières de la membrane plasmique de la cellule, où celle-ci s'invagine, on appelle ces zones des **tubules T (tubules transverses)**.

Au niveau des tubules T devinez quoi ? Qui c'est qu'on trouve ? Des canaux calciques voltage-dépendant ! Et à l'instar de l'extrémité des axones de neurones ils vont s'ouvrir sous le coup de la dépolarisation amorcée, laissant entrer du calcium vers l'intérieur de la cellule.

Ces canaux calciques voltage-dépendants sont aussi appelés **DHP-R pour Récepteurs aux DiHydroPyridines**.

L'entrée du calcium va permettre la libération d'un second stock de calcium vers l'intérieur de la cellule, ce stock ne vient plus du milieu extracellulaire mais du réticulum sarcoplasmique (l'équivalent du réticulum endoplasmique des autres cellules). En se fixant sur des récepteurs du réticulum appelés **Ryr de type 1 (pour récepteurs à la ryanodine)**, le calcium va permettre le passage du calcium depuis l'intérieur du réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme.

Dans les cellules striées squelettiques, il y a un lien physique direct entre DHP-R et Ryr1, de sorte que l'ouverture de DHP-R engendre aussi l'ouverture de Ryr1, laissant sortir le calcium vers le sarcoplasme de la cellule. Ce n'est pas le cas dans les cellules cardiaques où DHP-R et Ryr2 ne sont pas couplés physiquement, ici c'est seulement la liaison du calcium venant du

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

milieu extracellulaire qui permet la sortie du calcium du réticulum, par liaison sur les récepteurs Ryr2, on appelle ce phénomène **CICR (pour Calcium-Induced Calcium-Release)**. Puisque littéralement, dans ce cas, c'est le calcium (venu du milieu extracellulaire) qui induit la libération du calcium (du sarcoplasme).

L'entrée de calcium dans la cellule musculaire ne va pas servir à la sécrétion cette fois-ci mais à la contraction de la cellule. **Un premier élément indispensable à la contraction musculaire est donc le calcium.**

2.3.2. La contraction

Ce calcium va donc amorcer la contraction de la cellule musculaire. Il est désormais temps de vous rappeler de toutes ces histoires de sarcomères et myofilaments du chapitre précédent, c'est là que ça va nous servir !

Au sein du sarcomère, et plus précisément de la bande A et de la zone où les deux types de myofilaments coexistent, les têtes de myosine ne peuvent se lier à l'actine au repos, c'est-à-dire en absence de calcium dans le sarcoplasme, ou quand il y en a peu. Or la contraction du sarcomère, et donc de la cellule musculaire, nécessite la liaison entre les têtes de myosine et l'actine. En effet, au repos, un complexe moléculaire empêche l'interaction entre les têtes de myosine et le site de fixation pour la myosine situé sur l'actine. Ce complexe est constitué de troponines à 3 sous-unités : **la troponine T, la troponine I et la troponine C** ainsi que d'une autre molécule appelée la **tropomyosine**.

Au repos la troponine T, liée à la tropomyosine, fait occuper par cette dernière les sites de fixation de la myosine situés sur l'actine, rendant impossible toute association entre l'actine et les têtes de myosine. La troponine I liée à l'actine renforce ce blocage.

Mais lors d'une contraction, le calcium libéré dans le sarcoplasme peut se fixer sur la troponine C (C comme calcium), cela provoque un changement de conformation du complexe moléculaire et la tropomyosine se détache de l'actine, rendant le site de fixation pour la myosine disponible.

Cela est schématisé ci-dessous :

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

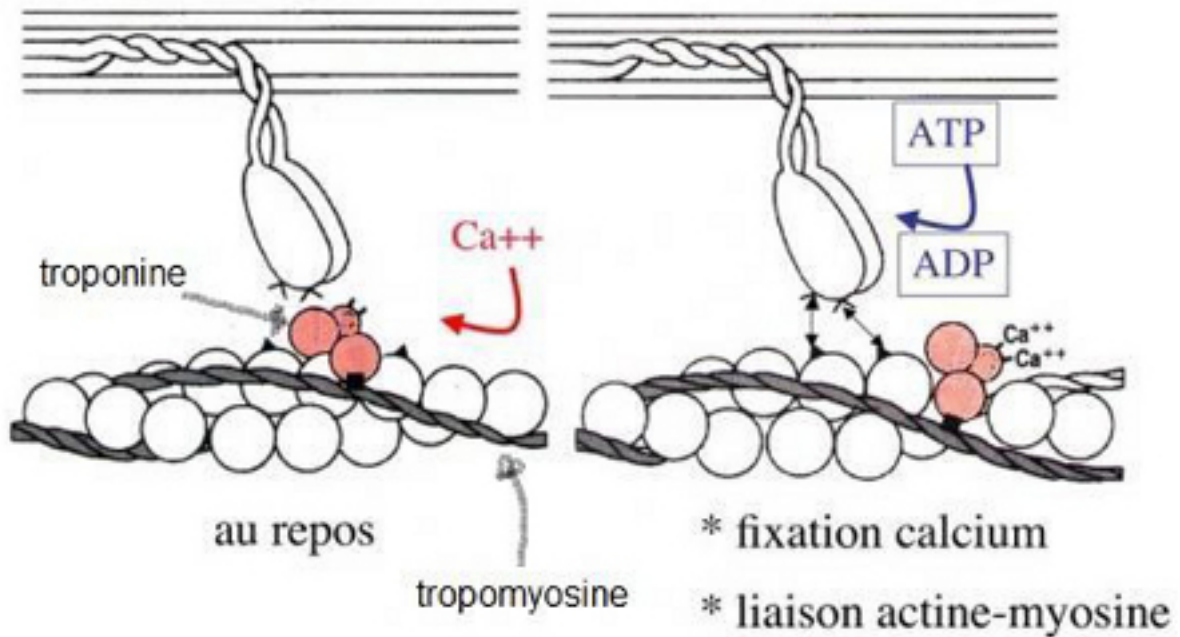


FIGURE 2.4. – Libération du site de liaison de la myosine sur l'actine

Les "boules blanches" c'est l'actine, les deux têtes en haut du schéma ce sont les têtes de myosine. Les 3 "boules roses" constituent le complexe de troponine, le calcium se liant à la troponine C.

Finalement quand le site de liaison est disponible, la tête de myosine interagit avec l'actine et tire l'actine vers le centre du sarcomère, soit vers la bande H. Les myofilaments fins coulissent et glissent **mais ne changent pas de longueur durant la contraction de la cellule musculaire, ils ne sont pas plus courts !**

Simplement la longueur de la bande H se réduit puisque les myofilaments fins rejoignent le centre du sarcomère et occupent plus d'espace au sein de la bande A.

Ce n'est pas fini, il y a ce qu'on appelle un cycle de contraction dans la cellule, et l'élément indispensable est l'ATP : **ainsi le deuxième élément nécessaire pour la contraction musculaire, en plus du calcium, est l'ATP, fournissant l'énergie.**

Au repos la tête de myosine comporte un site d'attache à l'ADP et au Pi (Phosphate Inorganique). Elle est disposée perpendiculairement (à 90°) par rapport à sa queue de myosine. Lorsque la tête de myosine peut interagir avec l'actine, lors d'une contraction, l'ADP et le Pi se détachent de la tête de myosine, celle-ci change alors de conformation et est disposée à 45° par rapport à la queue de myosine. Le passage de 90° à 45° tout en étant lié à l'actine est évident, c'est bien ce mouvement qui entraîne l'actine et le tire vers le centre du sarcomère, responsable de la contraction de la cellule musculaire. Quand c'est fini, il faut une molécule d'ATP qui se lie à la tête de myosine, **cela permet son détachement de l'actine** et l'hydrolyse de l'ATP en ADP + Pi permettra le retour au début du cycle de contraction, la tête de myosine retrouvant une conformation de 90° par rapport à sa queue et donc capable de lier efficacement l'actine, quand ce sera à nouveau possible (nouvelle contraction).

Retenez bien qu'il faut de l'ATP pour détacher la tête de myosine de l'actine et donc stopper la contraction de la cellule musculaire, c'est primordial pour expliquer la rigidité cadavérique et

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

nous touchons au but, sans ATP pas d'arrêt de la contraction musculaire ! Si vous êtes un peu malin vous pouvez déjà commencer à déduire des choses sur la nature de ce phénomène.

Pour résumer le cycle de contraction (ce qu'on vient de dire), voici une image en anglais :

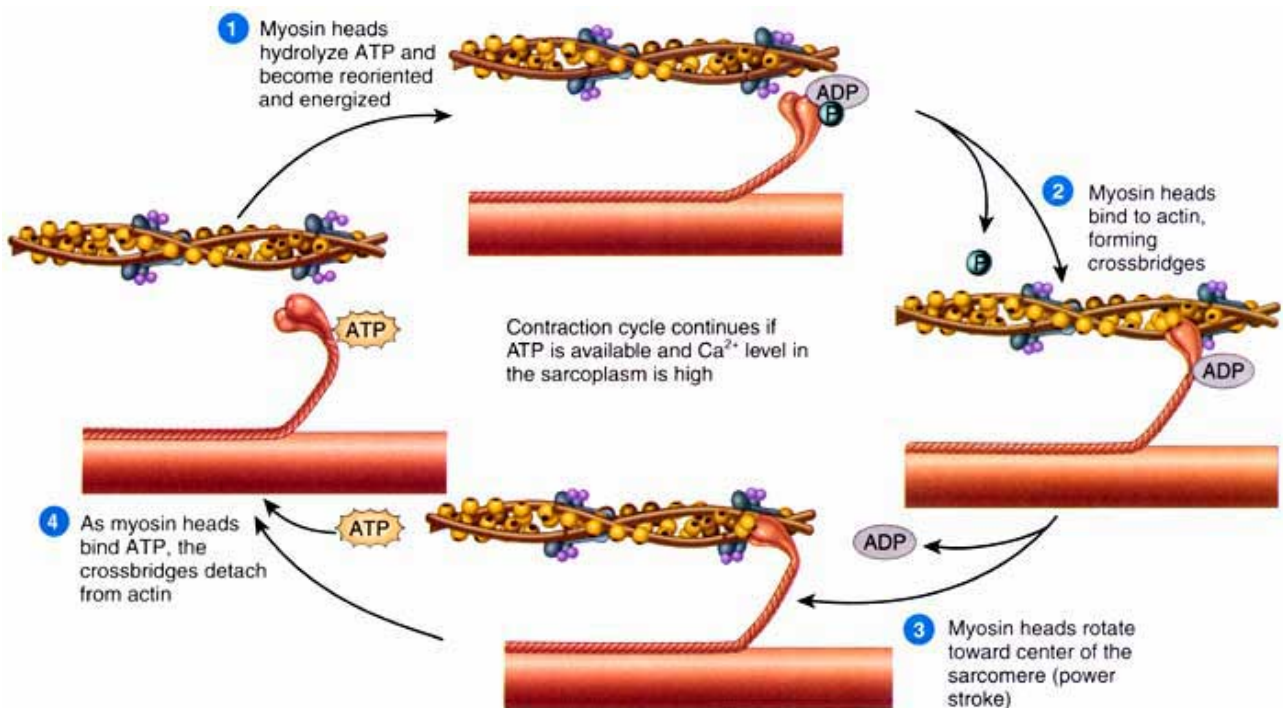


FIGURE 2.5. – Cycle de contraction

Quand la contraction sera terminée et que le calcium ne sera donc plus nécessaire, il sera repompé vers l'intérieur du réticulum sarcoplasmique de manière active via une pompe appelée **SERCA**, utilisant là encore l'ATP comme source d'énergie. Ce point est également important pour expliquer le phénomène de rigidité cadavérique.

Finalement quel lien y'a-t-il entre contraction d'un sarcomère, d'une cellule musculaire et de l'ensemble d'un muscle ?

En réalité dans la cellule tous les sarcomères se contractent, il en résulte donc à plus grande échelle la contraction de la cellule entière. Si un grand nombre de cellules se contractent, alors à plus grande échelle c'est le muscle qui se contractera, selon un des deux types de contraction.

Ouf c'est fini ! Long chapitre hein ?

On touche au but de cette première partie, nous allons expliquer le phénomène de rigidité cadavérique avec tout ce qu'on a pu apprendre, et vous verrez que tout ce qu'on a appris a un lien logique, en comprenant ce lien vous serez plus à même de retenir toutes ces nouvelles notions et pour cela rien de mieux qu'un exemple concret de la vie (ou de la mort ici plutôt).

Ensuite nous vous proposons quelques petits exercices pour mettre le tout en pratique, voir si vous avez compris tout ce que nous vous avons raconté depuis le début.

Nous vous avons mis le plus important de ce chapitre.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

i

L'information de contraction volontaire d'un muscle est un message nerveux qui débute du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière de la partie controlatérale du corps. À ce niveau, dans une synapse entre deux neurones, il y a transformation du message nerveux en message chimique pour être recapté en message nerveux par le motoneurone de la moelle épinière. Ce dernier ira jusqu'à sa cible musculaire. La libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire permettra de déclencher un potentiel d'action musculaire, responsable de l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium et permettant la contraction de la cellule musculaire et donc du muscle dans son ensemble ensuite.

3. Expliquons la rigidité cadavérique

C'est un court chapitre que nous vous proposons puisqu'il va permettre de replacer ce qu'on vient de voir dans un cadre plus concret, autrement dit il n'y aura rien de nouveau. Si vous avez fait l'effort de lire jusqu'ici c'est donc votre récompense.

À la fin de la partie théorique il y aura quelques exercices sur l'ensemble de cette première partie ainsi que la correction détaillée.

C'est parti!

3.1. Finalement c'est quoi la rigidité cadavérique ?

On ne peut pas expliquer la rigidité cadavérique comme nous venons de le faire dans le chapitre 2, car un mort niveau activité électrique ce n'est pas trop ça hein! Mais alors, d'où vient l'ordre qui dit aux muscles de se contracter durant cette rigidité? La réponse est simple : il n'y a pas d'ordre, et effectivement, cela ne s'explique pas par l'intervention du système nerveux, naturellement non fonctionnel chez le mort.

?

Mais alors j'ai appris tout ça pour rien moi ?!!!

Mais non voyons! Si nous vous avons fait apprendre ça c'est qu'il y a quand même un lien, vous allez voir.

Vous n'êtes pas sans savoir qu'étant vivant vous produisez de l'énergie. Nous n'allons pas vous redétailler tout, ce serait beaucoup trop long et ce n'est pas trop l'objectif du cours, mais pour faire simple cette énergie c'est essentiellement de l'ATP, vous avez dû vous en rendre compte en lisant le chapitre précédent, il revient souvent celui-là.

Pour faire de l'ATP en quantité suffisante, il faut du dioxygène, pour avoir du dioxygène il faut respirer, pour respirer il faut être vivant!

Après la mort on ne respire plus, on ne produit alors plus d'ATP et les réserves d'ATP s'épuisent rapidement après la mort. Et quand il n'y en a plus que se passe-t-il alors?

Si nous revenons à notre cellule musculaire, nous vous avons dit que deux choses étaient indispensables à la contraction musculaire : du calcium et de l'ATP.

Premier paradoxe : le mort n'a pas d'ATP mais ses muscles se contractent quand même?

En fait il n'y a pas de paradoxe. Pour le vivant l'ATP permet de décrocher la tête de myosine de l'actine et donc de ne pas tétaniser le muscle en le laissant contracté indéfiniment. Mais l'ATP est bien nécessaire dans le sens où il en faut pour amorcer d'autres contractions (donc

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

il faut détacher la tête de myosine avant). Chez le mort l'absence d'ATP explique que la tête de myosine ne se décroche plus de l'actine, le sarcomère reste contracté indéfiniment, donc les cellules musculaires et le muscle dans son ensemble. Ils sont comme figés !

C'est un premier élément d'explication. Le deuxième c'est au niveau du réticulum sarcoplasmique. Il existe des canaux de fuite au calcium, donc toujours ouverts, et le calcium sort donc constamment du réticulum. Mais chez le vivant il est directement repompé par SERCA. Cette pompe utilisant de l'ATP, chez le mort le calcium fuit sans être repompé, jusqu'à atteindre une concentration suffisante dans le sarcoplasme pour démasquer les sites de liaison de la tête de myosine sur l'actine. Ainsi même en l'absence d'un stimulus nerveux, il y aura assez de calcium dans le sarcoplasme des cellules musculaires. La tête de myosine s'attachera à l'actine, pivotera en tirant l'actine vers le centre du sarcomère et ne se détachera plus jamais, car il n'y a pas d'ATP.

Ces 2 éléments ensemble rendent compte du phénomène de rigidité cadavérique.

Mais pourquoi cet état de rigidité n'apparaît pas directement et disparaît ensuite ?

Il n'apparaît pas directement le temps que les réserves d'ATP s'épuisent. Il disparaît ensuite quand la putréfaction commence, les protéines contractiles se dégradent et l'organisation du muscle aussi, il n'y a plus aucune cohésion dans le tissu permettant de conserver cet état de contraction apparente.

Voilà, j'espère que vous venez d'apprendre une nouvelle chose avec cette première partie.

Place aux exercices si vous le voulez bien ! (les corrections se situent en bas de page mais essayez vraiment avant d'aller les voir).

3.2. Exercices

Q.C.M (10 points) Dix questions. Une seule bonne réponse à chaque fois. Une bonne réponse rapporte 1 point, une absence ou une mauvaise réponse n'enlève aucun point. Aucune justification demandée.

1) Concernant le muscle squelettique :

- A) Sa contraction est volontaire.
- B) Sa contraction est involontaire.
- C) Il ne présente pas de striations au microscope optique.
- D) Aucune de ces réponses.

2) Concernant l'organisation du muscle squelettique :

- A) L'épimysium entoure chaque fascicule.
- B) Le périmysium entoure le muscle entier.
- C) L'endomysium est retrouvé au sein de chaque fascicule.
- D) L'endomysium est un tissu épithélial.

3) Concernant l'organisation de la fibre musculaire squelettique :

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

- A) Une myofibrille est l'unité de base dans la contraction musculaire.
- B) Le sarcomère est constitué d'une bande I et de 2 demi-bandes A.
- C) La triade est constituée d'un tubule T et de deux citernes terminales de réticulum sarcoplasmique.
- D) La ligne H est au centre de la bande M dans la bande A du sarcomère.

4) Concernant le potentiel seuil d'activation du canal sodique voltage-dépendant :

- A) Il est toujours de -70mV.
- B) Il est soit de +90mV ou +100mV.
- C) Pour un neurone ayant un potentiel de repos de -60mV, une dépolarisation de 10mV suffira souvent à l'atteindre.
- D) Il varie en fonction des concentrations en sodium de l'espace intracellulaire.

5) La technique expérimentale qui a permis de comprendre les phases du potentiel d'action :

- A) porte le nom de current-clamp.
- B) porte le nom de voltage-clamping.
- C) permet d'imposer une valeur de potentiel membranaire à un neurone et mesurer les courants ioniques transitant à travers la membrane pour ce potentiel.
- D) Aucune de ces réponses.

6) Après une longue période sans ATP :

- A) Il n'y aurait plus de potassium à l'intérieur des cellules.
- B) Il n'y aurait plus de flux net entrant de sodium dans les cellules.
- C) Il y aurait mort cellulaire massive, responsable de l'arrêt de la rigidité cadavérique.
- D) Aucune de ces réponses.

7) Nous imposons un potentiel membranaire de -100mV à un neurone, perméable au potassium. Sachant que la pile d'équilibre du potassium est de $E_k = -80mV$ environ et que la formule permettant d'obtenir la valeur du courant ionique I_X pour un ion X est $I_X = GX.(E_m - E_X)$ avec G_X la conductance membranaire pour cet ion (toujours positive ou nulle), E_m la valeur du potentiel de membrane et E_X la valeur de la pile d'équilibre pour cet ion :

- A) Le courant potassique serait de signe positif.
- B) À -100mV le potassium aurait plutôt tendance à entrer dans la cellule selon son gradient électrochimique.
- C) À -100mV le potassium aurait plutôt tendance à sortir de la cellule selon son gradient électrochimique.
- D) À -100mV on observerait un courant sortant négatif de potassium.

8) Concernant le potentiel d'action :

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

- A) L'entrée de sodium lors de la dépolarisation fait augmenter significativement la concentration intracellulaire de sodium.
- B) C'est une entrée de calcium qui est responsable de la dépolarisation membranaire.
- C) C'est une sortie de sodium qui est responsable de la repolarisation membranaire.
- D) Il a toujours la même amplitude.

9) L'administration d'un antagoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine :

- A) bloque rapidement les fonctions respiratoires.
- B) bloque rapidement les fonctions cardiaques.
- C) bloque rapidement les fonctions musculaires au niveau intestinal.
- D) Aucune de ces réponses.

10) Un neurone post-synaptique ayant un potentiel de repos de -70mV reçoit une information de deux autres neurones pré-synaptiques, notés neurones A et B. Le neurone A permet d'amorcer une dépolarisation de 9mV sur le neurone post-synaptique. Le neurone B engendre une hyperpolarisation de 4mV sur le neurone post-synaptique.

- A) Un potentiel d'action sera déclenché au niveau de la zone gâchette du neurone post-synaptique.
- B) Il y a une dépolarisation nette de $+13\text{mV}$ sur la membrane du neurone post-synaptique.
- C) Le neurone B permet d'amorcer un PPSE de 4mV sur le neurone post-synaptique.
- D) La valeur du potentiel membranaire du neurone post-synaptique au niveau de la zone gâchette est de -65mV .

Questions courtes (10 points) 2 points par question, réponse courte attendue.

- 1) Le transport des ions calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme est-il un transport passif ou actif? Indiquer s'il s'agit d'une diffusion facilitée ou simple, dans le cas d'un transport passif. Justifier brièvement.
- 2) Un potentiel post-synaptique a une amplitude égale à un potentiel d'action : vrai ou faux ? Justifier brièvement.
- 3) Citer les 3 sous-unités de la troponine et le rôle de la troponine C.
- 4) Quels sont les deux paramètres d'une fibre nerveuse qui renseignent sur la vitesse de conduction d'un message nerveux ?
- 5) Expliquer, très brièvement, le phénomène de rigidité cadavérique.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

3.3. Correction

Q.C.M

1) Concernant le muscle squelettique :

A) Sa contraction est volontaire.

2) Concernant l'organisation du muscle squelettique :

C) L'endomysium est retrouvé au sein de chaque fascicule.

3) Concernant l'organisation de la fibre musculaire squelettique :

C) La triade est constituée d'un tubule T et de deux citernes terminales de réticulum sarcoplasmique.

Explication : ce n'était pas vu dans le cours mais la réponse pouvait se retrouver. Le terme "triade" renvoie à l'idée de "3 éléments", donc deux citernes terminales et un tubule T. De plus par élimination des autres réponses fausses la bonne réponse se retrouvait facilement. Lorsque le calcium passe du tubule T vers l'intérieur de la cellule cela active par couplage physique les Ryr1 situés sur les citernes terminales des réticulum. Ces triades sont situées au niveau des jonctions entre bandes A/I dans les sarcomères. Dans le coeur on parle de diade car on retrouve un tubule T et une seule citerne terminale de réticulum. Ces diades sont situées au niveau des stries Z et non des jonctions bandes A/I.

4) Concernant le potentiel seuil d'activation du canal sodique voltage-dépendant :

C) Pour un neurone ayant un potentiel de repos de -60mV, une dépolarisation de 10mV suffira souvent à l'atteindre.

Explication : le potentiel seuil d'activation du canal sodique voltage-dépendant est souvent de -50mV ou aux alentours. Si le potentiel de repos est de -60mV alors une dépolarisation de 10mV fera passer le potentiel membranaire à -50mV, juste assez pour ouvrir le canal sodique voltage-dépendant.

5) La technique expérimentale qui a permis de comprendre les phases du potentiel d'action :

C) permet d'imposer une valeur de potentiel membranaire à un neurone et mesurer les courants ioniques transitant à travers la membrane pour ce potentiel.

Explication : le current-clamp existe mais permet de mesurer le potentiel en courant imposé. Ce n'était pas l'objet de ce cours.

6) Après une longue période sans ATP :

B) Il n'y aurait plus de flux net entrant de sodium dans les cellules.

Explication : il y aurait toujours du potassium dans les cellules car le potassium sortirait seulement jusqu'à l'équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane, donc il ne sortirait pas en totalité de la cellule. Par contre le sodium ne pourrait plus globalement entrer dans les cellules, on aurait un flux net nul pour le sodium et le potassium. D'après l'équation de Nernst (non présentée dans ce cours) qui permet d'obtenir la valeur de la pile d'équilibre d'un ion, on aurait, avec les concentrations égales en sodium et potassium des deux côtés de la membrane :

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

$$ENa = \frac{RT}{zF} * \ln\left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right) = \frac{RT}{zF} * \ln(1) = 0$$

La formule de la question 7 renseigne sur le sens du trajet de l'ion de part et d'autre de la membrane. Après une longue période sans ATP on enregistrerait un potentiel membranaire nul, ainsi $E_m = 0\text{mV}$ et les piles d'équilibre pour les ions valant également 0mV alors la valeur des courants ioniques serait nulle également, indiquant un flux net nul pour tous les ions à l'équilibre (c'est-à-dire dont les concentrations ont été égalisées de part et d'autre de la membrane plasmique).

Sans ATP il n'y aurait pas mort cellulaire massive (prenant le nom d'apoptose). En effet ce phénomène nécessite de se dérouler dans des cellules encore vivantes, l'arrêt de la rigidité cadavérique ne s'explique pas par la mort des cellules musculaires mais par le début de la putréfaction du matériel biologique.

7) Nous imposons un potentiel membranaire de -100mV à un neurone, perméable au potassium. Sachant que la pile d'équilibre du potassium est de $E_k = -80\text{mV}$ environ et que la formule permettant d'obtenir la valeur du courant ionique I_X pour un ion X est $I_X = G_X \cdot (E_m - E_X)$ avec G_X la conductance membranaire pour cet ion (toujours positive ou nulle), E_m la valeur du potentiel de membrane et E_X la valeur de la pile d'équilibre pour cet ion :

B) À -100mV le potassium aurait plutôt tendance à entrer dans la cellule selon son gradient électrochimique.

Explication : d'après l'énoncé le neurone est perméable au potassium, ce qui suggère que la conductance pour le potassium n'est pas nulle mais positive. Ainsi le signe de I_X dépend uniquement de $E_m - E_X$, aussi appelé driving-force de l'ion X ou gradient électrochimique de l'ion X . On aurait $E_k = G_k \cdot (-100 - (-80)) = -20G_k$, le courant potassique serait de signe négatif. Pour un cation un courant négatif est un courant entrant. Donc à -100mV le potassium aurait tendance à entrer dans la cellule selon son gradient électrochimique, contre toute attente. En effet il y a plus de potassium dans la cellule qu'à l'extérieur, le transport ne devrait pas être spontané mais rappelez-vous qu'un ion est une espèce chargée donc son transport ne dépend pas que des concentrations de part et d'autre de la membrane mais aussi de sa charge et donc de la valeur du potentiel membranaire. À -60mV le potassium sort mais à -100mV il a tendance à entrer dans la cellule ! Seulement dans les conditions physiologiques -100mV n'est jamais atteint.

8) Concernant le potentiel d'action :

D) Il a toujours la même amplitude.

Explication : un neurone répond à la loi du tout ou rien soit la stimulation est assez forte pour produire un potentiel d'action soit non. Le potentiel d'action a toujours une amplitude d'environ 100mV .

9) L'administration d'un antagoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine :

A) bloque rapidement les fonctions respiratoires.

Explication : les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine se situent, mais pas seulement, sur les cellules musculaires striées squelettiques. Le cœur comporte des cellules musculaires striées cardiaques. L'intestin comporte des muscles lisses. Un tel antagoniste agit donc sur les muscles striés squelettiques comme les muscles respiratoires (diaphragme...).

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

10) Un neurone post-synaptique ayant un potentiel de repos de -70mV reçoit une information de deux autres neurones pré-synaptiques, notés neurones A et B. Le neurone A permet d'amorcer une dépolarisation de 9mV sur le neurone post-synaptique. Le neurone B engendre une hyperpolarisation de 4mV sur le neurone post-synaptique.

D) La valeur du potentiel membranaire du neurone post-synaptique au niveau de la zone gâchette est de -65mV .

Explication : le neurone A dépolarise légèrement le neurone post-synaptique, c'est donc un PPSE d'amplitude 9mV . Le neurone B hyperpolarise légèrement le neurone post-synaptique, c'est donc un PPSI d'amplitude 4mV . La sommation des deux signaux électriques donne donc un PPSE d'amplitude 5mV , ce qui amène la nouvelle valeur du potentiel membranaire du neurone post-synaptique à -65mV . Ce qui n'est pas assez pour atteindre le seuil d'activation des canaux sodiques voltage-dépendant dans la zone gâchette et donc déclencher le potentiel d'action.

Questions courtes

1) Le transport des ions calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme est-il un transport passif ou actif ? Indiquer s'il s'agit d'une diffusion facilitée ou simple, dans le cas d'un transport passif. Justifier brièvement.

Réponse : il s'agit d'un transport passif puisque le calcium est plus concentré à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique que dans le sarcoplasme de la cellule musculaire. C'est un transport passif par diffusion facilitée, le calcium traversant à travers le canal calcique Ryr1 (ou Ryr2 selon les types cellulaires).

2) Un potentiel post-synaptique a une amplitude égale à un potentiel d'action : vrai ou faux ? Justifier brièvement.

Réponse : c'est faux. L'amplitude d'un potentiel d'action est de 100mV . Si c'était pareil pour celle d'un PPSE par exemple, on aurait toujours production de potentiels d'action dans le neurone post-synaptique. Ce n'est pas le cas.

3) Citer les 3 sous-unités de la troponine et le rôle de la troponine C.

Réponse : la troponine C, T et I.

Lors de la contraction musculaire, le calcium se lie à la troponine C et permet le déplacement du complexe troponine-tropomyosine qui inhibait l'interaction tête de myosine-actine.

4) Quels sont les deux paramètres d'une fibre nerveuse qui renseignent sur la vitesse de conduction d'un message nerveux ?

Réponse : le calibre de la fibre nerveuse et le degré de myélinisation. Plus la fibre est grosse et myélinisée plus le message nerveux se propagera rapidement le long de l'axone (propagation saltatoire du potentiel d'action, qui "saute" de noeuds de Ranvier en noeuds de Ranvier). Sur les fibres amyélinisées la propagation du potentiel d'action, plus lente, se fait de proche en proche.

5) Expliquer, très brièvement, le phénomène de rigidité cadavérique.

Réponse : à la mort plus d'ATP \Rightarrow le calcium sort du réticulum sarcoplasmique et n'est plus repompé vers le réticulum par SERCA \Rightarrow il s'accumule dans le sarcoplasme et provoque la contraction continue car il n'y a plus d'ATP pour décrocher ensuite les têtes de myosine de l'actine.

II. Comment s'explique la rigidité cadavérique ?

Sources de la partie :

- http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/Physio%20Muscle%20Strie%20Squelettique_2013.pdf ↗
- <http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/2f.html> ↗
- https://fr.wikipedia.org/wiki/Rigidit%C3%A9_cadav%C3%A9rique ↗

Troisième partie
Pourquoi le cyanure tue ?

4. Trouvons quelques hypothèses possibles

Dans cette deuxième partie du cours nous allons chercher à comprendre par quels mécanismes biologiques le cyanure, poison très connu, aboutit à la mort.

Vous verrez que ce n'est pas aussi simple que dans les films.

Au cours de ce chapitre nous allons doucement introduire le sujet en émettant quelques hypothèses qui pourraient expliquer l'action du cyanure sur le corps humain, et celles-ci seront, tout au long de la partie, infirmées ou confirmées.

Commençons.

Pour quelles raisons peut-on mourir en avalant du cyanure ? Ou plutôt pour quelles raisons peut-on mourir tout court ? Un coup sur la tête, une noyade, une balle pleine tête (headshot ils disent dans les jeux)... En bref une blessure physique qui altère le fonctionnement d'un ou plusieurs organe(s) et qui à terme mène à la mort, si la fonction assurée par l'organe était vitale, citons le coeur ou le cerveau pour ne prendre qu'eux.

Mais quand on avale du cyanure ou tout autre poison d'ailleurs on ne prend pas une balle pleine tête. Ni une blessure visible depuis l'extérieur. Pourtant la substance agit bien dans l'organisme et doit altérer une fonction vitale de sorte que cela nous tue. Alors quelle est cette fonction ?

Qu'est-ce qui est vital pour vivre ? Manger, respirer, dormir, boire (se reproduire pour certains).

Lorsqu'on mange ou boit, quel système biologique pourrait être altéré de sorte que cela pose un problème pour l'organisme ? La première idée qui vient à l'esprit est normalement l'intestin grêle, chargé de l'absorption des nutriments dont un est crucial pour la vie : **le glucose**. Et donc si le cyanure empêchait cette absorption ? C'est notre première hypothèse.

Lorsqu'on respire, quel organe pourrait être modifié pour que cela commence vraiment à sentir mauvais pour la victime ? Première idée, les poumons. En effet les poumons assurent ce qu'on appelle **l'hématose** en oxygénant le sang, le dioxygène est en effet également crucial pour vivre (au moins pour les organismes aérobies stricts, c'est-à-dire ne pouvant se passer de dioxygène, comme l'Homme donc). Et si le cyanure empêchait l'oxygénation du sang ? Voici notre deuxième hypothèse.

Lorsqu'on dort le corps se régénère, a priori l'explication ne vient pas de ça puisqu'un sujet éveillé meurt quand même lorsqu'il absorbe du cyanure.

Dans ce cours nous envisagerons alors les deux hypothèses présentées ci-dessus, à savoir :

1. Le cyanure peut tuer en empêchant l'absorption intestinale des nutriments comme le glucose et de l'eau ;
2. Le cyanure peut tuer en empêchant l'oxygénation du sang et par conséquent l'oxygénation des organes vitaux, n'assurant plus leur fonction.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Avant de continuer la lecture de ce cours il est fortement conseillé d'avoir acquis les bases en lisant la partie 1, cela peut vous sembler bizarre mais vous verrez qu'on va s'en servir et nous ne rentrerons pas dans les détails comme cela a été le cas en partie 1. Si vous ne voulez pas tout lire il faut au moins que l'idée de potentiel membranaire soit claire dans votre esprit.

5. La production d'énergie dans le vivant

Nous allons donc partir de notre première hypothèse : le cyanure, en empêchant l'absorption intestinale du glucose, de l'eau (et sans doute d'autres choses), nous tue.

À l'issue de ce chapitre vous serez normalement en mesure de :

- Comprendre comment le glucose est absorbé au niveau intestinal ;
- Comprendre les régulations hormonales qui maintiennent une glycémie constante mais qui oscille autour d'une valeur consigne ;
- Comprendre ce qu'il se passe lors d'un jeûne prolongé ;
- Comprendre comment est assurée la production d'énergie dans le monde du vivant.

C'est parti !

5.1. L'absorption intestinale du glucose et la régulation de la glycémie

Mais quel rapport avec le cyanure tout ça ? Vous allez voir.

Si le cyanure est censé inhiber l'absorption intestinale du glucose et que c'est précisément cela qui cause la mort alors il est logique d'aller voir ce qu'il se passe dans le corps côté taux de glucose sanguin.

Une prise de cyanure engendrerait alors, selon notre hypothèse, une hypoglycémie, c'est-à-dire une diminution du taux de glucose (la glycémie) sous la valeur normale qui est d'environ 1,06 g/L de glucose à jeun. Celle-ci devrait, à terme, conduire à la mort ?

5.1.1. Juste après un repas

Le taux de glucose augmente dans le plasma sanguin suite à son absorption intestinale.

Les cellules situées sur la paroi intestinale, appelées cellules épithéliales et prenant le nom d'entérocytes, permettent son absorption vers le sang, le mettant ainsi ensuite à disposition du reste de l'organisme. Ces cellules possèdent à leur surface un transporteur spécial appelé SGLT (pour sodium-glucose linked transporter), ce qui signifie que le transport du sodium et du glucose est lié. Les deux composants sont transportés dans le même sens vers l'intérieur de l'entérocyte : même sens c'est ce qu'on appelle un symport.

Rappelez-vous la partie précédente : pour que ce transport se fasse sans énergie il faut que les deux composants (pour ne pas dire molécules, le sodium étant un cation ici) soient plus concentrés dans l'intestin qu'à l'intérieur de la cellule sinon il faudra utiliser de l'énergie pour faire ce transport. Alors qu'en est-il ?

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Si on regarde ce que nous dit la théorie : le sodium est plus concentré à l'extérieur des cellules qu'à l'intérieur (rappel de la partie précédente, grâce à la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ qui permet de conserver un déséquilibre des concentrations en sodium entre les deux milieux) donc c'est bon pour le sodium. Là où ça pose problème c'est pour le glucose, il est plus concentré dans les entérocytes que dans l'intérieur de l'intestin (on parle de lumière intestinale pour désigner l'intérieur de l'intestin, son contenu). Il est plus concentré dans les entérocytes puisque cela est en rapport avec la fonction de ces cellules qui est d'absorber le glucose, elles en accumulent donc beaucoup.

Ainsi l'absorption intestinale du glucose se fera selon un transport actif. Mais il ne consommera pas d'ATP cette fois-ci !

Eh oui. En fait nous vous l'avons volontairement caché jusque maintenant (pour ne pas vous encombrer trop la tête avant) mais il existe également 2 types de transport actif : ce qu'on appelle le transport actif primaire, celui qu'on a vu jusqu'à présent et qui utilise directement l'énergie de l'ATP par exemple et le transport actif secondaire, comme ici.

Le transport actif secondaire utilise l'énergie provenant d'une autre molécule, qui, elle, peut être transportée passivement. Ici qui est transporté passivement ? C'est le sodium. Donc ce transport actif secondaire va se faire en utilisant l'énergie contenue dans le gradient électrochimique du sodium. Nous l'avons vu dans la partie précédente, le sodium a tendance à entrer dans les cellules, au moins pour des potentiels membranaires physiologiques. Et cela car il porte une charge positive et est donc attiré vers l'intérieur des cellules, chargées négativement, mais surtout parce qu'il est plus concentré à l'extérieur des cellules, cela grâce à l'action permanente de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ qui, elle, constitue un transport actif primaire car elle fonctionne avec l'énergie de l'ATP.

Nous voyons ainsi que le transport actif secondaire dépend directement du transport actif primaire.

Retenez ceci car c'est très important pour la suite. Notez-le bien quelque part.

Ainsi le glucose pourra entrer dans les entérocytes grâce à l'énergie du sodium.

L'image ci-dessous résume bien le mécanisme :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

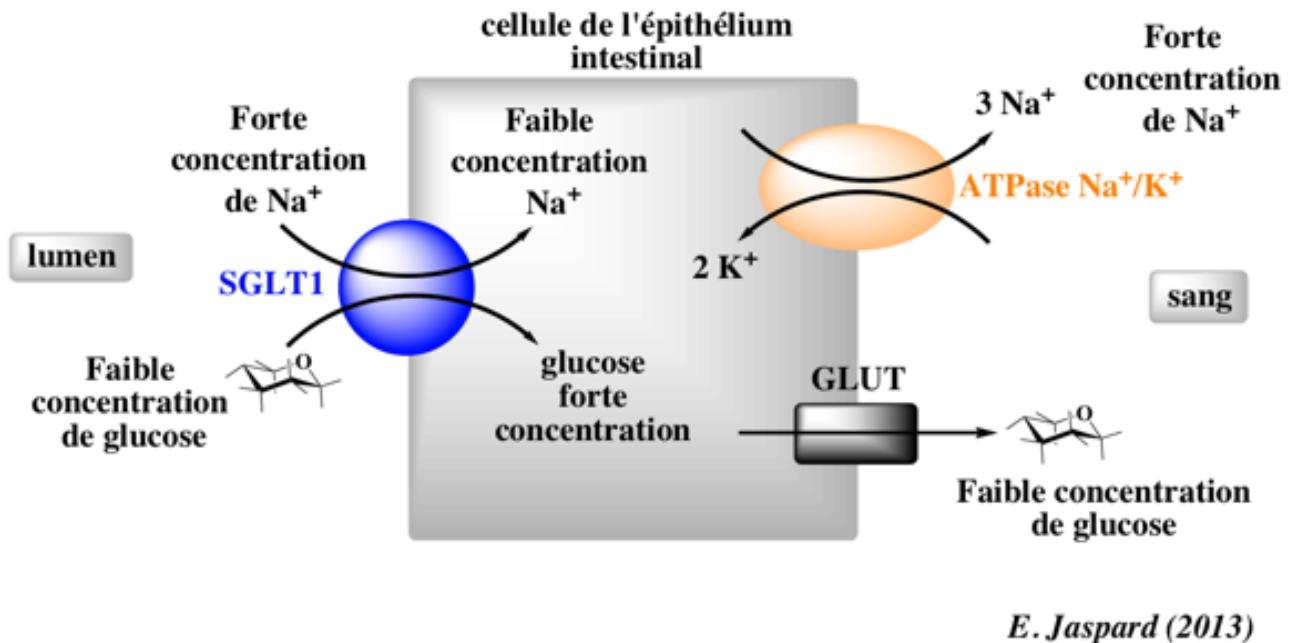


FIGURE 5.1. – Mécanisme d'absorption intestinale du glucose

Le glucose et le sodium entrent donc dans l'entérocyte via SGLT de type 1. De l'autre côté de la cellule (en contact avec le sang cette fois-ci) le glucose pourra être transporté passivement car moins concentré dans le sang que dans la cellule. Ce transport passif se fait via un transporteur appelé GLUT, il existe plusieurs types de GLUT. Pour le sodium la situation s'inversera et il sera transporté activement via la fameuse pompe Na^+/K^+ ATPase. Cela permettra de conserver le déséquilibre des concentrations en sodium entre les milieux intracellulaire et extracellulaire. Ce même déséquilibre entretiendra donc l'efficacité du symport SGLT1 comme nous l'avons dit précédemment.

Que devient le glucose une fois dans le sang ? C'est l'objet de la suite du cours.

Avant même son absorption, lorsque le glucose était dans la lumière intestinale, une hormone nommée GIP a été synthétisée par l'intestin, celle-ci agit par la voie sanguine (dite endocrine) sur un autre organe très important de la régulation de la glycémie : le pancréas. Quand GIP agit sur le pancréas ce dernier sécrète de l'insuline.

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, c'est-à-dire qu'elle a tendance à abaisser la glycémie quand celle-ci est trop élevée, typiquement juste après un repas. Elle fait baisser la glycémie en faisant entrer l'excédent de glucose sanguin dans des "cellules réserve" du corps : le tissu adipeux (le gras) et le muscle principalement. Ces deux tissus stockent le glucose en excédant après un repas. L'insuline agit en se fixant sur des récepteurs (des protéines) à la surface des cellules adipeuses et musculaires, cela les informe ensuite en quelque sorte qu'il faut faire entrer du glucose dans ces cellules. La glycémie diminue donc.

i

Mais l'hormone GIP, récemment découverte, n'est pas le principal déclencheur de la stimulation de sécrétion d'insuline par le pancréas. En fait quand la glycémie augmente il y a beaucoup de glucose dans le sang et par voie de conséquence dans les cellules elles-mêmes. Il y a donc beaucoup de glucose dans les cellules du pancréas chargées de la sécrétion d'insuline, elles sont appelées cellules bêta. Ces cellules possèdent à leur surface un canal

III. Pourquoi le cyanure tue ?

i

potassique inhibé par l'ATP, c'est-à-dire qu'en présence de beaucoup d'ATP le canal est fermé et la cellule aura tendance à se dépolariser légèrement. Nous verrons plus tard dans ce cours que le glucose permet la production d'ATP, donc s'il y en a beaucoup dans les cellules bêta il y aura beaucoup d'ATP dans ces cellules, fermant leur canal potassique et donc les cellules bêta seront dépolarisées. Il existe un deuxième canal intéressant dans ces cellules qui est un canal calcique voltage-dépendant donc qui va s'ouvrir quand la cellule sera dépolarisée, ce qui est le cas ici. L'entrée de calcium servira ici à la sécrétion, un peu comme dans le neurone de la partie 1. Et nos cellules bêta vont sécréter l'insuline dans le plasma sanguin pour diminuer la glycémie. En plus de ce rôle de faire entrer le glucose dans le tissu adipeux et musculaire, l'insuline stimule sa mise en réserve dans ces cellules : dans le tissu adipeux le glucose subit la lipogénèse pour donner des triglycérides (un type de lipide). Dans le tissu musculaire le glucose subit la glycogénogénèse pour donner du glycogène, une molécule composée de l'association de plusieurs glucose simple. Dans le foie le glucose peut entrer sans l'aide de l'insuline mais l'insuline stimulera à la fois la lipogénèse et la glycogénogénèse. L'insuline peut aussi inhiber certaines voies : elle s'oppose ainsi à la néoglucogénèse dans le foie, c'est-à-dire à la production de glucose à partir de précurseurs non-glucidiques (en clair autre que des sucres). En effet on souhaite diminuer la glycémie, il ne faudrait donc pas produire du glucose qui pourrait être exporté du foie vers le sang. Enfin l'insuline s'oppose à la lipolyse, c'est-à-dire à l'hydrolyse des triglycérides, en clair à leur décomposition (l'inverse de la lipogénèse). Elle s'oppose aussi à la glycogénolyse, c'est-à-dire à la décomposition du glycogène en glucose simple (l'inverse de la glycogénogénèse).

i

Il faut donc retenir que l'insuline fait baisser la glycémie, pour cela elle stimule toutes les voies métaboliques qui permettent de consommer du glucose (sa mise en réserve par exemple) et inhibe toutes les voies métaboliques qui permettent la synthèse de glucose. Ces régulations portent sur le niveau d'activité des enzymes de ces différentes voies.

5.1.2. Entre les repas et à jeun

Donc l'insuline a fait son boulot, il reste peu de glucose dans le sang maintenant. Entre deux repas ou à jeun il ne faut pas pour autant que la glycémie soit nulle ou presque sinon c'est la mort, le cerveau est dépendant du glucose et l'ensemble des organes ont besoin de glucose pour produire de l'ATP qui sert de source d'énergie ensuite, comme nous avons déjà pu le voir à maintes reprises.

Si la glycémie reste plus ou moins constante autour d'une valeur de consigne cela suggère qu'il existe des mécanismes de régulation de la glycémie, qui l'empêche de trop évoluer, donc soit trop augmenter (l'insuline empêche cette augmentation comme nous venons de le voir) ou trop diminuer. Qui agit pour empêcher la glycémie de trop diminuer ? C'est simple, c'est une deuxième hormone clé appelée glucagon, cette deuxième hormone est donc dite hyperglycémiant car elle fait augmenter la glycémie quand celle-ci est trop basse. On dit qu'insuline et glucagon sont deux hormones antagonistes car ayant des rôles opposés.

Nous venons d'étudier l'insuline, cela va donc aller plus vite pour le glucagon.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Le glucagon est toujours produit par le pancréas quand la glycémie diminue, par les cellules alpha du pancréas cette fois-ci. J'ignore le mécanisme de sécrétion mais ce n'est pas important pour le cadre de ce cours.

Le glucagon fait exactement l'inverse de l'insuline : il inhibe toutes les voies que l'insuline stimulait, soit la lipogenèse et la glycogénogenèse. Il stimule toutes les voies que l'insuline inhibait, soit la néoglucogenèse hépatique (dans le foie), la lipolyse et la glycogénolyse. Le résultat est une augmentation de la glycémie. Notez que l'adrénaline a le même effet sur les muscles et le tissu adipeux. Ce qui est à mettre en lien avec le fait que le corps, en alerte, a besoin de glucose pour produire de l'énergie et réagir rapidement.



Seul le foie peut relarguer du glucose dans le sang pour faire augmenter la glycémie, suite à l'action du glucagon sur des récepteurs des cellules du foie.

Ainsi lors d'un jeûne prolongé la glycémie est maintenue plus ou moins constante, c'est le même phénomène qui se passe pendant plusieurs semaines sans manger. Jusqu'à ce que les réserves de glucose (glycogène) s'épuisent ou qu'il ne soit plus possible de former du glucose par néoglucogenèse à partir de précurseurs non-glucidiques (qui s'épuisent aussi à force, comme les graisses ou les protéines). Lorsque des protéines importantes seront utilisées pour faire du glucose, cela entraînera la mort.

Mais alors si le cyanure empêchait l'absorption intestinale du glucose comme nous l'avions supposé, ces mécanismes se mettraient en place et il ne devrait pas y avoir d'hypoglycémie ou alors cela serait négligeable. Cela n'entraînerait de toute façon pas la mort en quelques minutes comme on peut l'observer après l'ingestion du poison, puisque nous venons de voir que mourir de faim prend plusieurs semaines et selon notre hypothèse l'action du cyanure mimerait une mort de faim en privant l'organisme de son glucose. C'est donc que notre hypothèse était sûrement fausse.

5.2. Le glucose : molécule permettant la formation d'énergie sous forme d'ATP

Si le glucose ne vient pas à manquer lors de l'intoxication au cyanure, qu'est-ce qui provoque la mort ?

Pour le savoir regardons comment, à partir de glucose, les cellules produisent de l'énergie sous forme d'ATP.

Il existe chez tous les organismes vivants ou presque, une voie commune d'assimilation du glucose, qui débouche sur la formation d'ATP. On appelle improprement cette voie la glycolyse mais elle devrait rigoureusement être appelée voie d'Embden-Meyerhof-Parnas (ci-après abrégée EMP). En effet il existe plusieurs voies permettant de former de l'ATP à partir du glucose (3 voies) mais nous n'étudierons dans le cadre de ce cours que la voie EMP. Parler de glycolyse n'est donc pas correct puisqu'il y en a plusieurs, littéralement le terme signifie "lyse du glucose", c'est-à-dire sa dégradation par les cellules pour former de l'ATP.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Comment le glucose arrive aux cellules de l'ensemble de l'organisme ? Tout ce que nous mangeons va pouvoir potentiellement contenir du glucose, le pain contient de l'amidon (forme de réserve du glucose chez les plantes), les cellules animales en contiennent aussi, leurs muscles contiennent du glycogène (forme de réserve du glucose chez les animaux, voir avant), les champignons, tout quoi. Sauf l'eau, enfin si c'est de l'eau sucrée il y en aura.

Durant la digestion le corps va fabriquer des molécules de glucose qui seront absorbées au niveau intestinal comme nous l'avons vu avant. Notez qu'un carré de sucre de table ce n'est pas du glucose mais du saccharose, c'est une molécule formée par l'association d'un glucose et d'un fructose. Lors de la digestion, une enzyme nommée invertase découpe le saccharose pour donc donner du glucose et du fructose. Le fructose ne sera pas assimilé comme le glucose mais permettra finalement la formation d'ATP, dans une voie légèrement différente de celle qu'on va étudier. Cela est pareil pour d'autres sucres comme le galactose, quelques différences existent mais la voie EMP principale va toujours nous servir.

5.2.1. La voie EMP

Après son absorption intestinale le glucose du sang peut être rendu disponible pour toutes les cellules de l'organisme. Dans ces cellules le glucose commencera par être transformé dans le cytoplasme. La voie EMP prend place dans le cytoplasme des cellules.

Pour chaque réaction des protéines spéciales sont chargées de transformer une molécule en une autre, elles le font en accélérant ces réactions chimiques (on dit qu'elles catalysent les réactions), sans elles les réactions seraient très très lentes, digérer un petit-déjeuner pourrait par exemple prendre jusqu'à 50 ans ! Faut pas être pressé hein.

Ces protéines spéciales sont appelées enzymes. On retrouvera souvent le suffixe -ase pour les identifier. Finalement une seule molécule de glucose donnera 2 molécules d'ATP après toutes ces réactions.

i

Le bilan final de la voie EMP est alors le suivant : $1 \text{ glucose} + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi} = 2 \text{ pyruvate} + 2 \text{ NADH, H}^+ + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$. La voie EMP permet alors de produire, à partir d'un seul glucose, 2 ATP et 2 pyruvate.

Nous voyons alors que le glucose sert bien à produire de l'énergie sous forme d'ATP. Mais consommer un glucose pour produire 2 ATP est un rendement très faible, et 2 ATP ne suffisent pas pour alimenter en énergie les cellules consommatrices de beaucoup d'énergie comme les cellules musculaires ou les neurones. C'est donc que ce n'est pas fini et que le pyruvate produit (les deux pyruvates) vont poursuivre leur dégradation pour fournir encore plus d'ATP. C'est en effet le cas et ce que nous allons voir maintenant.

5.2.2. Le métabolisme aérobie fait appel au cycle de Krebs

Derrière ce titre se cache une réalité : lorsque du dioxygène est présent en quantité suffisante, c'est ce qu'on appelle être en conditions aérobies, le pyruvate produit peut passer du cytoplasme vers la mitochondrie pour intégrer une deuxième voie qui est le cycle de Krebs.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

5.2.2.1. Le transfert du pyruvate vers l'intérieur de la mitochondrie

L'intérieur de la mitochondrie c'est ce qu'on appelle la matrice mitochondriale. La mitochondrie est un organe des cellules eucaryotes possédant une double membrane, c'est-à-dire une enveloppe. Entre ces deux membranes on distingue l'espace intermembranaire.

Le pyruvate passe sans problème la membrane externe mitochondriale, il se situe alors maintenant dans cet espace intermembranaire. Mais pour rejoindre la matrice mitochondriale, lieu du cycle de Krebs, le pyruvate doit franchir la membrane interne mitochondriale, qui est assez imperméable à pas mal de molécules et aux protons H^+ (cela aura son importance plus tard dans ce cours). Cette membrane interne possède des invaginations et forme ce qu'on appelle des crêtes.

Pour passer le pyruvate va utiliser un transporteur appelé **pyruvate translocase** qui est en fait un symport H^+ /pyruvate. Rappelez-vous, un symport transfère deux molécules dans le même sens, ici les protons et le pyruvate seront donc transférés tous les deux vers la matrice mitochondriale. Ce système est ingénieux car au pH physiologique (environ 7) le groupement carboxyle $COOH$ du pyruvate est chargé négativement sous forme COO^- , le passage du pyruvate vers la matrice mitochondriale a donc tendance à apporter des charges négatives. Pour compenser cela à chaque fois qu'un pyruvate passe, la pyruvate translocase apporte une charge positive d'un proton H^+ .

L'image ci-dessous fournit un bon résumé et présente des choses que nous allons voir ensuite dans ce cours :

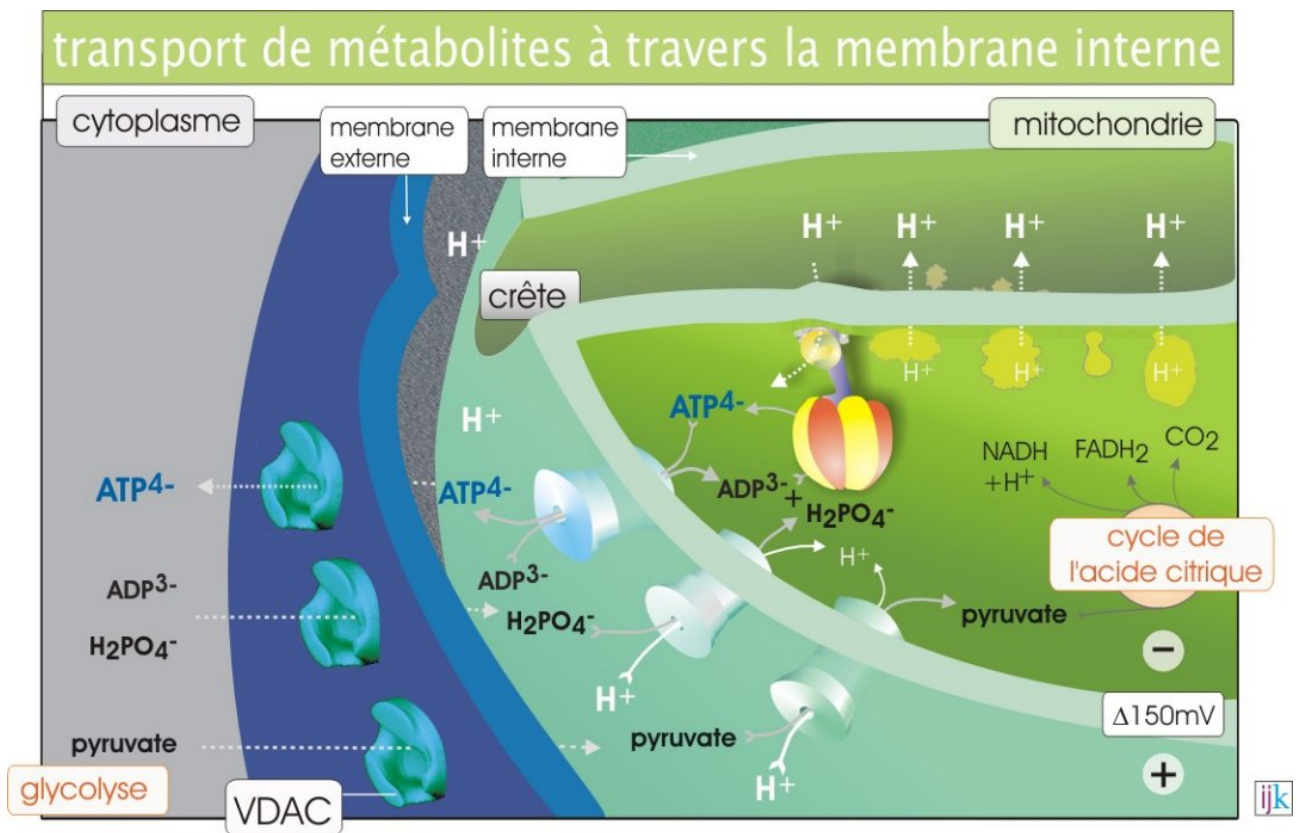


FIGURE 5.2. – Repérer le symport pyruvate/ H^+

III. Pourquoi le cyanure tue ?

5.2.2.2. La décarboxylation oxydative du pyruvate forme l'Acétyl-coA

Une fois dans la matrice mitochondriale le pyruvate est pris en charge par un complexe enzymatique très complexe appelé pyruvate déshydrogénase. Le pyruvate est transformé en une molécule appelée Acétyl-coenzymeA (abrégée ci-après AcétylCoA).

Au cours de cette réaction il y a décarboxylation oxydative du pyruvate, c'est-à-dire que le pyruvate est à la fois oxydé et qu'il perd un groupement COO^- et donc un atome de carbone (décarboxylation). Le pyruvate étant une molécule à 3 carbones alors on obtiendra une molécule à 2 carbones, mais pas exactement. L'acétyl-CoA ne possède pas uniquement 2 carbones mais sans prendre en compte la partie "coenzyme A" de la molécule alors on obtient effectivement 2 atomes de carbone.

Comme la réaction est une oxydation alors il y a nécessairement réduction d'une autre molécule, ici il s'agit encore d'une réduction du NAD^+ en NADH, H^+ . Rappelons que la réaction dégage également une molécule de CO_2 issue de la décarboxylation du pyruvate. Enfin la réaction consomme une molécule de coenzyme A.

i

Le bilan de cette seule réaction est donc : $1 \text{ pyruvate} + \text{NAD}^+ + \text{CoenzymeA} = 1 \text{ acétyl-coA} + \text{NADH, H}^+ + \text{CO}_2$. Soit : $2 \text{ pyruvate} + 2 \text{NAD}^+ + 2 \text{CoenzymeA} = 2 \text{ acétyl-coA} + 2 \text{NADH, H}^+ + 2 \text{CO}_2$

5.2.2.3. Le cycle de Krebs produit des molécules de CO_2 , déchets de la respiration cellulaire

Une fois l'acétyl-coA produit ce n'est pas terminé, rappelons que nous n'avons toujours pas nos précieuses molécules d'ATP.

L'acétyl-coA va intégrer une deuxième voie qui est celle du cycle de Krebs, aussi appelé cycle de l'acide citrique ou cycle des acides tricarboxyliques. Cycle tant redouté par les étudiants. À l'issue de ce cycle on produira ce que l'on appelle du pouvoir réducteur, utile pour la suite. Ce pouvoir réducteur est représenté par les molécules de NADH et FADH_2 .

i

Le bilan final de tout le cycle de Krebs, depuis la molécule d'acétyl-coA, est donc : $1 \text{ acétyl-coA} + 2 \text{H}_2\text{O} + 3 \text{NAD}^+ + 1 \text{FAD} + 1 (\text{GDP ou ADP}) = 2 \text{CO}_2 + 3 \text{NADH, H}^+ + 1 \text{FADH}_2 + 1 (\text{GTP ou ATP}) + 1 \text{Coenzyme-A}$. Soit depuis nos 2 acétyl-coA (car rappelons qu'il y en a deux suite à la voie EMP, car il y avait 2 pyruvate) : $2 \text{ acétyl-coA} + 4 \text{H}_2\text{O} + 6 \text{NAD}^+ + 2 \text{FAD} + 2 (\text{GDP ou ADP}) = 4 \text{CO}_2 + 6 \text{NADH, H}^+ + 2 \text{FADH}_2 + 2 (\text{GTP ou ATP}) + 2 \text{Coenzyme-A}$

Bon c'est bien beau tout ça, mais à part produire 2 GTP ou 2 ATP on n'a pas fait grand chose, car c'est encore largement insuffisant pour assurer l'alimentation des cellules nerveuses ou cardiaques par exemple !

Vous voyez qu'on a produit du pouvoir réducteur, c'est-à-dire des molécules qui ont été réduites au cours du cycle, il s'agit du NADH, H^+ et du FADH_2 . Ces molécules vont se réoxyder pour être à nouveau disponibles lors de prochains cycles de Krebs, car si elles restaient réduites on

III. Pourquoi le cyanure tue ?

ne pourrait plus les réutiliser, comme ces molécules sont limitantes dans une cellule alors elles peuvent vite manquer, il faut alors les réoxyder pour qu'elles soient réutilisables et qu'elles puissent être réduites lors de prochains cycles.

Ces molécules vont se réoxyder en cédant leurs électrons à travers ce qu'on appelle la **chaîne respiratoire mitochondriale**.

Il s'agit d'une suite de molécules disposées sur la membrane interne mitochondriale. Ces molécules vont tour à tour se réduire, d'où le nom de chaîne. Le NADH,H^+ produit au cours du cycle de Krebs va se réoxyder en NAD^+ et céder ses électrons à la première molécule de cette chaîne, qui va donc accepter ces électrons et se réduire. À son tour cette molécule réduite va se réoxyder pour pouvoir accepter de nouveaux électrons d'autres NADH,H^+ ultérieurement. La molécule suivante se réduira alors etc. de proche en proche. On dit que le NADH,H^+ est le donneur primaire d'électrons car dans la chaîne c'est lui le premier qui s'est oxydé et a cédé ses électrons.

Pour imaginer imaginez une chaîne de personnes sur un chantier. La première personne porte un gros sac de ciment, pour aller plus vite elle le passe à la personne à côté d'elle, cette deuxième personne va passer le sac à la troisième personne et ainsi de suite jusqu'à la dernière personne. Le sac de ciment serait un électron, chaque fois qu'une personne reçoit le sac elle se réduit, quand elle le passe à la personne à côté d'elle, elle s'oxyde et réduit la personne à côté d'elle. Le donneur primaire d'électron est la première personne qui donne le sac, l'accepteur final d'électron est la dernière personne à recevoir le sac et donc à se réduire. Dans la mitochondrie, l'accepteur final d'électron est le dioxygène.

Nous allons donc étudier cette chaîne respiratoire mitochondriale, c'est la fin et nous touchons à notre but : produire beaucoup d'ATP !

5.2.3. La chaîne respiratoire mitochondriale ou chaîne de transporteurs d'électrons

5.2.3.1. Notion de potentiel redox et transferts d'électrons

Pour comprendre ce qui va suivre (et même la partie 3 de ce cours) il est nécessaire d'aborder la notion de potentiel redox.

Le potentiel redox est une grandeur qui permet de prédire **le sens de déplacement spontané** des électrons entre deux espèces chimiques. Chaque couple redox (oxydant/réducteur) dispose d'un potentiel redox. Par exemple le couple $\text{NAD}^+/\text{NADH,H}^+$ a un potentiel redox de $-0,32\text{V}$.

Le transfert d'électrons entre deux espèces chimiques se fait spontanément, c'est-à-dire sans apport d'énergie extérieure, lorsque le potentiel redox du donneur d'électrons est inférieur au potentiel redox de l'accepteur (receveur) d'électrons. Nous allons voir que dans le cadre de la chaîne de transporteurs d'électrons mitochondriale, les transferts sont toujours spontanés car ils se font vers les potentiel redox croissants. Ce qui suppose que, comme NADH,H^+ est le donneur primaire d'électrons dans la chaîne, alors tous les autres potentiel redox des accepteurs d'électrons seront forcément supérieurs à $-0,32\text{V}$.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

5.2.3.2. La chaîne de transporteurs d'électrons

On dénombre 4 complexes dans cette chaîne et 5 si on prend en compte l'ATP synthase (voir après).

Le premier complexe enzymatique est appelé **NADH déshydrogénase** car il permet l'oxydation du NADH,H⁺. Il est aussi appelé NADH coenzyme Q réductase dans le sens où il réduit le coenzyme Q, la molécule suivante de la chaîne.

La réaction d'oxydation du NADH,H⁺ en NAD⁺ est la suivante :



Le NADH,H⁺ permet donc, en s'oxydant en NAD⁺, de céder 2 électrons à la coenzyme Q (aussi appelée ubiquinone).

L'ubiquinone se réduit donc en acceptant ces électrons. Le transfert d'électrons vers l'ubiquinone est spontané car le potentiel redox du couple coenzyme Q10 réduit/coenzyme Q10 oxydé est supérieur à celui du couple NADH,H⁺/NAD⁺, il vaut +0,06V. Comme ce transfert d'électrons est spontané, cela fournit de l'énergie qui permet le pompage de 4 protons H⁺ de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire.

Le complexe 2 de la chaîne respiratoire mitochondriale est appelé **succinate déshydrogénase** ou encore succinate coenzyme Q réductase dans le sens où il réduit le coenzyme Q, la molécule suivante de la chaîne. En fait les complexes 1 et 2 cèdent tous les deux leurs électrons vers l'ubiquinone, il ne faut pas penser que le complexe 1 cède ses électrons au complexe 2.

Succinate déshydrogénase, cela ne vous rappelle rien ? Eh oui, c'était une des enzymes du cycle de Krebs, catalysant l'oxydation du succinate en fumarate. En fait le complexe 2 contient la succinate déshydrogénase mais ce n'est pas seulement la succinate déshydrogénase, un complexe enzymatique contient plusieurs autres choses : des centres fer etc. La succinate déshydrogénase qui oxyde le succinate en fumarate durant le cycle de Krebs fait donc partie du complexe 2 et se situe donc sur la membrane interne mitochondriale, réagissant avec le succinate de la matrice mitochondriale. En fait lorsque le succinate est oxydé en fumarate, les électrons sont dans un premier temps récupérés par le FAD qui se réduit en FADH₂ (ce que nous avons vu dans le cycle de Krebs). Ensuite seulement le FADH₂ se réoxyde en FAD pour pouvoir être réduit ultérieurement lors de nouveaux cycles de Krebs, un peu comme pour le NADH,H⁺. Les électrons cédés par le FADH₂ qui se réoxyde en FAD vont être captés par l'ubiquinone, qui va se réduire.

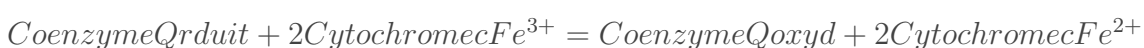
La réaction d'oxydation du FADH₂ en FAD est la suivante :



Même si le transfert est encore spontané (potentiel redox de -0,20V pour le couple FADH₂/FAD), on n'observe pas de transfert de protons H⁺ vers l'espace intermembranaire.

Le complexe 3 de la chaîne est appelé coenzyme Q cytochrome c réductase car il permet l'oxydation du coenzyme Q et la réduction du cytochrome c, la molécule succédant le coenzyme Q dans la chaîne respiratoire.

Ainsi le coenzyme Q qui avait été réduit en acceptant les électrons du FADH₂ et NADH,H⁺, va s'oxyder en cédant ses électrons au cytochrome c selon la réaction :



III. Pourquoi le cyanure tue ?

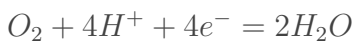
Le transfert est bien spontané, le potentiel redox du couple coenzyme Q10 réduit/coenzyme Q10 oxydé étant de +0,06V et celui du couple cytochrome c réduit/cytochrome c oxydé vaut +0,22V.

Le transfert permet encore une fois de transférer 4 protons H⁺ depuis la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire.

Le dernier complexe est appelé cytochrome c oxydase car il permet l'oxydation du cytochrome c réduit par le complexe 3. Il permet donc la réduction de l'accepteur final d'électrons qui est le dioxygène qui se réduira en molécule d'eau.

Le transfert est spontané car le potentiel redox du couple H₂O/O₂ est très élevé, parmi les plus élevés rencontrés, il vaut +0,82V ! Ce transfert permet de pomper 2 protons H⁺ (et non plus 4) de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire.

Il y a réduction du dioxygène selon la réaction suivante :



Pour résumé voici une très belle image montrant la chaîne respiratoire, cela permettra de mieux visualiser les choses pour vous :

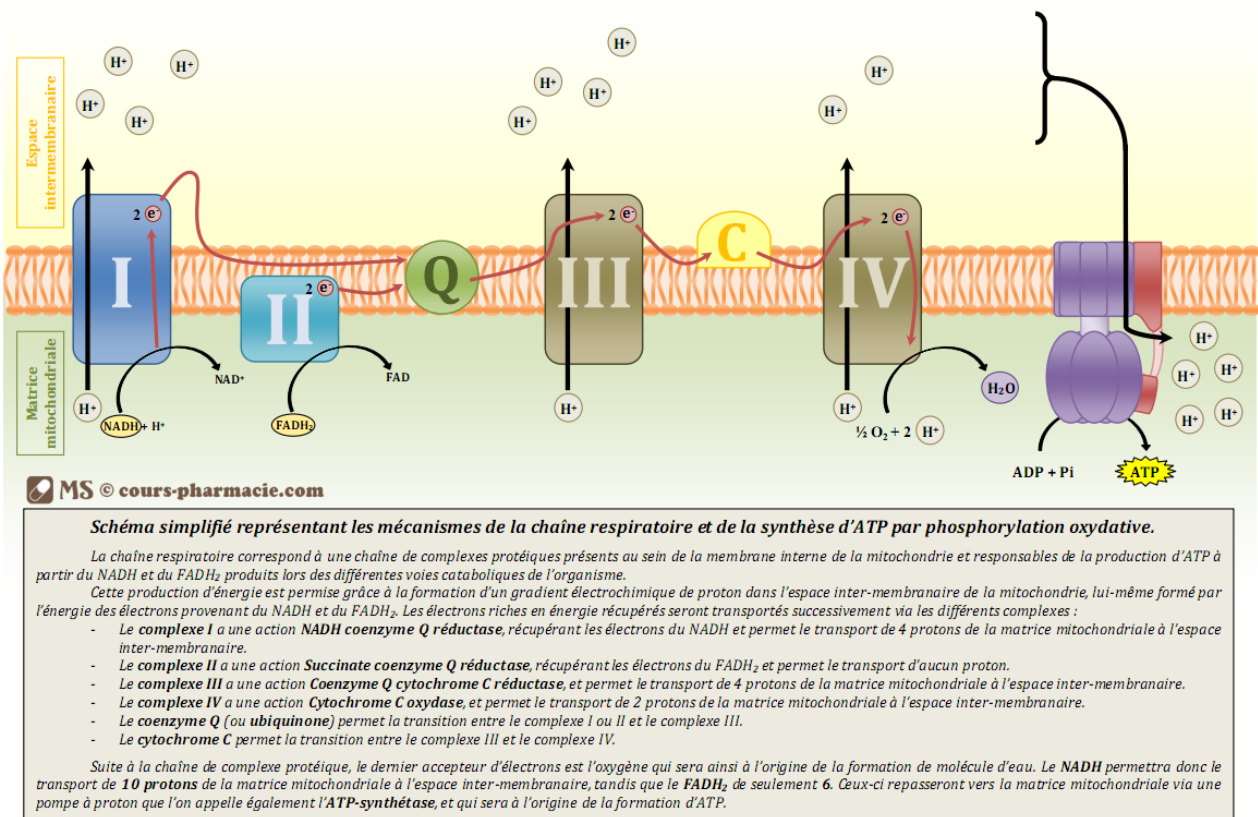


FIGURE 5.3. – La chaîne respiratoire mitochondriale

III. Pourquoi le cyanure tue ?

5.2.4. La synthèse d'ATP nécessite de l'énergie

Ainsi nous extrapoler et dire que pour faire de l'énergie il faut de l'énergie, c'est con la vie parfois. En effet la réduction d'une seule molécule de dioxygène en fin de chaîne respiratoire nécessite donc 4 protons H^+ présents dans la matrice mitochondriale ainsi que 4 électrons, qui viennent vers le dioxygène depuis le cytochrome c qui s'oxyde donc. Une partie des protons H^+ de la matrice est donc pompée vers l'espace intermembranaire au cours des transferts successifs des électrons dans la chaîne mais pas tous, une partie reste disponible dans la matrice pour réduire le dioxygène en eau.

?

Mais pomper ces protons vers l'espace intermembranaire, à force cela ne risque-t-il pas de vider la matrice mitochondriale de ses protons et donc de ne plus permettre la réduction du dioxygène en eau ?

Non ! Et pour une bonne raison.

Il y aura toujours des protons disponibles dans la matrice, seulement il y en aura toujours plus dans l'espace intermembranaire que dans la matrice. Comme la concentration des protons en solution renvoie au pH alors l'espace intermembranaire sera plus acide que la matrice mitochondriale. Comme les protons sont chargés positivement alors l'espace intermembranaire sera chargé positivement par rapport à la matrice mitochondriale, d'où le potentiel membranaire mitochondrial observé sur l'image que nous vous avons donné : $-150mV$!

Comme la membrane interne mitochondriale est imperméable aux protons alors il n'y a pas de fuite et ces protons s'accumulent bien dans l'espace intermembranaire au cours du fonctionnement de la chaîne respiratoire. Ils sont alors plus concentrés dans cet espace et peuvent donc être transportés passivement vers la matrice mitochondriale pour y retourner et donc qu'il y ait toujours des protons disponibles dans la matrice : il s'agit d'un transport passif par diffusion facilitée qui se fait à travers un complexe spécial appelé **l'ATP synthase**, souvent considéré comme étant le 5ème complexe de la chaîne respiratoire. De plus le fait que la matrice mitochondriale soit chargée négativement par rapport à l'espace intermembranaire facilite le transport des protons vers la matrice car ils sont chargés positivement, deux charges de signes opposés s'attirant.

Si la membrane interne mitochondriale devenait perméable aux protons pour une raison ou pour une autre, il y aurait dissipation de ce gradient de protons et cela poserait problème. En effet maintenir une plus grande concentration de protons dans l'espace intermembranaire va être la clé de la synthèse de l'ATP (ouf, enfin !).

En diffusant passivement vers la matrice, les protons passant à travers l'ATP synthase vont permettre en quelque sorte d'activer l'ATP synthase par des changements de conformation. L'ATP synthase a pour molécules cibles du P_i et de l'ADP, en changeant de conformation elle va permettre la synthèse d'ATP à partir de la condensation d'ADP et de P_i , l'ATP sera ensuite relâché dans la matrice mitochondriale.

Ainsi la synthèse d'ATP se fait en utilisant l'énergie dégagée par le retour des protons vers la matrice mitochondriale, on dit que la présence d'une forte concentration de protons en H^+ dans l'espace intermembranaire par rapport à la matrice mitochondriale constitue une force appelée **force proton-motrice** : cette théorie expliquant la synthèse d'ATP est maintenant largement

III. Pourquoi le cyanure tue ?

acceptée dans le monde scientifique et avait été postulée par Mitchell sous le nom de la **théorie chimio-osmotique de Mitchell**.

Il y a alors un couplage entre des réactions nécessitant de l'énergie, dites réactions endergoniques (ici faire de l'ATP coûte de l'énergie) et les réactions libérant de l'énergie, dites réactions exergoniques (ici le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire, car ils sont spontanés en suivant les potentiels redox croissants). Les réactions exergoniques permettent la réalisation des réactions endergoniques.

On parle de phosphorylation oxydative de l'ADP en ATP : car il est phosphorylé en présence de dioxygène.

5.2.5. Les différents transports au niveau de la membrane interne mitochondriale

Si vous revenez sur l'image que nous vous avons donné, montrant le symport pyruvate/ H^+ , on y voyait également d'autres transporteurs au niveau de la membrane interne mitochondriale, il est temps d'y revenir.

Sur cette image $H_2PO_4^-$ est l'équivalent du P_i , il existe donc également un symport P_i/H^+ au niveau de la membrane interne mitochondriale, assurant en permanence le transfert de P_i vers la matrice mitochondriale, utilisé pour la synthèse d'ATP. Comme le P_i est chargé négativement il aura du mal à aller vers la matrice, elle aussi, chargée négativement. C'est la raison d'être de ce symport qui va utiliser l'énergie contenue dans le gradient électrochimique des protons qui, eux, diffusent selon leur gradient électrochimique vers la matrice pour permettre le transport dans le même sens des P_i : c'est bien un transport actif secondaire, rappelez-vous. Il en est de même pour la pyruvate translocase, ce que nous avons oublié de vous signaler plus tôt dans ce cours.

Par ailleurs une fois l'ATP produit celui-ci doit sortir de la matrice mitochondriale pour rejoindre l'espace intermembranaire et le reste de la cellule. Pour cela un transporteur appelé ATP translocase fonctionne en échangeant un ADP contre un ATP. L'ADP rejoint la matrice et l'ATP sort, les deux molécules sont transportées dans le sens inverse, ce n'est plus ce qu'on appelle un symport mais un **antiport**.

5.2.6. Le rendement final d'ATP : depuis la voie EMP jusqu'à la chaîne respiratoire est considérable

Finissons en regardant combien d'ATP on a pu produire à partir d'une seule molécule de glucose.

Avant cela il faut savoir qu'une molécule de $NADH, H^+$ permet, en se réoxydant et en cédant ses électrons, la synthèse de 3 ATP (2,5 en réalité) alors qu'une molécule de $FADH_2$ permet, en se réoxydant et en cédant ses électrons, la synthèse de 2 ATP (1,5 en réalité), ce plus faible rendement pour $FADH_2$ est sans doute dû au fait que le complexe 2 ne permet pas de pomper les protons vers l'espace intermembranaire (voir avant).

III. Pourquoi le cyanure tue ?

5.2.6.1. Durant la voie EMP

On produit 2 ATP et 2 NADH,H⁺. Ce NADH,H⁺ cytoplasmique transmet ses électrons jusqu'à la membrane interne mitochondriale, cela permettra ainsi sa réoxydation dans le cytoplasme pour que la voie EMP puisse se poursuivre ultérieurement. Les NADH,H⁺ de la matrice mitochondriale, eux, se réoxydent comme nous l'avons vu avant.

Ce transport des électrons depuis le NADH,H⁺ cytosolique jusqu'à la membrane interne mitochondriale peut se faire via deux systèmes : celui appelé la navette malate-aspartate ou celui de la navette du glycérol-3-phosphatase (à ne pas confondre avec le glyceraldéhyde-3-phosphate de la voie EMP). Selon la navette utilisée 2 ou 3 ATP seront produits par NADH,H⁺ cytosolique réoxydé. La navette malate-aspartate permettra la production de 3 ATP alors que celle du glycérol-3-phosphate permettra la production de 2 ATP. Cela se répercutera donc sur le rendement final.

Comme 1 NADH,H⁺ permet la production de 3 ATP, le rendement provisoire pendant la voie EMP est de 8 ATP si on considère la navette malate-aspartate ou 6 ATP si on considère la navette du glycérol-3-phosphate. La navette du glycérol-3-phosphate est donc énergétiquement moins intéressante pour la cellule mais est en revanche plus rapide pour elle, ce qui est utile pour des organes devant consommer de l'énergie rapidement comme les muscles ou encore le cerveau.

5.2.6.2. Durant la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-coA

On produit 2 NADH,H⁺ qui permettront la formation de 6 ATP.

5.2.6.3. Durant le cycle de Krebs + chaîne respiratoire

On produit 6 NADH,H⁺, 2 ATP ou 2 GTP et 2 FADH₂. On a alors production de 24 ATP grâce à la chaîne respiratoire ensuite !

5.2.6.4. Depuis le début

On produit ainsi, depuis la voie EMP jusqu'à la chaîne respiratoire, un total de 36 ou 38 ATP selon la navette considérée ! C'est satisfaisant pour assurer la fonction des cellules consommatrices d'énergie !

5.3. Revenons sur notre cyanure

Et donc le cyanure dans tout cela ?

Bonne question, nous y voilà enfin après ces voies interminables !

Nous avons rejeté notre hypothèse qui disait que c'est le manque de glucose qui tuait. Alors nous avons dit que c'est un autre mécanisme qui est en cause dans la mort par l'intoxication au cyanure, sans le trouver. Avant ça il était plus que nécessaire de comprendre comment la cellule produit son énergie à partir de glucose et vous allez comprendre pourquoi maintenant.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Si ce n'est pas le glucose qui manque c'est autre chose. Est-ce le dioxygène ? Non car on respire, pourtant on meurt quand même. Les deux sont là mais on meurt, pourquoi ?

Le poison doit alors sans doute bloquer quelque chose, une voie primordiale dans la synthèse d'ATP puisque sans ATP c'est la mort. Mais que bloque-t-il, à quel niveau ? La voie EMP ? La décarboxylation oxydative du pyruvate ? Le cycle de Krebs ? La chaîne respiratoire mitochondriale ? Une combinaison de tout cela ? Absolument tout ?

Pas facile de le savoir comme ça. Mais nous vous proposons quelques expériences, inventées par moi.

Expérience 1 : contrôle positif

On cherche à déterminer le mode d'action du cyanure sur la synthèse d'ATP cellulaire.

Sur une culture cellulaire eucaryote placée dans des conditions reproduisant celles in-vivo (concentrations ioniques, températures, pression osmotique, glucose présent, dioxygène...) on dose l'ATP produit à différents temps notés t.

À t=5min : le taux d'ATP est constant.

À t=10min : injection d'eau physiologique, le taux d'ATP reste constant.

Expérience 2 : blocage de la voie EMP

À t=5min : le taux d'ATP est constant.

À t=10min : injection d'un puissant inhibiteur de la pyruvate kinase. On observe que le taux d'ATP produit diminue considérablement.

À t=15min : injection de taux élevés de pyruvate. Les taux d'ATP produits réaugmentent peu à peu.

Lorsque la même expérience est menée en utilisant du cyanure à la place d'un inhibiteur de la pyruvate kinase, les résultats observés sont différents : la production d'ATP n'est pas restaurée.

Expérience 3 : blocage de la décarboxylation oxydative du pyruvate

À t=5min : le taux d'ATP est constant.

À t=10min : injection d'un puissant inhibiteur de la pyruvate déshydrogénase. On observe que le taux d'ATP produit diminue considérablement.

À t=15min : injection de taux élevés d'acétyl-coA. Les taux d'ATP produits réaugmentent peu à peu.

Lorsque la même expérience est menée en utilisant du cyanure à la place d'un inhibiteur de la pyruvate déshydrogénase, les résultats observés sont différents : la production d'ATP n'est pas restaurée.

Expérience 4 : blocage au début du cycle de Krebs (empêchant toute formation de pouvoir réducteur)

À t=5min : le taux d'ATP est constant.

À t=10min : injection d'un puissant inhibiteur de l'aconitase. On observe que le taux d'ATP produit diminue considérablement.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

À $t=15\text{min}$: injection de taux élevés de pouvoir réducteur. Les taux d'ATP produits réaugmentent peu à peu.

Lorsque la même expérience est menée en utilisant du cyanure à la place d'un inhibiteur de l'aconitase, les résultats observés sont différents : la production d'ATP n'est pas restaurée.

Interprétation

L'expérience 1 est simplement un test de contrôle positif, il montre ce qu'il se passe en temps normal avec du glucose disponible dans le milieu, donc il y a production d'ATP. Il permet également de savoir que ce n'est pas la technique employée d'injection des produits dans le milieu qui est responsable de la modification des taux d'ATP dans les autres expériences, car en injectant de l'eau rien ne se passe. Ce sont donc les drogues qui agissent vraiment sur les taux d'ATP produits ensuite.

L'expérience 2 montre une diminution d'ATP après injection d'un inhibiteur de la pyruvate kinase, dernière enzyme de la voie EMP produisant le pyruvate. En effet sans pyruvate on court-circuite les voies métaboliques et pas d'ATP produit finalement. Il y a restauration d'ATP quand on injecte directement dans le milieu le pyruvate, toujours en présence de l'inhibiteur, car cela permet de contourner la réaction catalysée par la pyruvate kinase. En présence de cyanure à la place de l'inhibiteur, l'apport de pyruvate ne change rien. C'est donc que le cyanure bloque en aval, c'est-à-dire après, la voie EMP !

L'expérience 3 montre une diminution d'ATP après injection d'un inhibiteur de la pyruvate déshydrogénase, enzyme transformant le pyruvate en acétyl-coA dans la matrice mitochondriale. C'est normal puisque c'est un composant essentiel pour le cycle de Krebs et donc la formation d'ATP finalement. On restaure l'ATP en injectant directement dans le milieu l'acétyl-coA, toujours en présence de l'inhibiteur, cela permet de contourner la réaction catalysée par la pyruvate déshydrogénase. En présence de cyanure à la place de l'inhibiteur, l'apport d'acétyl-coA ne change rien. C'est donc que le cyanure bloque après cette étape de décarboxylation oxydative.

L'expérience 4 montre une diminution d'ATP après injection d'un inhibiteur de l'aconitase, enzyme transformant le citrate en isocitrate. C'est normal puisqu'on bloque au tout début du cycle, ne permettant pas de produire le pouvoir réducteur NADH,H^+ et FADH_2 , il s'ensuit une perte conséquente d'ATP. En injectant directement ce pouvoir réducteur dans le milieu, toujours en présence de l'inhibiteur, on restaure la production d'ATP. En présence de cyanure à la place de l'inhibiteur, l'apport de pouvoir réducteur ne change rien, le cyanure bloque toujours après cette étape.

Il ne peut pas bloquer plus tard dans le cycle de Krebs car on apporte le pouvoir réducteur directement et pas seulement la molécule permettant de contourner la réaction inhibée, c'est-à-dire l'isocitrate. Ainsi nous sommes certains que le blocage a lieu au niveau de la chaîne respiratoire, sur l'un des 5 complexes, ou même au niveau de l'ubiquinone ou du cytochrome c. En réalité, **le cyanure inhibe le complexe 4 de la chaîne respiratoire.**

On comprend désormais mieux pourquoi le cyanure est rapidement mortel, même en présence de glucose et de dioxygène celui-ci ne peut être utilisé. Puisque le complexe 4 est inhibé alors il ne cède plus ses électrons au dioxygène, celui-ci ne se réduit plus en eau et s'accumule dans les cellules et le sang. Il donne ainsi quelques fois une teinte rose vif à la peau, témoignant de la non-utilisation du dioxygène par les cellules, malgré qu'il soit présent dans l'organisme. Si

III. Pourquoi le cyanure tue ?

le complexe 4 ne cède plus ses électrons au dioxygène alors il reste réduit, il fait comme un embouteillage à tous les complexes qui le précèdent sur la chaîne !

En reprenant l'image du chantier avec la chaîne de personnes, imaginez que l'avant dernière personne de la file décide pour n'importe quelle raison de ne plus céder son sac de ciment à la dernière personne, représentant le dioxygène. Que se passerait-il ? Eh bien elle aurait ses deux mains occupées à porter le sac : **cette personne ne pourrait plus accepter un autre sac.**

Ainsi la personne derrière elle ne pourrait plus non plus donner son sac, même si elle le souhaite. À son tour elle aurait ses mains occupées et ne pourrait plus accepter de sac, de proche en proche jusqu'à la première personne qui ne pourrait pas non plus donner son sac à la deuxième. Dans la chaîne respiratoire la situation est identique, le cytochrome c n'est plus oxydé et reste réduit, il s'en suit par voie de conséquence que le complexe 3 reste réduit, l'ubiquinone également puis les complexes 1 et 2, en un mot : **il y a arrêt du transport des électrons**, même en présence de pouvoir réducteur car le NADH,H⁺ et FADH₂ ne peuvent plus se réoxyder.

Cela perturbe le cycle de Krebs car ces molécules sont limitantes, à force il va s'arrêter au niveau de la réaction catalysée par l'isocitrate déshydrogénase, soit la première oxydation du cycle. Cet arrêt du transfert des électrons dans la chaîne ne permet donc plus de pomper des protons vers l'espace intermembranaire et le gradient électrochimique de proton disparaît puisqu'à force que les protons diffusent vers la matrice pour la synthèse d'ATP ils n'y retournent plus, il y a équilibre des concentrations des deux côtés de la membrane interne mitochondriale.

Il n'y a plus de possibilité pour l'ATP synthase de faire de l'ATP car les protons ne diffusent plus vers la matrice, il y a équilibre, la matrice a maintenant gagné des charges positives en nombre et les concentrations sont égales des deux côtés de la membrane. L'ATP est nécessaire à des fonctions cellulaires importantes comme la contraction musculaire, il en résulterait rapidement un blocage des muscles respiratoires et cardiaques par exemple. Le système nerveux ne fonctionnerait plus également. Cela concorde bien avec les symptômes observés en cas d'intoxication au cyanure (apnée, confusions, coma, gêne respiratoire puis mort...).

Pour revenir sur le début de ce chapitre, nous avons supposé que le cyanure tuait en empêchant l'absorption intestinale du glucose, on sait maintenant que la mort n'est pas due à ça mais sachez que nous n'avions pas tout faux quand même !

En effet il y a une contribution modeste du cyanure sur l'absorption intestinale du glucose ainsi que sur l'oxygénation des tissus, c'est l'objet de notre prochain chapitre.

Long chapitre n'est-ce pas ?

Vous comprenez maintenant mieux l'action du cyanure sur l'organisme.

Voici ce qu'il faut en retenir :

i

L'essentiel : le glucose est absorbé au niveau de l'intestin grêle et ainsi mis à disposition dans le sang pour toutes les cellules de l'organisme. Parallèlement le dioxygène inspiré atteint également le sang pour être utilisé par les cellules. Le glucose subit dans le cytoplasme des cellules la voie EMP et donne 2 pyruvate qui iront dans la matrice

III. Pourquoi le cyanure tue ?

i

mitochondriale pour donner 2 acétyl-coA. Ces derniers subiront le cycle de Krebs où, chaque tour de cycle, permettra de rejeter 2 molécules de CO₂, produire 3 NADH,H⁺, 1 ATP ou GTP et 1 FADH₂. Ce pouvoir réducteur sous forme de NADH,H⁺ et FADH₂ alimentera la chaîne respiratoire de la membrane interne mitochondriale via le transfert des électrons dont l'accepteur final, le dioxygène inspiré, se réduit en eau. Tant que le dioxygène est disponible le transfert continue et permet de pomper des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire, créant un gradient électrochimique de protons, qui en retournant dans la matrice via l'ATP synthase, permettront la synthèse d'ATP par l'ATP synthase.

6. Le cyanure, l'absorption du glucose et l'extraction du dioxygène par les tissus

À la fin du précédent chapitre nous vous avons dit que le cyanure pouvait également réduire l'absorption intestinale de glucose ainsi que l'oxygénation des tissus. Certes ce ne sont pas ces deux effets qui permettent d'expliquer la mort mais ils existent quand même et constituent un facteur aggravant dans l'intoxication au cyanure. Nous pensons donc qu'il est tout de même important de les présenter.

À la fin de ce chapitre vous serez en mesure de :

- Comprendre comment le cyanure diminue l'absorption intestinale de glucose ;
- Comprendre comment l'organisme est alimenté en dioxygène avec les bases de la physiologie respiratoire et circulatoire (vous verrez c'est très intéressant au niveau fonctionnel) ;
- Comprendre de ce fait comment le cyanure diminue l'extraction de dioxygène par les tissus.

Sans plus attendre nous vous proposons de commencer par l'absorption intestinale de glucose et le cyanure. Pour une raison simple : cette partie va être rapide puisque nous avons déjà vu comment l'intestin était capable d'absorber le glucose et nous allons nous resservir de cette notion qui est normalement encore toute fraîche dans vos esprits.

6.1. Le cyanure diminue l'absorption intestinale de glucose

Au début du précédent chapitre nous avons étudié les phénomènes de transport du glucose au niveau de l'intestin. Pour rappel le glucose rentrait dans les entérocytes via un transporteur SGLT. Ce transport est qualifié de transport actif secondaire puisqu'il utilise l'énergie contenue dans le gradient électrochimique du sodium (symport sodium et glucose, les deux entrent dans l'entérocyte). Et justement nous avons aussi dit que le transport actif secondaire dépendait du transport actif primaire dans le sens où c'est l'action de la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ qui permet de maintenir une plus grande concentration de sodium dans le milieu extracellulaire. Et cette pompe utilise de l'ATP pour fonctionner.

Vous voyez où nous voulons en venir ? Le cyanure empêche la production d'ATP comme déjà vu précédemment. Donc la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ ne pourra plus (ou beaucoup moins bien) maintenir une plus forte concentration de sodium extracellulaire. Ainsi le transport actif secondaire sera perturbé, les concentrations de sodium intracellulaire et extracellulaire vont s'équilibrer et le flux net de sodium sera nul. Le glucose ne pourra donc plus rentrer dans les entérocytes puisqu'il est plus concentré dans les entérocytes que dans la lumière intestinale et son transport nécessitait ce transport actif secondaire justement !

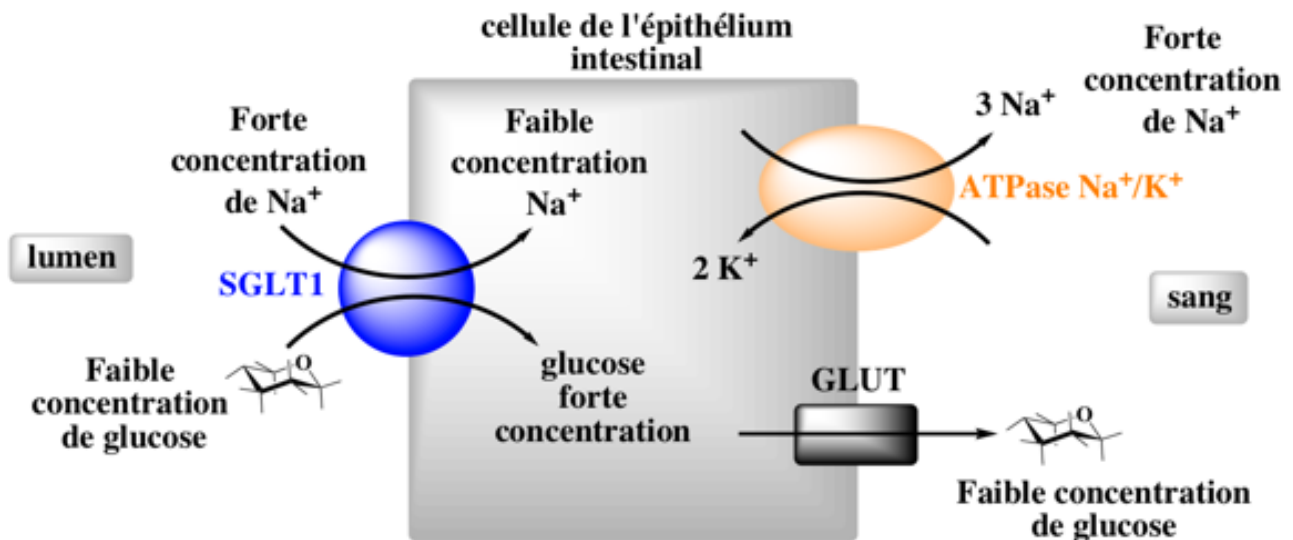
III. Pourquoi le cyanure tue ?

?

D'accord. Mais le glucose qui était déjà présent dans l'entérocyte ira dans le sang et finalement, au fur et à mesure du temps, il ne devrait plus en rester dans l'entérocyte. À ce moment précis, le glucose de la lumière intestinale ne pourrait-il pas pénétrer dans les entérocytes même sans transport actif secondaire ?

C'est bien vu, très bien vu même ! Si vous vous êtes posé la question seul cela montre que vous commencez à très bien maîtriser le sujet. Sinon aucune inquiétude, vous êtes là pour en savoir plus justement. Pour répondre à cette question il faut savoir que nous vous avons volontairement caché quelque chose (eh oui encore). En fait les entérocytes possèdent bien le transporteur SGLT mais également un transporteur GLUT qui pour rappel permet le passage du glucose selon son gradient de concentration (donc du milieu où il est le plus concentré vers celui où il est moins concentré). Ce transporteur GLUT n'est pas seulement à l'autre bout de la cellule comme dit dans le précédent chapitre mais peut aussi être retrouvé sur la même face de la cellule où est retrouvé le transporteur SGLT.

Nous vous avons remis l'image du chapitre précédent pour plus de clarté (qui ne montre pas la présence du transporteur GLUT sur la même face que le transporteur SGLT, mais cela existe, nous vous l'assurons) :



E. Jaspard (2013)

FIGURE 6.1. – Mécanisme d'absorption intestinale du glucose

Donc la réponse à la question est **oui**, en présence de cyanure le glucose pourra tout de même au bout d'un certain temps entrer dans les entérocytes. Seulement son transport sera bien ralenti car il aurait pu déjà y entrer via le transporteur SGLT, sans attendre que le gradient de glucose soit favorable à son entrée dans les entérocytes via ce transporteur GLUT.

De manière plus physiologique, ce transporteur GLUT qui est retrouvé à côté du transporteur SGLT, sert à faire entrer le glucose quand il est plus concentré dans la lumière intestinale que dans les entérocytes. En effet nous ne vous l'avions pas dit (et l'image dit même le contraire ici) mais

III. Pourquoi le cyanure tue ?

le glucose n'est pas toujours plus concentré dans les entérocytes que dans la lumière intestinale. Après un repas, surtout très sucré et riche en glucose, le glucose de la lumière intestinale devient plus concentré que dans les entérocytes et peut donc entrer dans les entérocytes sans le transporteur SGLT donc sans transport actif secondaire. Seulement le transporteur SGLT est quand même très utile physiologiquement puisqu'il permet l'entrée de glucose contre son gradient de concentration, même quand le rapport de concentration s'inverse (et Dieu sait que c'est souvent le cas). Cela permet au corps d'être assuré de toujours avoir assez de glucose.

6.2. Le cyanure diminue l'extraction du dioxygène par les tissus

En plus de diminuer l'absorption intestinale de glucose le cyanure peut également diminuer l'extraction du dioxygène par les tissus périphériques (principalement les muscles). La grande question c'est comment ? Nous avons vu que la diminution d'absorption intestinale du glucose pouvait finalement s'expliquer par la diminution de production d'ATP en présence de cyanure. Alors comme tout bon scientifique qui se respecte nous allons faire une hypothèse très simple : la diminution d'extraction du dioxygène par les tissus est également due à la diminution de production d'ATP en présence de cyanure.

Et est-ce que c'est vrai ? C'est l'objet de cette partie !

Bon déjà, ce qui nous vient en premier à l'esprit, si on souhaite confirmer ou infirmer cette hypothèse, c'est de faire le parallèle avec le cas du glucose. Rappelez-vous, le glucose est d'abord dans la lumière intestinale avant d'être absorbé pour aller dans le sang. Ensuite il est absorbé par les divers tissus de l'organisme. Et concernant le dioxygène ? Vous avez la réponse. On respire, ce dernier se trouve donc dans les poumons (comme pour l'intestin on va parler de lumière alvéolaire, c'est-à-dire l'intérieur des alvéoles pulmonaires). Ensuite le dioxygène peut gagner le sang et une fois dans le sang pourra être utilisé là aussi par les divers tissus de l'organisme. Si vous suivez toujours, la comparaison avec le glucose doit se faire au niveau du passage alvéoles/sang. Puisque c'est l'équivalent du passage intestin/sang pour le glucose et c'est à ce passage que nous avons expliqué l'effet du cyanure sur la diminution d'absorption intestinale de glucose. Donc pouvons-nous expliquer l'effet du cyanure sur la diminution d'extraction du dioxygène par les tissus en nous concentrant au niveau du passage alvéoles/sang ? Puisque si moins de dioxygène parvient à gagner le sang alors les tissus pourront moins bien tirer le dioxygène dont ils ont besoin pour fonctionner.

Et pour le savoir il semble nécessaire d'étudier le mécanisme de diffusion du dioxygène depuis les alvéoles jusqu'au sang. S'il nécessite de l'ATP c'est gagné puisque le cyanure bloque sa production ! Alors qu'en est-il ?

6.2.1. Le mécanisme de diffusion du dioxygène

Voici une bien belle illustration de l'interface alvéoles/sang aussi appelée interface air/sang.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

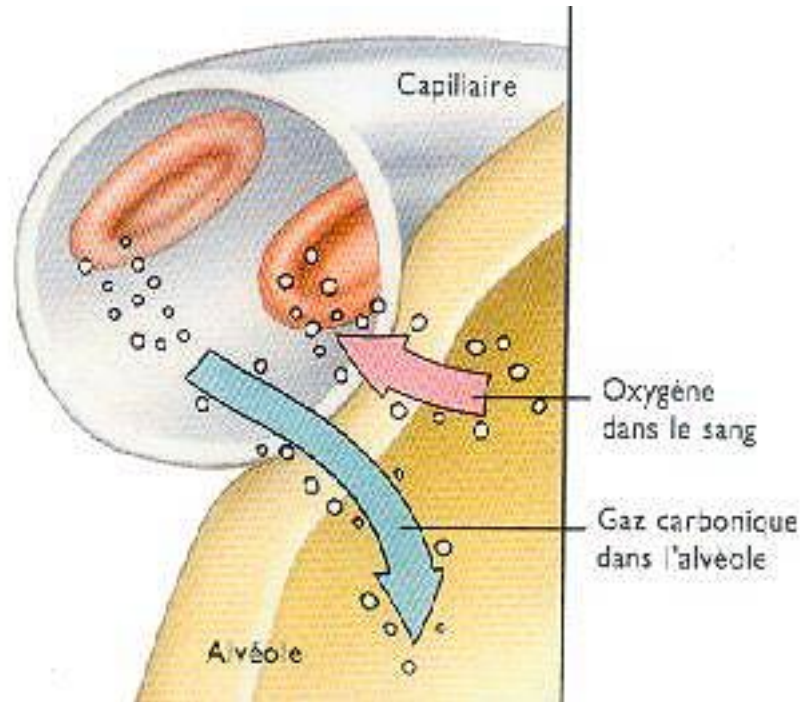


FIGURE 6.2. – Interface air/sang (alvéoles/sang) (Illustration selon <http://dynamie.com>)

Sur cette image vous voyez que le dioxygène passe des alvéoles vers le sang et le gaz carbonique (le dioxyde de carbone) passe du sang vers les alvéoles pour y être expiré. Si nous vous donnons cette image ce n'est pas pour rien. Nous n'avons pas envie de vous ennuyer avec des considérations histologiques (étude des tissus) et avec des noms à dormir debout (du type endothélium, interstitium et d'autres, bon ok j'arrête, ne serait-ce que par respect pour les gens dont le travail est d'étudier les tissus), du coup nous préférons vous donner une image concrète. Nous préférons évoquer avec vous le côté fonctionnel et ce qui va nous intéresser ici c'est le mécanisme qui permet au dioxygène de passer vers le sang, en particulier s'il dépend de l'ATP.

Pour le savoir intéressons-nous un peu aux membranes plasmiques, c'est-à-dire ce qui délimite une cellule de son environnement. Dans notre cas la cellule qui borde les alvéoles est une cellule épithéliale, par exemple un pneumocyte (pour faire le lien avec l'intestin, l'équivalent était l'entérocyte). La membrane plasmique du pneumocyte délimite donc le pneumocyte de l'air contenu dans les alvéoles. Voici une image d'une membrane plasmique :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

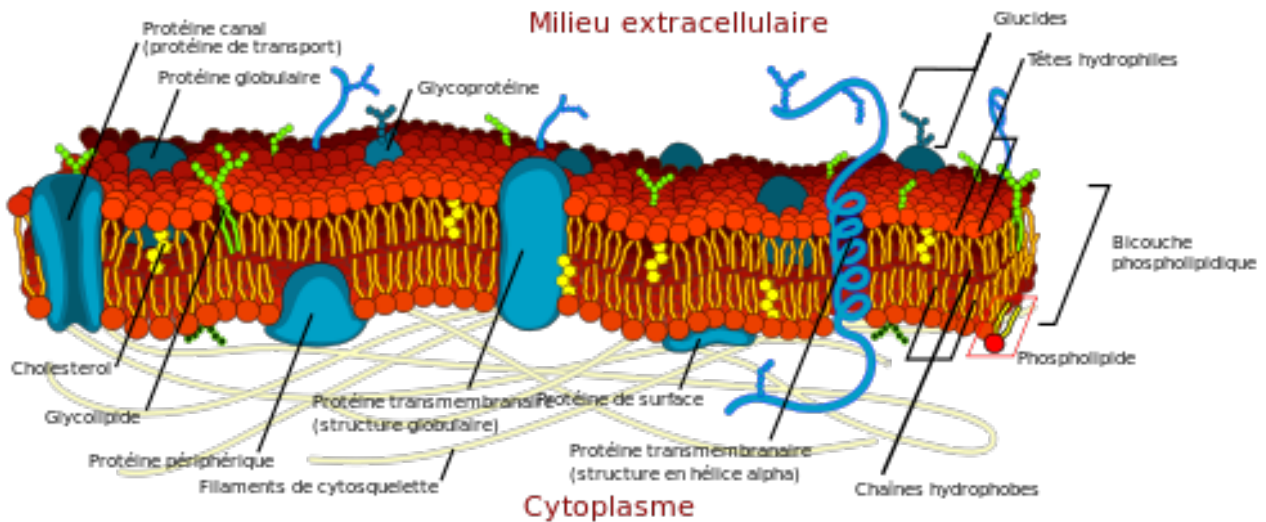


FIGURE 6.3. – Ouah c'est beau une membrane plasmique (Illustration selon <http://wikipedia.org>)

La membrane plasmique a plusieurs rôles dont celui de protéger la cellule de son environnement. Mais ce qui va nous intéresser c'est la composition de cette membrane. Sur l'image vous voyez des choses bleues aux formes un peu bizarres, on ne va pas s'y intéresser. Retenez simplement que ce sont des protéines ancrées dans la membrane et qui ont plusieurs rôles (par exemple faire passer des ions vers l'intérieur des cellules, mettez ça en lien avec la première partie quand nous parlions des canaux voltage dépendant avec le potentiel d'action). Les transporteurs sont aussi des protéines qui peuvent être retrouvées dans les membranes plasmiques, par exemple SGLT et GLUT pour ce que nous venons de voir au niveau de la membrane plasmique des entérocytes.

Mais sur l'image vous voyez aussi du rouge, surtout du rouge en fait. Et c'est ce qui va nous intéresser maintenant. Ce ne sont pas des protéines mais des lipides (la composante gras de l'organisme pour faire très simple). Et les membranes plasmiques sont composées de lipides particuliers appelés des phospholipides (d'autres lipides comme le cholestérol entrent aussi dans la composition des membranes). Au niveau de la classification il faut savoir que les phospholipides comprennent les phosphoglycérides et la sphingomyéline mais nous allons nous concentrer sur les phosphoglycérides. Au niveau moléculaire un phosphoglycéride c'est ça :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

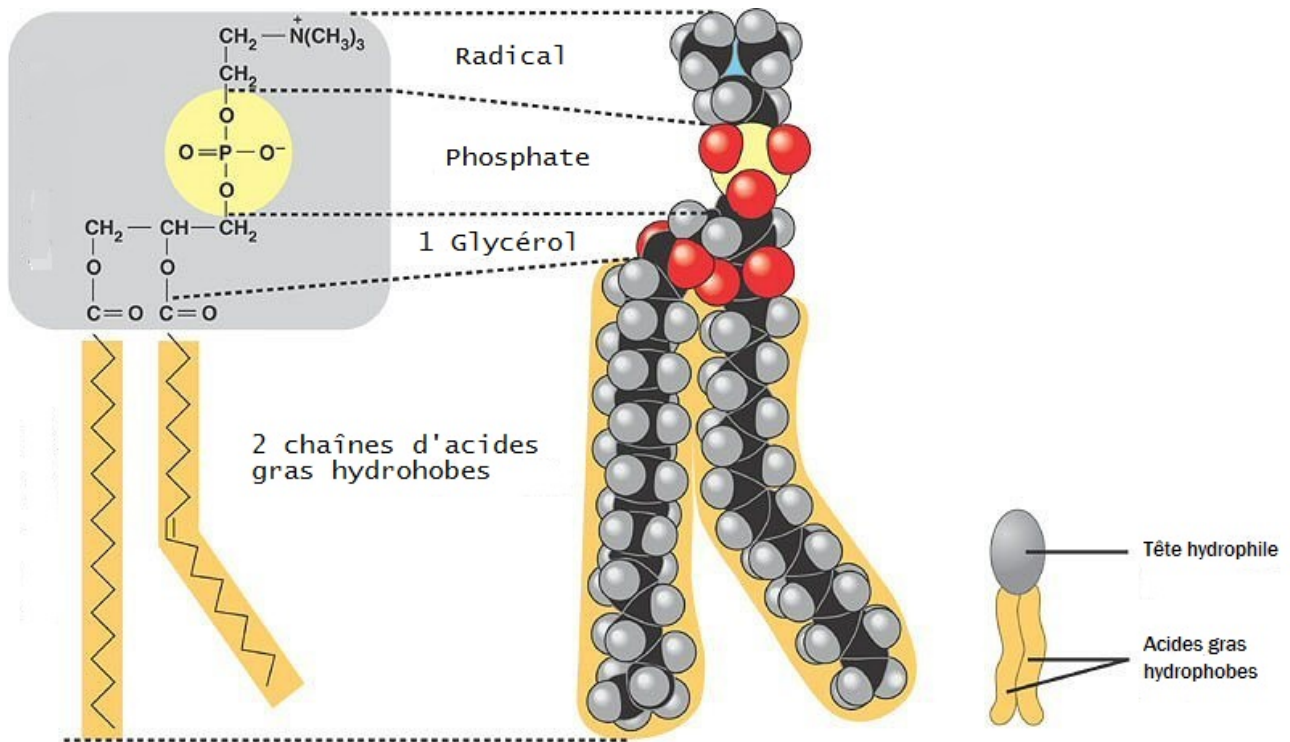


FIGURE 6.4. – Oh mon Dieu (Illustration selon 2.bp.blogspot.com)

Il faut remarquer que la molécule **est organisée autour d'un squelette de glycérol** comme indiqué sur l'image. À partir de ce squelette deux molécules d'acides gras sont branchées dessus. Les deux acides gras sont encadrés en orange sur l'image et sont constitués d'un grand nombre d'atomes de carbone. On dit que ces acides gras constituent la partie **hydrophobe** du phosphoglycéride. Cela signifie que cette partie du phosphoglycéride n'a pas d'affinité avec l'eau et aura tendance à l'éviter. Au contraire la partie du phosphoglycéride contenant le groupement phosphate couplé au radical et que vous voyez également branché au squelette de glycérol est **hydrophile**. Cela signifie que cette partie de la molécule (indiquée en grise sur l'image) a plus d'affinité avec l'eau. En schématisant le phosphoglycéride peut donc être représenté comme une sorte de bonhomme avec deux jambes (les deux acides gras hydrophobes en orange) et avec une tête grise (la partie hydrophile de la molécule), c'est ce que vous voyez en bas à droite de l'image. On dit aussi que la molécule de phosphoglycéride est **amphiphile**, c'est-à-dire qu'elle comporte une partie hydrophobe et une autre partie hydrophile.

Nous vous racontons tout ça car cela a une conséquence fonctionnelle directe. Les milieux extracellulaire et intracellulaire sont composés d'eau donc cela signifie que la partie hydrophile du phosphoglycéride va avoir tendance à pointer vers ces milieux avec lesquels elle a de l'affinité. Au contraire les deux acides gras du phosphoglycéride auront tendance à éviter l'eau. Pour cela les deux acides gras ne pointeront pas vers le milieu extracellulaire car composé d'eau. Ils ne pourront pas non plus pointer vers le milieu intracellulaire car également composé d'eau. Mais alors comment vont-ils faire ? Eh bien en réalité deux phosphoglycérides vont s'associer dans une configuration qui va permettre à leurs molécules d'acides gras de minimiser leurs contacts avec l'eau. Pour cela les deux molécules d'acides gras de chacun des deux phosphoglycérides vont se rejoindre pour former une membrane plasmique constituée d'une bicouche lipidique (deux phosphoglycérides se faisant face à face). Le deuxième phosphoglycéride "du bas" aura également sa tête hydrophile orientée vers l'eau du milieu intracellulaire tandis que les deux

III. Pourquoi le cyanure tue ?

molécules d'acides gras s'organiseront avec les deux molécules d'acides gras du phosphoglycéride "du haut".

Regardez l'image précédente de la membrane plasmique pour mieux situer tout cela.

Une autre conséquence fonctionnelle très importante, et là c'est ce qui va nous intéresser, c'est que seules les molécules **liposolubles**, solubles dans les lipides, pourront traverser les membranes plasmiques pour gagner le milieu intracellulaire. Par exemple le dioxygène et le dioxyde de carbone sont liposolubles. Certaines vitamines et les hormones stéroïdiennes sont également liposolubles. Au contraire les espèces chargées comme les ions et d'autres molécules comme l'eau ou le glucose ne sont pas liposolubles et ne pourront donc pas traverser les membranes biologiques sans l'aide de transporteurs ou canaux ioniques particuliers. Vous comprenez maintenant mieux pourquoi nous vous avons raconté tout cela sur les membranes plasmiques. **Nos deux gaz d'intérêt, le dioxygène et le dioxyde de carbone, pourront traverser les membranes biologiques sans transporteur particulier**, au contraire du glucose par exemple !

C'est-à-dire qu'au niveau de l'interface air/sang dans les alvéoles, le dioxygène pourra passer dans le sang en passant à travers les membranes plasmiques des pneumocytes. Il n'y a donc *a priori* pas besoin d'ATP dans ce transport du dioxygène ! C'est ce qu'on appelle un **transport passif par diffusion simple**. Ce transport se fait selon le gradient de concentration, du milieu où le gaz est le plus concentré vers celui où il est le moins concentré. Donc notre hypothèse de départ semble fautive : on ne peut pas expliquer la diminution d'extraction du dioxygène par les tissus par le fait qu'il y ait moins d'ATP en présence de cyanure. Même avec moins d'ATP le dioxygène pourra passer dans le sang et ensuite passer dans les cellules des tissus périphériques également (interface sang/tissus). Donc comment expliquer la diminution d'oxygénation des tissus en présence de cyanure ? Pour le savoir il semble raisonnable de se pencher plus en détails sur la physiologie respiratoire et circulatoire. Nous allons donc commencer par étudier ce qu'il se passe quand nous respirons.

6.2.2. Un peu de physiologie respiratoire...

Avant toute chose commençons au niveau macroscopique. Voici donc une image de ce qu'il se passe quand on inspire et expire :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

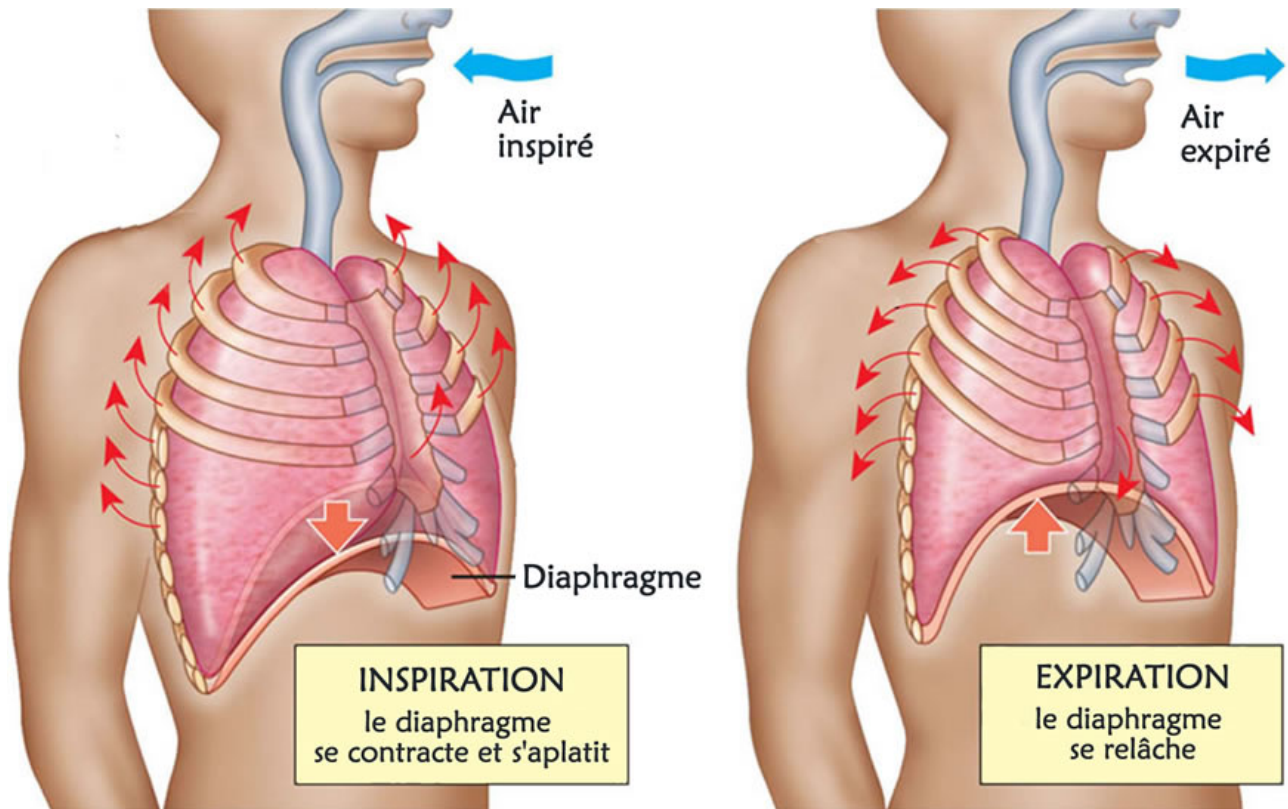


FIGURE 6.5. – Illustration selon <http://ekongkar.yoga>

Cela peut vous sembler évident mais nous allons nous servir de cette image très concrète pour aller ensuite dans le détail fonctionnel des choses et nous avons trouvé que cette image résumait très bien les choses (en plus ça vient d'un site de yoga). Nous allons commencer par voir ce qu'il se passe lors d'une inspiration et ensuite vous comprendrez naturellement ce qu'il se passe lors de l'expiration.

6.2.2.1. Lors d'une inspiration

S'il y a une seule chose que vous devez retenir pour cette partie c'est la formule suivante :

$$PV = \text{constante}$$

P représente la pression en mmHg (millimètre de mercure) et V le volume en litre. C'est la loi de Boyle-Mariotte. Vous allez tout de suite voir le rapport avec l'inspiration.

Lors d'une inspiration, comme le montre l'image précédente, le diaphragme va se contracter et s'aplatir. C'est un muscle inspiratoire. D'autres muscles inspiratoires comme les intercostaux externes vont se contracter pour pousser les côtes vers l'avant (ce qui est montré sur l'image avec les flèches). La conséquence de cela c'est que la cage thoracique va augmenter de volume. Et c'est là que la formule précédente intervient. Pour que $P \cdot V$ reste constant, si V augmente alors il faut que parallèlement P diminue. Donc lors de l'inspiration le volume de la cage thoracique augmente et la pression intra-pulmonaire (aussi appelée pression intra-alvéolaire) va diminuer elle.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Il faut savoir que la pression atmosphérique de l'air environnant est de 760 mmHg. Lors de l'inspiration la pression intra-alvéolaire diminue et passe de 760 mmHg à 759 mmHg. Les gaz vont passer du milieu où la pression est la plus forte vers le milieu où la pression est plus faible. Donc lors d'une inspiration l'air va entrer dans les poumons.

C'est ce que vous voyez sur l'image suivante :

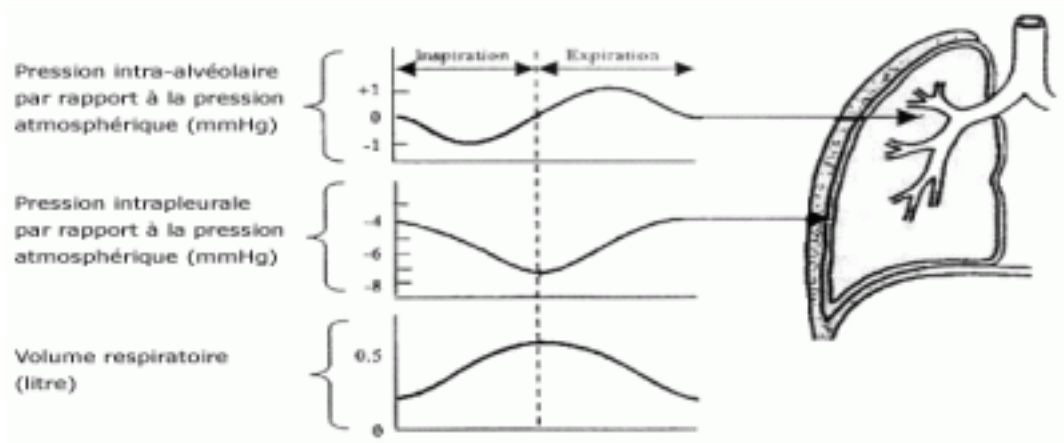


FIGURE 6.6. – Illustration selon <http://hug-ge.ch>

Concentrez-vous sur la première courbe tout en haut. Il s'agit de la différence entre la pression atmosphérique (760 mmHg) et la pression intra-alvéolaire dont nous vous parlions (759 mmHg lors de l'inspiration). Donc lors de l'inspiration cette différence est négative (-1) et l'air entre dans les poumons. Parallèlement à cela la courbe tout en bas montre que le volume augmente pour atteindre environ 0,5 litre en fin d'inspiration : 0,5 litre c'est le volume courant, c'est-à-dire le volume d'air qu'on a à peu près dans les poumons lors d'une inspiration.

6.2.2.2. Lors d'une expiration

C'est le contraire ! Les muscles inspiratoires (diaphragme et intercostaux externes) vont se relâcher et la cage thoracique va rediminuer de volume. Donc la pression intra-alvéolaire va augmenter et passer de 759 mmHg à 761 mmHg. Cette fois-ci l'air va donc passer des poumons vers le milieu environnant et la différence entre la pression atmosphérique et la pression intra-alvéolaire devient positive (voir la courbe précédente lors de l'expiration). Parallèlement à cela le volume dans les poumons rediminue pour revenir au niveau de base.

Et ce cycle d'inspirations/expirations va donc se répéter tout au long de la vie de l'individu.

6.2.2.3. Notion de pression partielle d'un gaz

Maintenant nous vous avons parlé d'air en général mais ce qui nous intéresse c'est le dioxygène. Vous savez que l'air est composé d'un mélange de plusieurs gaz dans des proportions différentes, grosso-modo : 21% de dioxygène, 79% de diazote et des traces de dioxyde de carbone et de vapeur d'eau. Les molécules de chaque gaz exercent une certaine pression, c'est-à-dire une force par unité de surface (l'unité étant le Newton par mètre carré de surface = le Pascal). Au niveau de la mer nous pouvons mesurer **la pression totale qui résulte de la somme des pressions**

III. Pourquoi le cyanure tue ?

de ces différents gaz et on trouve une valeur de 760 mmHg. Cela ne vous rappelle rien ? Eh oui, c'est la pression atmosphérique !

En fait chaque gaz de l'air contribue à cette pression totale : par exemple le dioxygène représente 21% des gaz de l'air et ces 21% représentent donc 160 mmHg par rapport à 760 mmHg : 160 mmHg c'est la pression partielle du dioxygène atmosphérique.

Si on prend le diazote qui représente 79% des gaz de l'air on trouve que 79% de 760 mmHg c'est 600 mmHg : 600 mmHg c'est la pression partielle du diazote atmosphérique.

On retombe bien sur $600 \text{ mmHg} + 160 \text{ mmHg} = 760 \text{ mmHg}$.

Pour formuler ça de façon plus scientifique nous venons en réalité de vous exposer la loi de Dalton. Cette loi stipule que la pression totale (aussi appelée pression absolue, ici la pression atmosphérique) est égale à la somme des pressions partielles de chaque gaz constituant le mélange gazeux (le mélange étant ici l'air atmosphérique).

Voici un tableau donnant les pressions partielles des différents gaz et leur proportion dans l'atmosphère :

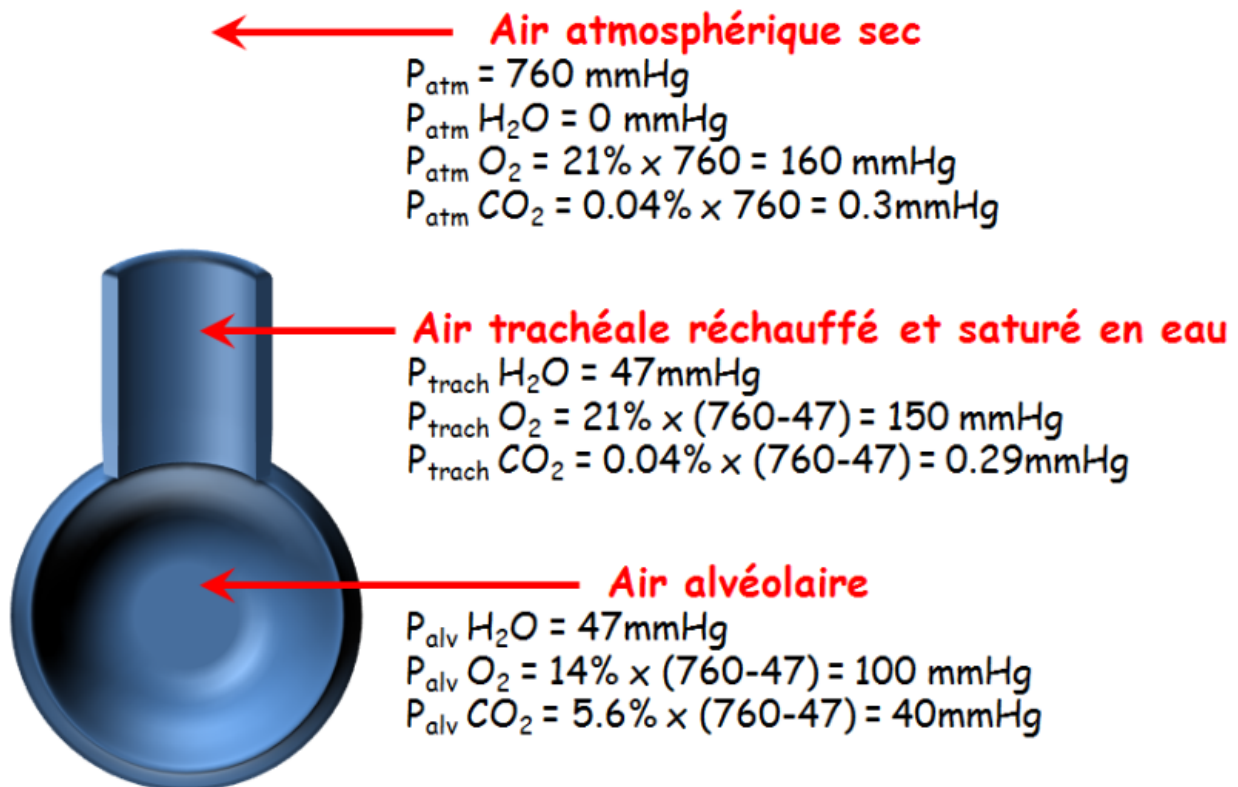


FIGURE 6.7. – Pressions partielles des différents gaz

Ce qui va nous intéresser pour la suite c'est la deuxième colonne de ce tableau avec les pressions partielles de ces mêmes gaz mais au niveau des alvéoles pulmonaires cette fois-ci, et non plus de l'atmosphère. Car après tout, ce qui nous intéresse c'est notre organisme. Ce qu'on remarque c'est que les proportions des différents gaz ont changé entre l'air environnant et les alvéoles. Il y a un peu moins de diazote et de dioxygène au profit d'un peu plus de dioxyde de carbone

III. Pourquoi le cyanure tue ?

et de vapeur d'eau, qui étaient à l'état de traces dans l'air ambiant. Cela explique donc que les pressions partielles du dioxygène et diazote soient plus faibles entre l'air ambiant et les alvéoles. Par exemple, en prenant le cas du dioxygène, celui-ci ne représente plus que 14% des gaz constituant l'air alvéolaire, sur une pression totale de 760 mmHg cela représente environ 106 mmHg (selon les pourcentages et arrondis on peut arriver à **100 mmHg pour la pression partielle du dioxygène alvéolaire** et c'est la valeur que nous prendrons pour la suite du cours). Pour le dioxyde de carbone, celui-ci ne représente plus que 5,2% des gaz constituant l'air alvéolaire, sur une pression totale de 760 mmHg cela représente environ **40 mmHg pour la pression partielle du dioxyde de carbone alvéolaire**.

Voyez donc bien ce qu'il s'est passé : la personne inspire, le dioxygène passe dans la trachée, puis les bronches et gagne enfin les alvéoles pulmonaires. Tout au long de ce trajet l'air est humidifié et réchauffé, la vapeur d'eau est donc de plus en plus présente et le dioxyde de carbone est également davantage présent au niveau des alvéoles (car c'est le lieu d'où il vient tout juste, rappelez-vous avec une des images précédentes, le dioxyde de carbone passe du sang vers les alvéoles donc au niveau des alvéoles il est plus présent qu'au niveau du début de l'arbre respiratoire).

Cette valeur de 100 mmHg pour la pression partielle du dioxygène alvéolaire est importante. De manière générale la notion de pression partielle est cruciale pour continuer de comprendre le cours donc si vous n'avez pas trop compris n'hésitez pas à revenir en arrière puis à relire à tête reposée.

6.2.3. ...et de physiologie circulatoire

Nous voulons savoir comment le cyanure diminue l'extraction du dioxygène par les tissus. Nous venons de voir que ce n'est pas en diminuant la production d'ATP puisque le dioxygène peut entrer dans les cellules sans ATP. Nous avons donc étudié la physiologie respiratoire pour acquérir les bases et tenter d'expliquer comment le cyanure diminue l'oxygénation des tissus. Nous n'en sommes qu'à la moitié puisque pour comprendre le phénomène il reste à savoir comment le dioxygène est distribué aux différents tissus une fois qu'il a été inspiré et qu'il se retrouve dans le sang. En étudiant la physiologie circulatoire nous aurons alors sans doute une chance d'expliquer le mode d'action du cyanure sur la diminution d'oxygénation des tissus.

6.2.3.1. La diffusion du dioxygène depuis les alvéoles vers le sang

Mais première chose il faut savoir comment le dioxygène présent dans les alvéoles va gagner le sang. Vous connaissez déjà une partie du phénomène (si si nous vous l'assurons) : le dioxygène peut passer les membranes des pneumocytes côté alvéolaire et celles des cellules endothéliales côté sang pour gagner le sang et cela se fait par diffusion simple.

Pour la suite il faut savoir que le corps dispose en réalité de **deux types de circulations** : **une circulation systémique** (avec des artères contenant du sang riche en dioxygène et pauvre en dioxyde de carbone - et des veines contenant du sang pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone) et **une circulation pulmonaire** (avec deux artères pulmonaires contenant du sang pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone - et quatre veines pulmonaires contenant du sang riche en dioxygène et pauvre en dioxyde de carbone).

III. Pourquoi le cyanure tue ?



Ainsi, au sens strict, les artères ne contiennent pas toujours du sang riche en dioxygène et pauvre en dioxyde de carbone. De la même façon les veines ne contiennent pas toujours du sang pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone. C'est vrai pour la circulation systémique mais pas pour la circulation pulmonaire.

Voici une image pour mieux situer ces deux types de circulation dans l'organisme :

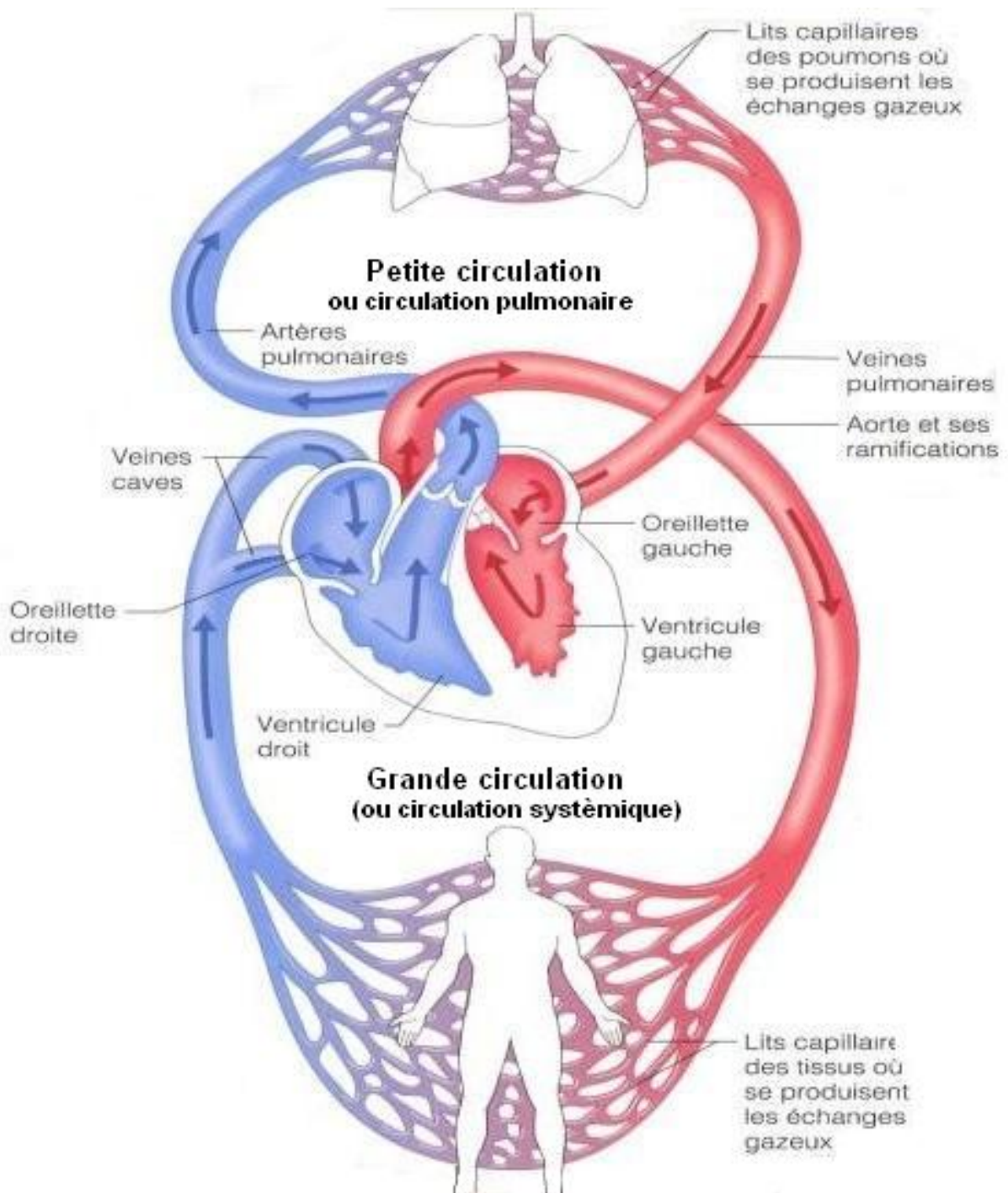


FIGURE 6.8. – Les circulations systémique et pulmonaire (Illustration selon <http://s3.e-monsite.com>)

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Ce qui va nous intéresser sur ce schéma c'est toujours l'interface air/sang entre les capillaires pulmonaires tout en haut et les alvéoles pulmonaires. Comme déjà dit dans une partie précédente, le sang pauvre en dioxygène en provenance de l'artère pulmonaire (en bleu sur l'image) va être enrichi en dioxygène et se décharger de son dioxyde de carbone : c'est l'hématose. **La diffusion d'un gaz se fait toujours de la pression partielle la plus grande vers la pression partielle la plus faible** : cela est important puisque nous pouvons prévoir le sens de déplacement des différents gaz.

Pour rappel la pression partielle en dioxygène alvéolaire est de 100 mmHg, **dans l'artère pulmonaire la pression partielle en dioxygène n'est que de 40 mmHg**. Vous pouvez donc conclure que le dioxygène diffusera des alvéoles vers le sang en provenance de l'artère pulmonaire, cela se fait au niveau des capillaires pulmonaires (lieu des échanges gazeux entre l'alvéole et le sang). **Cette diffusion se fait jusqu'à équilibre des pressions partielles** : ici jusqu'à ce qu'on ait 100 mmHg dans les alvéoles et dans le sang. Cela explique qu'**en sortie des capillaires pulmonaires la pression partielle en dioxygène soit de 100 mmHg dans les veines pulmonaires**.

Vous avez donc deux nouvelles données pour la pression partielle du dioxygène : elle est de 100 mmHg dans les veines pulmonaires (et donc dans les artères de la circulation systémique) mais seulement de 40 mmHg dans les deux artères pulmonaires (et donc dans les veines de la circulation systémique). Cela explique que les veines de la circulation systémique renferment du sang pauvre en dioxygène alors que les artères de la circulation systémique renferment du sang riche en dioxygène.

Concernant le dioxyde de carbone rappelez-vous que sa pression partielle vaut 40 mmHg dans les alvéoles. **Dans le sang des artères pulmonaires (et donc dans les veines de la circulation systémique) la pression partielle du dioxyde de carbone vaut 45 mmHg**. Le dioxyde de carbone diffuse donc des artères pulmonaires (plus précisément des capillaires pulmonaires) vers les alvéoles pour ensuite être expiré. Comme la diffusion se fait jusqu'à équilibre des pressions partielles en dioxyde de carbone, la pression partielle de dioxyde de carbone alvéolaire vaut bien 40 mmHg et **la pression partielle de dioxyde de carbone dans les veines pulmonaires (et donc dans les artères de la circulation systémique) vaut donc également 40 mmHg**.

Ces valeurs de pressions partielles pour le dioxygène et dioxyde de carbone sont importantes à retenir car elles permettent de prévoir le sens de diffusion des gaz. Vous voyez que vous pouvez les retrouver par la logique en considérant que la diffusion se fait jusqu'à équilibre des pressions partielles. Voici également un schéma qui les résume et les replace dans les deux circulations :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

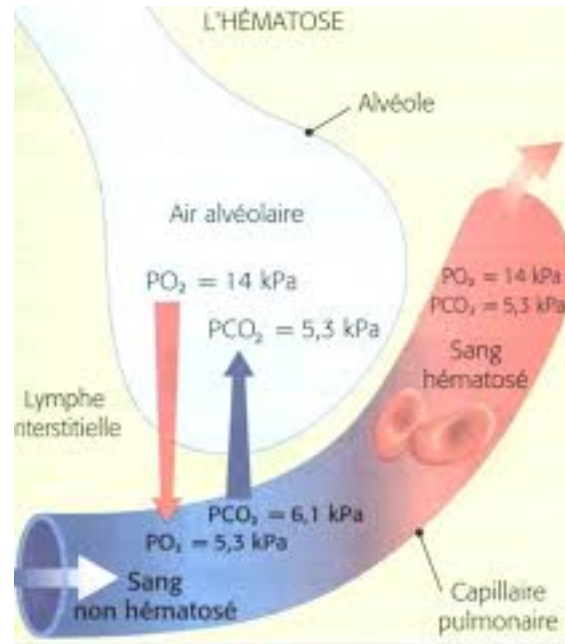


FIGURE 6.9. – Les pressions partielles en dioxygène et dioxyde de carbone dans l'organisme

6.2.3.2. Le transport du dioxygène dans le sang

On commence à toucher au but ! Si le cyanure diminue l'extraction du dioxygène par les tissus alors ce phénomène doit avoir lieu dans le sang. Avant toute chose concentrons-nous sur le transport du dioxygène dans le sang. Vous savez maintenant comment le dioxygène passe des alvéoles vers le sang mais ce que vous ne savez pas c'est le devenir du dioxygène une fois dans le sang et surtout comment il va pouvoir être distribué aux tissus qui en ont besoin.

Il faut savoir quelque chose d'important : le dioxygène peut avoir plusieurs formes de transport dans le sang et précisément deux formes. Il peut soit être libre dans le sang, c'est-à-dire se solubiliser dedans pour ensuite être transporté aux différents organes du corps. Mais le dioxygène est très peu soluble dans le sang (et de manière générale dans l'eau et le sang en contient beaucoup). Il faut aussi savoir que **seule la forme dissoute d'un gaz dans le sang contribue à la pression partielle de ce gaz dans le sang**. Par exemple lorsque le dioxygène passe des alvéoles vers le sang, les 100 mmHg que vous avez dans le sang sont uniquement dues au dioxygène dissout dans le sang, en clair au dioxygène qui n'est lié à rien. Et justement ça tombe bien parce que le dioxygène peut être lié à quelque chose et précisément à l'**hémoglobine**.

L'hémoglobine est une protéine à l'intérieur des globules rouges. Quand le dioxygène passe des alvéoles vers le sang il peut :

- soit ne se lier à rien et se solubiliser dans le sang : dans ce cas il contribue à la pression partielle en dioxygène dans les veines pulmonaires ;
- soit il ne veut pas être seul et va se lier à une molécule d'hémoglobine après avoir pénétré dans un globule rouge. Et ça tombe bien car le dioxygène peut traverser librement les membranes des globules rouges pour gagner l'hémoglobine. **Cette partie du dioxygène liée à l'hémoglobine ne contribue pas à la pression partielle du dioxygène dans les veines pulmonaires**. L'hémoglobine quand elle est liée au dioxygène est appelée **oxyhémoglobine**. Une molécule d'hémoglobine peut lier 4 molécules de dioxygène.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Voilà donc les deux formes possibles de transport du dioxygène une fois dans le sang. Nous soulevons donc ici un point important car cela montre bien l'utilité de l'hémoglobine. Elle permet non seulement au dioxygène d'être mieux transporté (car il est peu soluble dans le sang) mais aussi au sang d'être plus enrichi en dioxygène que s'il n'y avait pas d'hémoglobine ! Puisque pour rappel la diffusion du dioxygène depuis les alvéoles vers le sang se fait jusqu'à l'équilibre des pressions partielles en dioxygène. S'il n'y avait pas d'hémoglobine alors tout le dioxygène ayant gagné le sang contribuerait à la pression partielle et donc l'équilibre se ferait plus vite, donc l'arrêt de la diffusion du dioxygène également. Or là vous voyez bien que le fait que le dioxygène puisse se lier à l'hémoglobine et donc ne pas contribuer à la pression partielle retarde cet équilibre et donc permet au sang d'avoir davantage de dioxygène (celui lié à l'hémoglobine) en plus d'avoir un meilleur transport du dioxygène. L'hémoglobine c'est donc l'autoroute pour le dioxygène alors que le sang tout seul c'est une vieille route de campagne sinueuse (même si nous n'avons rien contre les campagnards hein).

Pour le dioxyde de carbone c'est pareil, il a plusieurs formes de transport dans le sang, pas deux mais trois (jamais deux sans trois dirait-on) :

- soit il va être libre dans le sang et contribuer à la pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang ;
- soit il va être lié à l'hémoglobine mais pas au même niveau que le dioxygène. Le dioxygène se lie au niveau de l'hème de l'hémoglobine, c'est-à-dire au niveau d'un atome de fer. Le dioxyde de carbone, lui, va se lier au niveau de la partie protéique de l'hémoglobine, aussi appelée la partie globine. Cette partie du dioxyde de carbone liée à l'hémoglobine ne contribue pas à la pression partielle du dioxyde de carbone dans le sang. L'hémoglobine liée au dioxyde de carbone est appelée **carbhémoglobine**. ;
- soit il va se décomposer en ions H^+ (protons) et ions bicarbonates HCO_3^- sous l'action d'une enzyme du globule rouge appelée l'**anhydrase carbonique**. En réalité le passage entre le dioxyde de carbone et ces protons n'est pas direct, voici la réaction précise :
$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Deux mots concernant cette troisième forme de transport : l'anhydrase carbonique dans le globule rouge permet le passage $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$ mais cette réaction peut être spontanée dans le sang, à l'extérieur du globule rouge. Cela explique que lorsque le sang est trop riche en dioxyde de carbone son pH diminue (puisque finalement il y aura plein de protons dans le sang). Retenez également bien les doubles flèches, cela signifie que les réactions sont réversibles et peuvent se faire dans les deux sens, cela aura une importance cruciale pour la suite.

6.2.3.3. La distribution du dioxygène aux différents tissus

Nous allons maintenant entrer dans le vif du sujet. C'est bien de savoir comment le dioxygène est transporté dans le sang mais pour comprendre comment le cyanure limite la distribution du dioxygène aux tissus il semble nécessaire de savoir comment le dioxygène est distribué aux organes. Déjà il faut savoir que les échanges gazeux entre le sang et les tissus ont lieu dans les capillaires, là le dioxygène est distribué aux organes qui vont consommer ce dioxygène dans la chaîne respiratoire mitochondriale, rappelez-vous du chapitre précédent. Parallèlement du dioxyde de carbone va être rejeté par ces tissus, pour rappel le dioxyde de carbone est produit par les cellules métaboliquement actives durant le cycle de Krebs, comme nous l'avons déjà vu. Le dioxygène au niveau des capillaires va donc devoir diffuser du sang vers les tissus. Et ça n'est pas un problème, si nous vous remettons l'image précédente :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

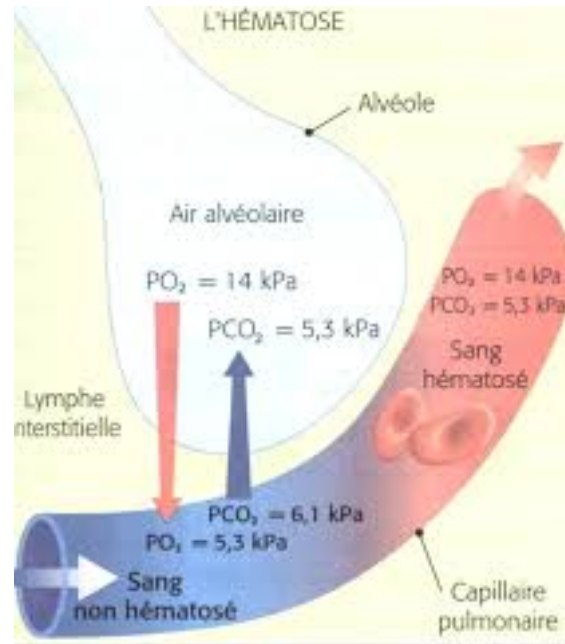


FIGURE 6.10. – Les pressions partielles en dioxygène et dioxyde de carbone dans l'organisme

Vous voyez, tout en bas de l'image, que la pression partielle du dioxygène dans les tissus est toujours inférieure à 40 mmHg. Dans les artères systémiques (et donc à l'arrivée des capillaires) vous savez maintenant que la pression partielle en dioxygène est de 100 mmHg. Hop hop hop, réflexe, sens de déplacement du dioxygène ? Eh oui, bravo, du sang vers les tissus, ce n'est pas magique tout ça ?

Pareil, vous voyez que la pression partielle du dioxyde de carbone dans les tissus est toujours supérieure à 45 mmHg. Dans les artères systémiques vous savez que la pression partielle en dioxyde de carbone est de 40 mmHg et donc le dioxyde de carbone va diffuser des tissus vers le sang, jusqu'à équilibre des pressions partielles en dioxyde de carbone.

Cela explique alors la diminution de pression partielle du dioxygène entre les artères systémiques et les veines systémiques, on passe de 100 mmHg à 40 mmHg car le dioxygène est distribué aux tissus. Au contraire la pression partielle de dioxyde de carbone augmente entre les artères systémiques et les veines systémiques, on passe de 40 mmHg à 45 mmHg car le dioxyde de carbone est rejeté par les tissus métaboliquement actifs.

Eh bien voilà c'est fini, nous savons comment le dioxygène est distribué aux tissus et le dioxyde de carbone rejeté dans le sang...

...
...
...
...
...

Oui mais non. On aurait pu s'arrêter là, ça aurait fait une belle histoire mais il y a toujours un MAIS.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Rappelez-vous que nous vous avons dit que le dioxygène avait deux formes de transport. Il pouvait être libre dans le sang et nous venons de voir que ce dioxygène libre est distribué aux tissus par diffusion simple du sang vers les tissus selon le gradient de pression partielle. Tout ce qu'il y a de plus simple (c'est le cas de le dire), vous commencez à devenir des pros maintenant j'espère.

Mais il pouvait aussi et surtout être lié à l'hémoglobine. Et nous n'avons pas encore vu comment le dioxygène lié à l'hémoglobine pouvait justement s'en détacher pour être distribué aux tissus.

Il faut avoir en tête que le dioxygène n'oxyde pas l'hémoglobine lorsqu'il y est lié mais il s'agit d'une réaction d'oxygénation, ce qui est bien différent au niveau fonctionnel. En effet l'oxydation entraînerait une nouvelle forme d'hémoglobine appelée **méthémoglobine**. Cette forme d'hémoglobine ne peut plus se détacher de son dioxygène et n'est donc pas utile physiologiquement, c'est même dangereux d'en avoir trop car les tissus ne pourront alors plus extraire le dioxygène depuis cette forme de l'hémoglobine. De manière physiologique nous avons toujours un tout petit peu de méthémoglobine, ce n'est pas dangereux et une enzyme appelée la **méthémoglobine réductase** permet de reformer l'hémoglobine depuis la méthémoglobine. Donc nous disions qu'il s'agit d'une réaction d'oxygénation pour produire une forme d'hémoglobine dont nous avons déjà parlé : l'oxyhémoglobine. Cette forme, contrairement à la méthémoglobine, pourra se séparer de son dioxygène pour le donner aux tissus au niveau des capillaires sanguins.

Vous voyez le tableau qui se dessine ? Et si justement le cyanure favorisait la formation de méthémoglobine pour empêcher le dioxygène d'être distribué aux tissus dans les capillaires ? Personnellement nous trouvons l'hypothèse séduisante et ce sera donc notre deuxième hypothèse. J'espère que cette fois-ci nous n'allons pas nous planter en beauté comme la première fois.

Mais avant tout étudions ce qu'il se passe dans un cas normal. Nous reviendrons sur notre hypothèse à la fin de ce cours.

Le dioxygène arrive au niveau des veines pulmonaires, là sa pression partielle vaut 100 mmHg. Une partie est dissoute dans le sang, une autre va aller sur l'hémoglobine au niveau du fer ferreux (ion Fe^{2+}) pour donner l'oxyhémoglobine. Nous vous avons déjà dit que l'hémoglobine peut fixer 4 molécules de dioxygène mais ce que nous ne vous avons pas dit c'est que **plus l'hémoglobine fixe de molécules de dioxygène plus elle aura d'affinité pour fixer d'autres molécules de dioxygène**. Par exemple une molécule d'hémoglobine ayant déjà fixé 2 molécules de dioxygène aura plus de facilité à en fixer une 3ème. Par contre une molécule d'hémoglobine ayant fixé 1 seule molécule de dioxygène aura plus de mal à en fixer une 2ème. On pourrait résumer ce processus par la phrase suivante : "pour l'hémoglobine l'appétit vient en mangeant." Plus elle aura fixé de molécules de dioxygène plus il lui sera facile d'en fixer une autre. Autrement dit la fixation d'une molécule de dioxygène sur un site de l'hémoglobine (au niveau de l'hème sur un fer ferreux) modifie l'affinité de l'hémoglobine pour d'autres molécules de dioxygène et ici cette modification est positive car l'affinité sera augmentée : on dit que **le dioxygène est un effecteur homotrope positif** et on parle aussi de **coopérativité positive**.

Homotrope car les molécules qui se fixent sur l'hémoglobine et celles dont l'affinité vis-à-vis de l'hémoglobine est modifiée (suite à cette liaison) **sont les mêmes** : dans notre cas c'est le dioxygène.

Positif car la liaison du dioxygène au niveau d'un fer ferreux **augmente l'affinité** de l'hémoglobine pour d'autres molécules de dioxygène.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Et enfin on parle de coopérativité positive car il y a une sorte de coopération entre les molécules de dioxygène, comme nous venons de le dire la fixation d'une molécule de dioxygène sur l'hémoglobine augmente l'affinité de l'hémoglobine pour les molécules de dioxygène suivantes.

Cette notion est très importante pour la suite. Ce que nous venons de vous présenter c'est en fait la notion d'**allostérie**. C'est-à-dire que la fixation d'une molécule en un site d'une protéine modifie les conditions de fixation d'une autre molécule en un autre site distant de cette même protéine. De manière plus générale la notion s'applique aux enzymes dites allostériques qui possèdent, en plus du site actif, un site régulateur où vient se fixer l'effecteur, cela modifiera les conditions de fixation de l'autre molécule au niveau du site actif (en augmentant ou diminuant l'affinité).

i

Toutes les enzymes de l'organisme ne sont pas allostériques, les autres sont dites Michaeliennes.

Nous n'allons pas nous attarder sur cette notion d'enzymes Michaeliennes ni même d'enzymes allostériques puisque ce qui nous intéresse c'est l'hémoglobine, qui n'est pas une enzyme mais une protéine de transport. Notez cependant bien que le fonctionnement reste plus ou moins le même qu'une enzyme allostérique et ce sont les notions en rapport avec les conditions de fixation du dioxygène sur l'hémoglobine que nous venons de vous présenter qui sont importantes à retenir. L'image qui suit résume un peu ce qui vient d'être dit :

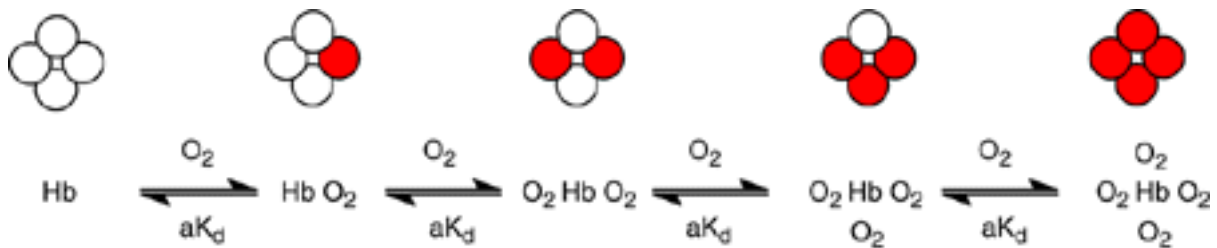


FIGURE 6.11. – Fixation des molécules de dioxygène sur l'hémoglobine (Illustration selon <http://public.asu.edu>)

Un rond blanc correspond à un site de fixation du dioxygène, c'est-à-dire l'hème contenant le fer ferreux. Il y a quatre molécules de dioxygène pouvant être fixées par molécule d'hémoglobine donc quatre ronds. Lorsqu'un rond fixe une molécule de dioxygène vous pouvez voir que la fixation est réversible car il y a une double flèche. Quand l'hémoglobine a fixé une molécule de dioxygène elle peut relâcher la molécule qu'elle vient de fixer pour retourner à un état de base sans aucune molécule de dioxygène liée. Et plus elle aura fixé de molécules de dioxygène plus elle aura tendance à en fixer jusqu'à ne plus pouvoir en fixer, à ce moment on dit que l'hémoglobine sera **saturée**.

Tout ce que nous venons de dire nous amène à penser à une chose : le niveau de saturation de l'hémoglobine devrait alors dépendre du taux de dioxygène disponible dans son environnement proche.

Et nous avons une bonne nouvelle pour vous, c'est bien le cas ! Vous allez comprendre pourquoi maintenant, voici une jolie courbe :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

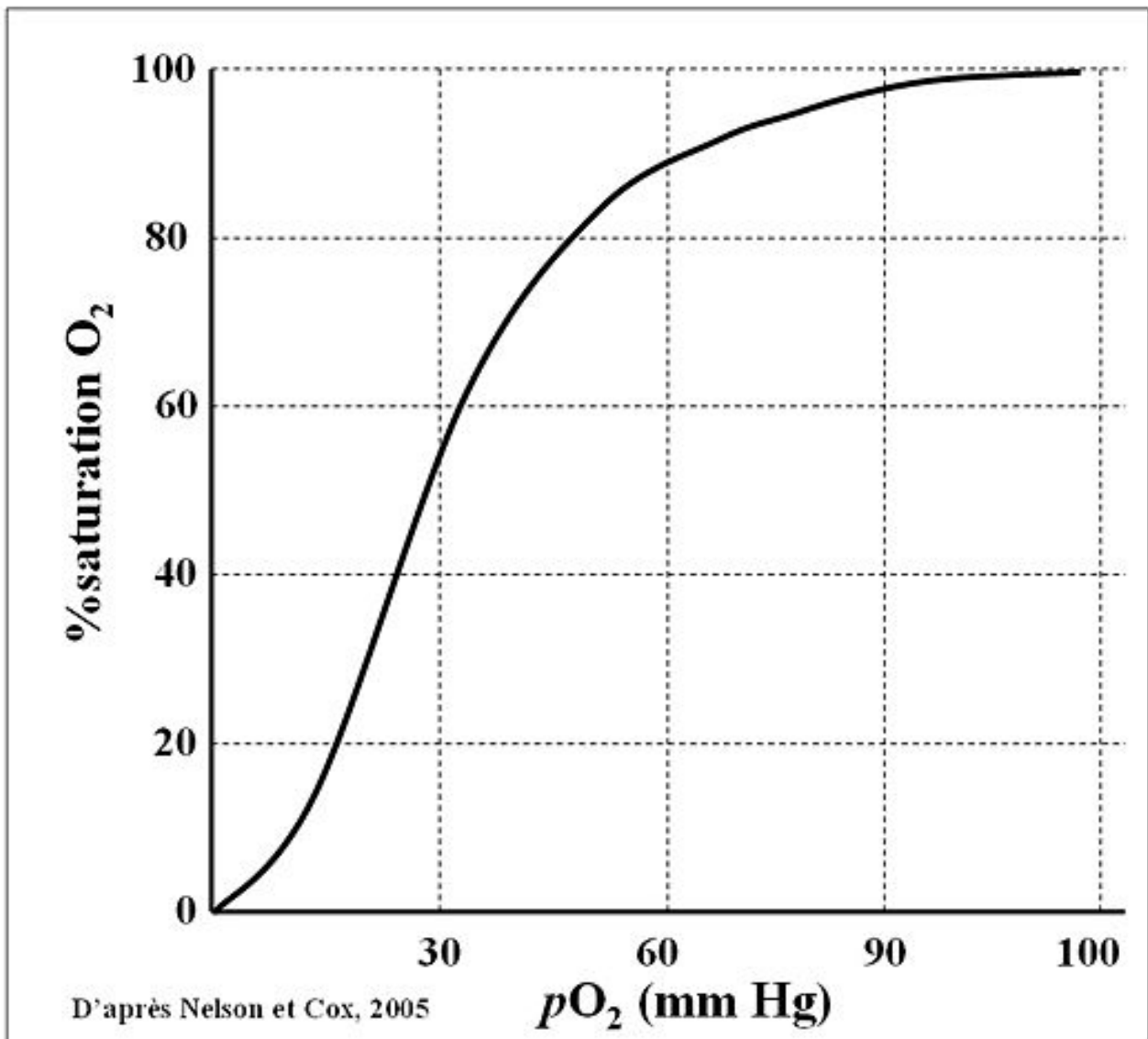


FIGURE 6.12. – Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine aussi appelée courbe de Barcroft (Illustration selon <http://biowiki.mbolduc1.profweb.ca>)

Cette courbe c'est **THE** courbe à retenir ! On l'appelle courbe de Barcroft, courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ou même courbe de saturation de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle de dioxygène (ça en fait des noms). Il y a souvent des confusions qui peuvent être faites à partir de cette courbe ou bien des sur-interprétations, mon but ça va être de vous éviter tout cela. Je le dis car je suis passé par là, j'ai moi-même fait beaucoup d'erreurs au départ concernant cette courbe et je connais aussi pas mal de gens en ayant fait, que ce soit dans mon entourage ou sur internet (bon ok j'arrête de vous raconter ma vie). Mais si vous suivez attentivement tout devrait bien se passer.

Première chose à savoir : on parle de la pression partielle de dioxygène au niveau sanguin. Donc la pression partielle en abscisse de 100 mmHg est par exemple celle retrouvée au niveau des veines pulmonaires et artères systémiques. Celle de 40 mmHg est celle retrouvée au niveau des capillaires systémiques (en sortie des capillaires), veines systémiques et artères pulmonaires.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Deuxième chose à savoir : on lit cette courbe de droite à gauche. Eh oui, cela peut vous sembler bizarre mais c'est comme ça. Pourquoi de droite à gauche ? Car il est intuitif de partir de la pression partielle en dioxygène rencontrée au niveau des veines pulmonaires, juste en sortie des poumons, là où le sang vient de se recharger en dioxygène. Puis ensuite on parcourt l'arbre circulatoire jusqu'aux capillaires où le dioxygène diffuse vers les tissus, ce qui abaisse la pression partielle en dioxygène à 40 mmHg. Ensuite on revient aux poumons via les veines et artères pulmonaires et là la courbe peut se lire de gauche à droite (cheminement inverse avec la pression partielle en dioxygène qui repasse de 40 mmHg à 100 mmHg).

Troisième chose à savoir : la saturation indiquée en ordonnée est la saturation de l'hémoglobine totale donc au niveau de toutes les molécules d'hémoglobine de tous les globules rouges du corps. 100% de saturation indique qu'absolument toutes les molécules d'hémoglobine de tous les globules rouges ont fixé des molécules de dioxygène et que les quatre sites de chaque molécule d'hémoglobine sont occupés. 0% indique qu'aucune molécule d'hémoglobine n'a fixé ne serait-ce qu'une seule molécule de dioxygène (ce qui n'arrive jamais sinon c'est que vous êtes mort).

Dernière chose à savoir : la forme de la courbe est une **sigmoïde** en "S" et non une droite. Cela a un rapport avec le comportement allostérique de l'hémoglobine dont nous vous avons parlé précédemment et justement nous allons tout de suite nous étendre sur ce sujet.

Rappelez-vous, quelques lignes au-dessus nous vous avons dit que le degré de saturation de l'hémoglobine pourrait bien dépendre du taux de dioxygène environnant, plus exactement de la pression partielle en dioxygène. On voit avec cette courbe que c'est bien le cas puisque moins il y a de dioxygène (la pression partielle en dioxygène diminue) moins l'hémoglobine est saturée donc plus elle relâche le dioxygène qu'elle avait fixé. Au niveau des capillaires pulmonaires, là où il y a beaucoup de dioxygène qui vient d'être inspiré, la pression partielle en dioxygène vaut 100 mmHg et l'hémoglobine est saturée à près de 95%. En effet, à cet endroit là de l'arbre circulatoire, imaginons qu'une molécule de dioxygène se détache d'un site d'une molécule d'hémoglobine, c'est tout à fait possible puisque pour rappel la liaison est réversible, alors cette molécule de dioxygène serait immédiatement remplacée par une autre molécule de dioxygène de l'environnement proche car il y a beaucoup de dioxygène disponible dans cet environnement. Finalement l'hémoglobine restera très saturée en dioxygène.

Maintenant descendons plus en profondeur dans l'arbre circulatoire. Nous sommes au niveau des capillaires systémiques des tissus, là le dioxygène passe des capillaires vers les tissus car ils consomment du dioxygène. Cela abaisse la pression partielle de dioxygène à 40 mmHg. À cet endroit là si une molécule de dioxygène se détache d'un site d'une molécule d'hémoglobine alors **le remplacement sera plus difficile** puisque le dioxygène a diffusé vers les tissus et il y en a moins dans le sang. L'hémoglobine n'aura pas tous ses sites liant du dioxygène, par exemple beaucoup de molécules d'hémoglobine n'auront que deux des quatre sites ayant fixé du dioxygène. Au niveau des capillaires systémiques on a une saturation typique d'environ 70%.

Enfin imaginons, toujours au niveau des capillaires, que des muscles travaillent vraiment beaucoup, par exemple en plein effort. Le dioxygène sera encore plus consommé et diffusera davantage vers ces muscles et donc la pression partielle en dioxygène sera encore plus abaissée, elle ne vaudra plus 40 mmHg mais quelque chose comme 20 mmHg. Si une molécule de dioxygène se détache d'un site d'une molécule d'hémoglobine alors le remplacement sera cette fois-ci vraiment difficile puisqu'il n'y aura que peu de dioxygène dans le sang de ces capillaires. Beaucoup de molécules d'hémoglobine auront un seul site ayant fixé une molécule de dioxygène, sur les quatre pourtant disponibles. **Le fait qu'un seul site soit occupé par une molécule de dioxygène participe également à maintenir l'hémoglobine dans cet état de faible saturation**

III. Pourquoi le cyanure tue ?

car rappelez-vous que selon le principe d'allostérie par coopérativité positive plus l'hémoglobine fixe de molécules de dioxygène plus il est facile d'en fixer une autre. Avec une seule molécule fixée ce sera donc plus difficile d'en fixer une deuxième. Dans ce cas on retrouve une saturation d'environ 30% et tant mieux car les muscles ont besoin de dioxygène en cas d'effort intense, donc le fait d'en avoir moins sur l'hémoglobine signifie qu'il est parti vers ces muscles.

Partons maintenant un peu en altitude. Vous savez qu'en altitude il y a moins de dioxygène disponible dans l'air et que la pression atmosphérique est plus basse. Cela signifie qu'au niveau des alvéoles pulmonaires la pression partielle en dioxygène est également plus faible, typiquement à 2400 m d'altitude on retrouve une pression partielle en dioxygène alvéolaire de 60 mmHg et non plus de 100 mmHg. La diffusion du dioxygène depuis les alvéoles vers le sang se fera donc jusqu'à atteindre un équilibre de 60 mmHg pour la pression partielle en dioxygène dans les capillaires pulmonaires. Au niveau de la courbe ci-dessus si vous lisez le degré de saturation correspondant à 60 mmHg vous voyez que l'hémoglobine est toujours très saturée, environ 90%. Pourtant on a diminué la pression partielle de 40% en passant de 100 mmHg à 60 mmHg! Autrement dit il y a une **phase de plateau** pour cette courbe.

C'est-à-dire qu'à 60 mmHg de pression partielle en dioxygène : si une molécule de dioxygène se détache d'un site d'une molécule d'hémoglobine alors le remplacement de la molécule de dioxygène sera plus difficile car il y a moins de dioxygène dans le sang mais cependant moins difficile qu'à 40 mmHg. En effet à 60 mmHg l'hémoglobine aura relâché des molécules de dioxygène mais pas suffisamment pour qu'elle ait du mal à en refixer d'autres (et donc remplacer le dioxygène qui a été relâché) car rappelez-vous, selon le principe d'allostérie par coopérativité positive, moins l'hémoglobine aura lié de molécules de dioxygène plus la fixation d'autres molécules de dioxygène sera difficile.

Cela explique qu'à 40 mmHg la saturation diminue de manière brutale avec une forte pente pour cette courbe. À 40 mmHg le sang est moins enrichi en dioxygène dissout, l'hémoglobine relâche des molécules de dioxygène et le remplacement de ces molécules sera donc encore plus difficile qu'à 60 mmHg. L'hémoglobine est encore moins saturée qu'à 60 mmHg et donc l'hémoglobine a plus de mal à refixer d'autres molécules de dioxygène.

Ainsi en passant de 100 mmHg à 60 mmHg on diminue moins la saturation de l'hémoglobine que si on passe de 60 mmHg à 40 mmHg et pourtant la différence entre 100 mmHg et 60 mmHg est plus grande que celle entre 60 mmHg et 40 mmHg. Cela s'explique par le comportement allostérique de cette protéine et explique la forme sigmoïde de cette courbe. Moins il y a de dioxygène lié à l'hémoglobine plus il est difficile pour l'hémoglobine de lier d'autres molécules de dioxygène. La liaison du dioxygène à l'hémoglobine s'observe lorsque l'on remonte l'arbre circulatoire (depuis les capillaires systémiques jusqu'aux capillaires pulmonaires) quand la pression partielle en dioxygène réaugmente alors que la dissociation du dioxygène de l'hémoglobine s'observe lorsque l'on redescend l'arbre circulatoire (depuis les capillaires pulmonaires jusqu'aux capillaires systémiques) quand la pression partielle en dioxygène rediminue. Cela explique le nom de cette courbe : dissociation de l'oxyhémoglobine.

En clair : il n'est pas possible de prédire le degré de saturation de l'hémoglobine pour une pression partielle en dioxygène donnée sur la base d'un produit en croix, **la situation n'est pas linéaire**, il faut bien comprendre ceci.

Maintenant pourquoi avoir parlé de 60 mmHg ? Car cela montre bien l'utilité physiologique du plateau de cette courbe. En altitude nous avons donc 60 mmHg pour la pression partielle

III. Pourquoi le cyanure tue ?

du dioxygène des capillaires pulmonaires et une saturation de l'hémoglobine de 90%. Donc les tissus auront toujours assez de dioxygène, ils en auront un peu moins (on passe de 100 mmHg à 60 mmHg donc un peu moins de dioxygène dissout dans le sang et également 5% de saturation de l'hémoglobine en moins) mais ce n'est pas dramatique. C'est donc une sorte de sécurité pour l'organisme, aller en altitude moyenne ne devrait pas vous tuer.

Jusqu'ici nous vous avons parlé du dioxygène qui pouvait être relâché de la molécule d'hémoglobine seul, c'est-à-dire sans l'aide de facteurs externes. En vérité **il existe un certain nombre de facteurs pouvant aussi faciliter le relargage du dioxygène de l'hémoglobine**, parmi eux : **le dioxyde de carbone, les protons la température élevée** et une molécule appelée le **2,3-bisphosphoglycérate** (abrégée 2,3-BPG).

Cela devrait vous rappeler quelque chose, nous vous avons précédemment parlé d'allostérie en disant que des molécules pouvaient se lier à un site d'une protéine pour modifier l'affinité d'une autre molécule vis-à-vis de cette même protéine. Eh bien nous sommes pile dans ce cas ! Ici nous avons bien des molécules capables de se fixer sur l'hémoglobine pour favoriser le relargage du dioxygène, ainsi nous dirons que **le dioxyde de carbone, les protons, la haute température et le 2,3-BPG constituent des effecteurs hétérotropes négatifs**, du point de vue allostérique.

Hétérotrope car les molécules qui se fixent sur l'hémoglobine et celles dont l'affinité vis-à-vis de l'hémoglobine est modifiée (suite à cette liaison) **ne sont PAS les mêmes** : dans notre cas l'affinité est modifiée pour le dioxygène et les molécules qui se fixent sur l'hémoglobine sont le dioxyde de carbone et le 2,3-BPG. Les protons et la haute température ne sont pas des molécules mais peuvent être classées dans ces effecteurs hétérotropes négatifs.

Négatif car la liaison de ces molécules/ions (ou la haute température) **diminue l'affinité** de l'hémoglobine pour d'autres molécules de dioxygène.

Tout cela devient logique et pertinent physiologiquement :

- En effet au niveau des capillaires systémiques les tissus travaillent et relâchent donc du dioxyde de carbone, ce dioxyde de carbone va pouvoir se fixer au niveau de l'hémoglobine (une des trois formes de transport du dioxyde de carbone énoncées précédemment) pour favoriser le relargage du dioxygène, lui-même pourra ensuite diffuser vers ces tissus qui en ont besoin.
- S'il y a plus de dioxyde de carbone relâché alors l'intérieur du globule rouge sera enrichi en protons. En effet selon la réaction présentée plus tôt dans ce cours (une des trois formes de transport du dioxyde de carbone dans le sang) on a pour rappel : $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$. L'anhydrase carbonique à l'intérieur du globule rouge permettra la formation de protons. Ces protons permettront de relâcher plus de dioxygène par l'hémoglobine ;
- Lors d'un effort ou en cas de fièvre la température au niveau des capillaires systémiques est également localement augmentée. Donc là encore le dioxygène sera relâché de l'hémoglobine pour être distribué aux tissus qui en ont davantage besoin en cas d'effort ou de fièvre ;
- Le 2,3-BPG, quant à lui, est aussi surproduit en cas d'effort et donc va permettre une plus grande libération de dioxygène depuis l'hémoglobine, dioxygène qui pourra là aussi diffuser vers les tissus.

Ainsi vous comprenez bien que la courbe précédente ne peut pas s'expliquer uniquement par la dissociation du dioxygène tout seul, il faut aussi tenir compte de la libération constante

III. Pourquoi le cyanure tue ?

de dioxyde de carbone par les tissus qui va permettre aussi de libérer le dioxygène depuis l'hémoglobine. Donc pour cette courbe de base **il faut prendre en compte la dissociation du dioxygène seul depuis l'hémoglobine mais aussi la dissociation du dioxygène facilitée par le dioxyde de carbone et du coup par les protons qui résultent de la réaction ci-dessus. L'ensemble de ces phénomènes permet d'expliquer la saturation de l'hémoglobine observée pour une pression partielle de dioxygène donnée.**

Maintenant ce qu'il va falloir comprendre c'est que cette courbe de base correspond à une situation qualifiée de "normale" : la température est de 37°C, le 2,3-BPG n'est pas présent et le dioxyde de carbone (donc les protons et le pH résultant) est libéré en quantité "normale" par les tissus au niveau des capillaires systémiques.

Mais que se passe-t-il si ces paramètres sont modifiés ? Eh bien pour une pression partielle de dioxygène donnée, par exemple 40 mmHg au niveau des capillaires systémiques, nous aurons soit une **plus grande désaturation de l'hémoglobine** (température augmentée, plus de 2,3-BPG, plus de dioxyde de carbone, plus de protons, pH plus petit = **finalement décalage de la courbe de Barcroft vers la droite**) soit une **moins grande désaturation de l'hémoglobine** (température abaissée, moins de dioxyde de carbone, moins de protons, pH plus élevé = **finalement décalage de la courbe de Barcroft vers la gauche**).

C'est ce qu'on voit sur l'image suivante :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

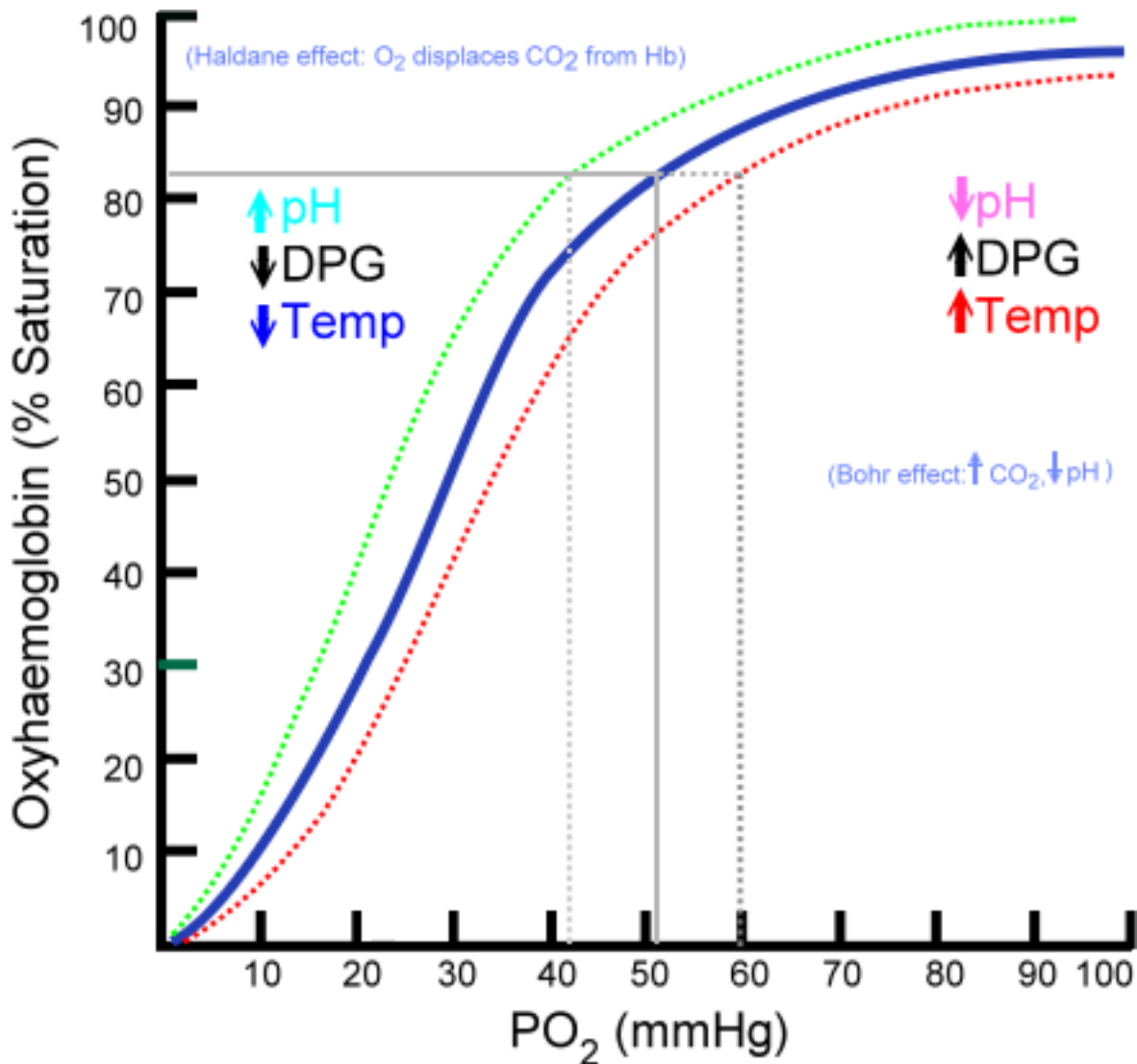


FIGURE 6.13. – Déplacement de la courbe de Barcroft (Illustration selon <https://fr.wikipedia.org>)

Sur cette image vous voyez également deux noms étranges en anglais : l'**effet Bohr** et l'**effet Haldane**. En vérité nous venons de vous parler de ces notions mais sans mettre de nom dessus.

- Dans l'effet Bohr le dioxyde de carbone et les protons permettent de dissocier de l'hémoglobine le dioxygène. L'effet Bohr est donc un effet allostérique avec comme effecteurs hétérotropes négatifs le dioxyde de carbone et les protons. Cet effet a donc lieu au niveau des capillaires systémiques, là où beaucoup de dioxyde de carbone (et donc de protons) est rejeté par les tissus métaboliquement actifs ;
- L'effet Haldane, quant à lui, c'est l'inverse. Dans cet effet le dioxygène permet de dissocier de l'hémoglobine le dioxyde de carbone et les protons. Cet effet a donc lieu au niveau des capillaires pulmonaires, là où beaucoup de dioxygène est disponible. Lorsque le dioxyde de carbone est dissocié de l'hémoglobine il est expiré et passe vers les alvéoles selon le gradient de pression partielle en dioxyde de carbone (pour rappel 45 mmHg en début de capillaires pulmonaires et 40 mmHg dans les alvéoles). Lorsque les protons sont dissociés de l'hémoglobine ils peuvent reformer du dioxyde de carbone. En effet rappelez-vous que la réaction catalysée par l'anhydrase carbonique du globule rouge est réversible et peut

III. Pourquoi le cyanure tue ?

donc se faire dans les deux sens : $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$. Le dioxyde de carbone ainsi reformé quittera le globule rouge et sera expiré après avoir diffusé dans les alvéoles.

Lorsque la molécule d'hémoglobine a beaucoup d'affinité pour le dioxygène (ce qu'il se passe au niveau des capillaires pulmonaires) on dit que la **conformation R** ("R" pour **Relâchée**) de l'hémoglobine est favorisée. Au contraire lorsque la molécule d'hémoglobine est dans une conformation ayant peu d'affinité pour le dioxygène (ce qu'il se passe au niveau des capillaires systémiques) on dit que la **conformation T** ("T" pour **Tendue**) de l'hémoglobine est favorisée. Cette conformation "T" est due à une modification de la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine, cette modification de la structure est permise par l'action des effecteurs hétérotropes négatifs : dioxyde de carbone, 2,3-BPG, haute température et protons. L'effet Bohr, dans lequel le dioxyde de carbone et les protons permettent de dissocier le dioxygène de l'hémoglobine, agit donc en favorisant la conformation T de l'hémoglobine.

Désormais il va falloir savoir comment, au niveau moléculaire, ces différents effecteurs hétérotropes négatifs permettent de dissocier le dioxygène de son hémoglobine.

- Concernant l'augmentation de température c'est assez simple. Quand la température augmente le degré d'agitation moléculaire augmente, cela permet de chasser le dioxygène de la molécule d'hémoglobine ;
- Concernant le dioxyde de carbone, nous vous avons dit plus tôt dans le cours que celui-ci se fixait au niveau de la partie protéique de l'hémoglobine appelée la globine. Cette fixation entraîne donc une modification de la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine qui passe de la conformation R à T : le dioxygène se dissocie de l'hémoglobine (effet Bohr) ;
- Concernant les protons, ceux-ci peuvent également se lier à la partie protéique de l'hémoglobine et modifier le pH autour de l'hémoglobine. Cela va permettre de ioniser certains acides aminés de l'hémoglobine et va finalement changer là aussi la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine qui passera de la conformation R à T : le dioxygène se dissociera de l'hémoglobine (effet Bohr) ;
- Concernant le 2,3-BPG, celui-ci se fixe au niveau de la cavité centrale délimitée par la molécule d'hémoglobine. Cela change aussi la conformation de l'hémoglobine et permet de dissocier le dioxygène de son hémoglobine.

Revenons maintenant sur notre hypothèse. Nous avons dit que le cyanure pouvait empêcher la libération du dioxygène depuis l'hémoglobine en favorisant la formation de méthémoglobine, qui pour rappel est une forme d'hémoglobine oxydée (ion ferrique Fe^{3+} au niveau de l'hème au lieu de l'ion ferreux Fe^{2+}) ne pouvant plus se détacher de son dioxygène (liaison irréversible), ce qui est donc dangereux pour l'organisme puisque le dioxygène ne peut plus être donné aux tissus.

Vous pensez bien que si nous vous avons raconté tout une histoire sur l'allostérie c'est qu'il y a une bonne raison, sinon on pouvait plier l'histoire depuis notre hypothèse sur la méthémoglobine.

Et en effet : **cette hypothèse est fausse**. Le cyanure empêche bien la libération du dioxygène depuis l'hémoglobine mais pas en favorisant la formation de méthémoglobine.

En réalité le cyanure se fixe sur l'ion ferreux Fe^{2+} au niveau de l'hème de l'hémoglobine :

- Soit l'hème avait déjà fixé une molécule de dioxygène alors celle-ci ne pourra plus être libérée pour diffuser vers les tissus, au niveau des capillaires systémiques. C'est-à-dire que le dioxyde de carbone, les protons, la haute température, le 2,3-BPG, ~~Superman~~ n'y

III. Pourquoi le cyanure tue ?

pourront rien, le dioxygène restera collé à son hème ! Et c'est pareil pour ce qui est de la dissociation seule du dioxygène (c'est-à-dire sans facteurs externes), le dioxygène ne pourra plus quitter la molécule d'hémoglobine.

Cela explique qu'en présence de cyanure la courbe de Barcroft soit décalée vers la gauche : pour une pression partielle en dioxygène donnée (celle de 40 mmHg dans les capillaires systémiques) la saturation de l'hémoglobine est augmentée, donc elle n'a pas fait son boulot, elle a encore trop de dioxygène qui est resté sur elle et les tissus n'en ont pas (ou plutôt en ont moins).

- Soit le cyanure peut aussi se lier à un hème n'ayant pas encore fixé de molécule de dioxygène et dans ce cas cette fixation interdit toute fixation de dioxygène sur l'hème concerné. La fixation du cyanure à l'hémoglobine donne une molécule appelée **cyanhémoglobine**. Donc dans ce cas le dioxygène ne peut même pas se fixer à l'hémoglobine. Cela signifie aussi que la saturation de l'hémoglobine, à 100 mmHg de pression partielle en dioxygène (au niveau des capillaires pulmonaires), sera nettement diminuée. Rappelez-vous du plateau sur la courbe de Barcroft, si cette saturation est abaissée de 95% (cas "normal") à 90% en présence de cyanure, ce n'est pas très grave, ce sera comparable à une situation à 2400 m d'altitude. Dans le cas du cyanure la diminution de saturation est due au fait que le dioxygène ne peut plus se lier à l'hémoglobine, dans le cas de la moyenne altitude c'est dû au fait que la pression partielle en dioxygène dans les capillaires pulmonaires est diminuée (60 mmHg au lieu de 100 mmHg). Mais maintenant imaginez que la saturation soit diminuée plus gravement en présence d'une plus grande quantité de cyanure, on passerait de 95% à 40%. Dans ce cas l'hémoglobine serait déjà désaturée (ou plutôt n'aurait jamais été saturée de manière satisfaisante au niveau des capillaires pulmonaires) avant même d'arriver au niveau des capillaires systémiques ! Autrement dit elle ne fournirait pratiquement pas de dioxygène aux tissus et ça c'est déjà beaucoup plus grave !

Mais rappelez-vous du chapitre précédent : en présence de cyanure, que le dioxygène soit fourni ou non aux tissus il ne pourra de toute façon pas être utilisé dans la chaîne respiratoire mitochondriale puisque le cyanure bloque aussi le complexe IV de cette chaîne (en se fixant là encore sur l'ion ferrique Fe^{3+} de ce complexe).

Ainsi les effets que nous avons observés jusqu'ici concernant le cyanure tiennent sur une seule chose : la fixation du cyanure sur les ions Fe^{2+} de l'hémoglobine ou Fe^{3+} du complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Il y a quand même un petit lien à faire avec la méthémoglobine donc notre précédente hypothèse n'est pas totalement inutile.

En effet un antidote possible pour le cyanure consiste à oxyder l'hémoglobine en méthémoglobine. Cela fournit donc un site de fixation alternatif au cyanure car la méthémoglobine contient l'ion ferrique Fe^{3+} . Le principe est donc d'éviter que le cyanure se fixe trop à ce qui est physiologiquement vital (c'est-à-dire le complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale) en lui disant de se fixer à autre chose, ici l'ion ferrique de la méthémoglobine. C'est un peu un leurre biologique. On oxyde l'hémoglobine en méthémoglobine à l'aide de nitrites comme les nitrites d'alkyle. Cependant si vous avez bien suivi jusqu'ici (et j'espère que c'est le cas) cet antidote n'est pas sans effet néfaste car la méthémoglobine ne peut pas se dissocier de son dioxygène. Donc si on transforme trop d'hémoglobine en méthémoglobine on risque de faire l'effet inverse souhaité et de tuer la personne en reproduisant l'effet du cyanure sur le décalage de la courbe de Barcroft vers la gauche mais cette fois-ci sur une plus grande proportion d'hémoglobine.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Ce chapitre est désormais terminé nous espérons que vous comprenez maintenant mieux comment le cyanure agit sur l'organisme. Dans le dernier chapitre de cette partie nous vous proposons un grand exercice pour tester les connaissances acquises, c'est assez important pour deux choses. Premièrement cela vous permettra de tester vos connaissances, vous rappeler de ce qui a été dit (répéter est important). Deuxièmement car nous n'allons pas vous faire répéter le cours comme il a été déroulé ici, nous essayons de vous proposer des choses en rapport avec ce qui a été dit mais apportant une vision différente des notions abordées. Nous pensons vraiment que présenter les mêmes choses dans un contexte légèrement différent peut améliorer la compréhension des phénomènes.

Concernant ce chapitre voici l'essentiel de ce qu'il faut retenir :

i

L'essentiel : lors d'une inspiration le dioxygène arrive au niveau des alvéoles pulmonaires où il devient sous-représenté par rapport aux autres gaz de l'alvéole (14% contre 21% dans l'air qui nous entoure). Le dioxygène diffuse des alvéoles vers le sang des capillaires pulmonaires selon le gradient de pression partielle en dioxygène. Cela permet de saturer l'hémoglobine des globules rouges à ce niveau et une faible partie du dioxygène se dissout aussi dans le sang. Dans les capillaires au niveau des tissus, le dioxygène diffuse du sang vers les tissus selon le gradient de pression partielle et une partie de l'hémoglobine libère aussi son dioxygène. L'hémoglobine partiellement désaturée en dioxygène ainsi que le sang appauvri en dioxygène dissout reviennent au niveau des capillaires pulmonaires pour récupérer du dioxygène. Le cycle recommence indéfiniment. Le cyanure se lie au fer ferreux de l'hémoglobine et cela empêche l'hémoglobine de libérer le dioxygène qu'elle a fixé, les tissus ont donc moins de dioxygène pour fonctionner. Même si le dioxygène pouvait être libéré aux tissus il ne pourrait être utilisé par ceux-ci. En effet le cyanure se lie aussi au fer ferrique du complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale, empêchant toute utilisation du dioxygène par les mitochondries de ces tissus.

7. Exercice

Dans cette partie, contrairement à la précédente, nous ne vous proposons pas un Q.C.M ni des questions courtes mais bien un exercice complet qui vous permettra de redécouvrir ce que vous venez de voir d'une façon différente. Si vous avez du mal sur certaines questions essayez de ne pas retourner directement sur le cours. Faites-le si vous vous trouvez dans une réelle difficulté et ne regardez la correction qu'en cas de dernier recours. Nous pensons qu'il est plus intéressant pour vous de jouer le jeu.

7.1. Exercice : des adaptations étranges !

Le dioxygène est une molécule importante pour de nombreuses formes de vie. Son utilisation par la chaîne respiratoire mitochondriale permet de produire de l'ATP fournissant l'énergie nécessaire aux cellules. Le but de cet exercice est d'étudier 4 cas biologiques dans lesquels l'équipement moléculaire de la cellule est remarquablement adapté à une utilisation particulière du dioxygène : **l'apnée, l'effet Warburg, l'effort intense et l'hibernation.**

7.1.1. L'apnée

Au repos chez un sujet sain (**situation qualifiée de normoxie**), on donne les valeurs suivantes de pression partielle en dioxygène :

- 100 mmHg au niveau alvéolaire ;
- 100 mmHg en sortie des capillaires pulmonaires ;
- 40 mmHg en sortie des capillaires systémiques ;
- Environ 40 mmHg dans les muscles striés squelettiques.

Après 2 minutes d'apnée chez un même sujet (**situation qualifiée d'hypoxie**), on donne les valeurs suivantes de pression partielle en dioxygène :

- 50 mmHg au niveau alvéolaire ;
- 50 mmHg en sortie des capillaires pulmonaires ;
- 5 mmHg en sortie des capillaires systémiques ;
- Environ 5 mmHg dans les muscles striés squelettiques.

Question 1 : expliquer les modifications observées pour la pression partielle en dioxygène après 2 minutes d'apnée.

On souhaite désormais savoir si les cellules musculaires striées squelettiques pourront s'adapter à cette diminution de pression partielle en dioxygène après 2 minutes d'apnée. Pour cela on réalise les expériences présentées ci-après.

Expérience 1 :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

La protéine HIF1- α (Hypoxia Inducible Factor) est une protéine du cytoplasme de toutes les cellules. Dans des cellules cancéreuses on a comparé son expression protéique dans 3 conditions expérimentales différentes : sans ajout de $CoCl_2$ (chlorure de cobalt) (C), 4h après ajout de $CoCl_2$ à la concentration de 100 μ M et 4h après ajout de $CoCl_2$ à la concentration de 300 μ M. Le chlorure de cobalt mime les effets d'une hypoxie. Les résultats de l'expérience sont présentés ci-après :

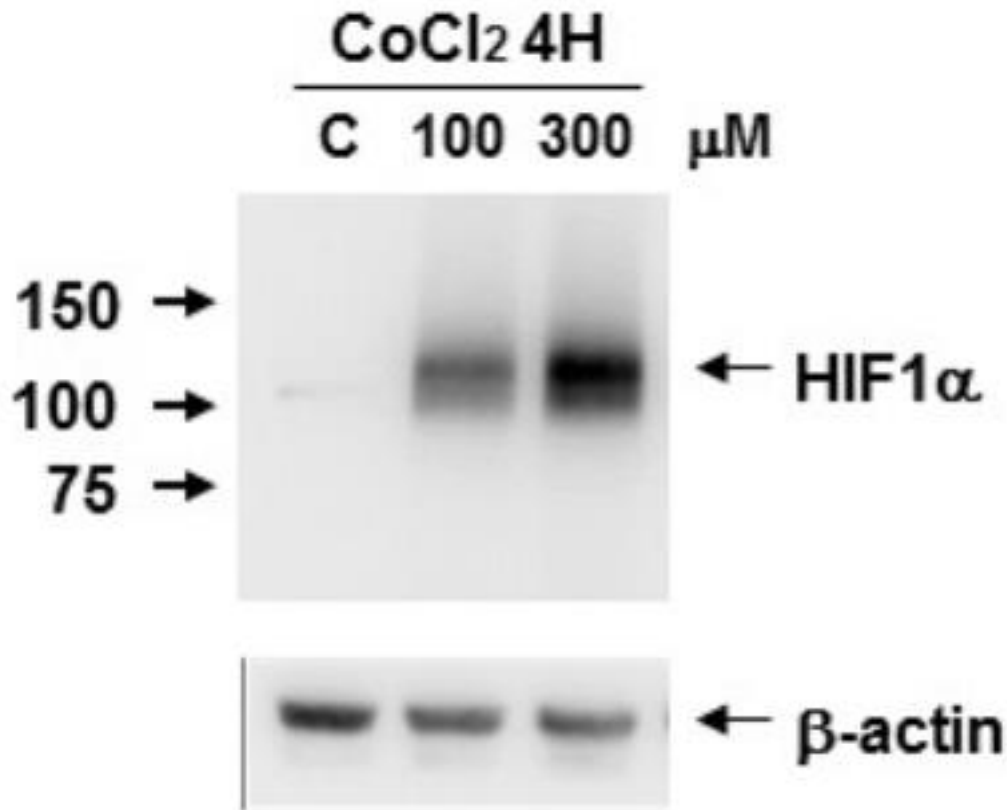


FIGURE 7.1. – Résultats d'une expérience de western blot ciblant la protéine HIF1-alpha (source : <https://images.novusbio.com/images2/HIF-1-alpha-Antibody-Western-Blot-NB100-449-img0015.jpg>)

Informations utiles :

- Plus une bande est sombre plus la protéine est présente dans le cytoplasme des cellules ;
- Les nombres indiqués sur le côté gauche de la membrane (150, 100 et 75) indiquent le poids moléculaire de la protéine étudiée (unité kDa), ici le poids moléculaire de HIF1- α est compris entre 100 et 150 kDa ;
- La β -actine est une protéine de référence dont on sait qu'elle n'est pas affectée par le traitement expérimental (le chlorure de cobalt). Elle est retrouvée en même quantité dans les cellules et dans les trois conditions étudiées ici. Cela permet de s'assurer que les éventuelles différences observées pour la protéine d'intérêt (HIF1- α) ne sont pas dues au fait qu'on aurait pris des quantités différentes de protéines totales entre les différentes conditions par exemple mais bien dues au chlorure de cobalt.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Question 2 : en se replaçant dans le contexte de cellules musculaires striées squelettiques, que peut-on potentiellement tirer de cette première expérience ?

Expérience 2 :

L'enzyme PDK1 (Pyruvate Déshydrogénase Kinase 1) est une enzyme capable d'inhiber la pyruvate déshydrogénase de la matrice mitochondriale. Une expérience d'immunoblot permet de révéler que PDK1 est présent en plus grande quantité dans les cellules lors d'une hypoxie.

Informations utiles :

- "Loading" peut être comparable à l'utilisation de la β -actine pour l'expérience ;
- L'immunoblot est une technique légèrement différente du western blot de l'expérience 1. Le western blot utilise des anticorps dirigés spécifiquement contre la protéine à révéler, ce qui produit une bande si la protéine est présente dans la condition testée. Mais l'étape utilisant l'anticorps dirigé contre cette protéine succède à une étape d'électrophorèse qui permet de séparer les différentes protéines d'une cellule en fonction de leur poids moléculaire. La technique d'immunoblot, elle, n'utilise pas cette étape d'électrophorèse et donc toutes les protéines de la cellule sont au même niveau de la membrane.

Question 3 : quel est l'intérêt d'utiliser la technique d'immunoblot ici et non la technique de western blot comme pour la première expérience ?

Expérience 3 :

Selon le même article présenté en expérience 2, les chercheurs ont trouvé que la protéine HIF1- α était capable d'activer la protéine PDK1 (résultats non présentés ici).

Question 4 : en se replaçant dans le contexte de cellules musculaires striées squelettiques, que peut-on potentiellement tirer des trois premières expériences ?

D'autres investigations ont montré qu'en situation d'hypoxie le pyruvate formé lors de la glycolyse ne pouvait plus pénétrer dans la matrice mitochondriale.

Question 5 : sur la base des trois expériences présentées ci-dessus, expliquer pourquoi le pyruvate cytoplasmique ne peut plus entrer dans la matrice mitochondriale (deux raisons attendues).

D'autres recherches ont alors souhaité connaître le destin du pyruvate puisque ce dernier ne pouvait plus être pris en charge par les mitochondries pour former de l'ATP lorsque la cellule était en situation d'hypoxie. Pour cela l'expérience suivante a été réalisée.

Expérience 4 :

Des chercheurs ont étudié l'effet de l'hypoxie sur l'expression protéique d'une enzyme appelée lactate déshydrogénase (abrégée LDH). Le paramètre mesuré est le pourcentage de libération de LDH dans le milieu extracellulaire par deux types cellulaires (cellules CACO-2 et hépatocytes) en normoxie et en hypoxie. Les résultats de l'expérience sont présentés ci-après :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

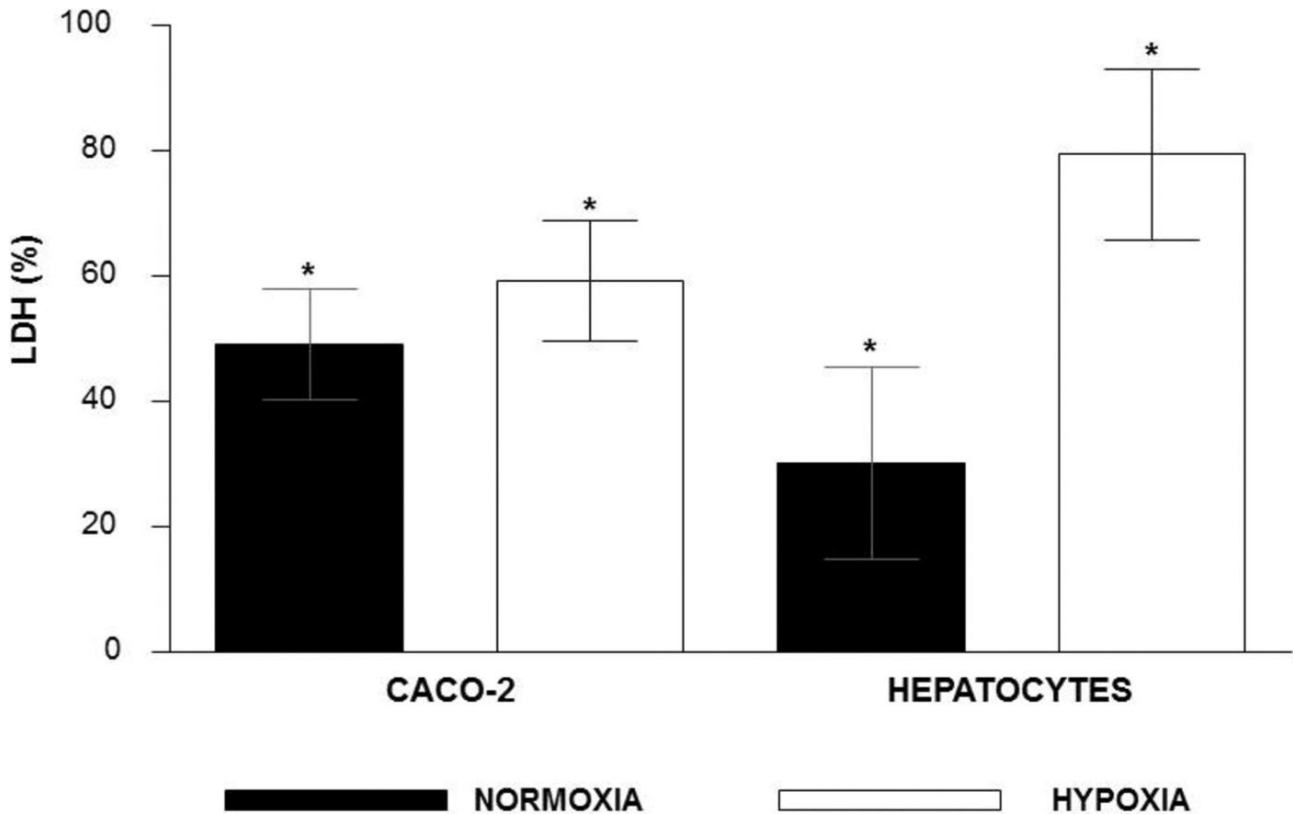


FIGURE 7.2. – Libération de LDH dans le milieu extracellulaire (Source : Camila Barbara Cantalupo Lima, Sania Alves dos Santos and Dahir Ramos de Andrade Junior. HYPOXIC STRESS, HEPATOCYTES AND CACO-2 VIABILITY AND SUSCEPTIBILITY TO *Shigella flexneri* INVASION. 2013. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.)

Information utile :

— La LDH permet la réaction réversible suivante dans le cytoplasme : $pyruvate + NADH \rightleftharpoons lactate + NAD^+$

Question 6 : sur la base de cette expérience, comment la cellule fabrique-t-elle alors de l'ATP en situation d'hypoxie ?

Dans le cytoplasme des cellules musculaires striées squelettiques, il existe également une protéine de liaison du dioxygène comparable à l'hémoglobine, elle est appelée myoglobine et ne dispose que d'un seul site de liaison au dioxygène, contrairement à l'hémoglobine. Lorsque la myoglobine fixe du dioxygène elle est appelée oxymyoglobine. Il est possible de tracer les courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine et de l'oxymyoglobine :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

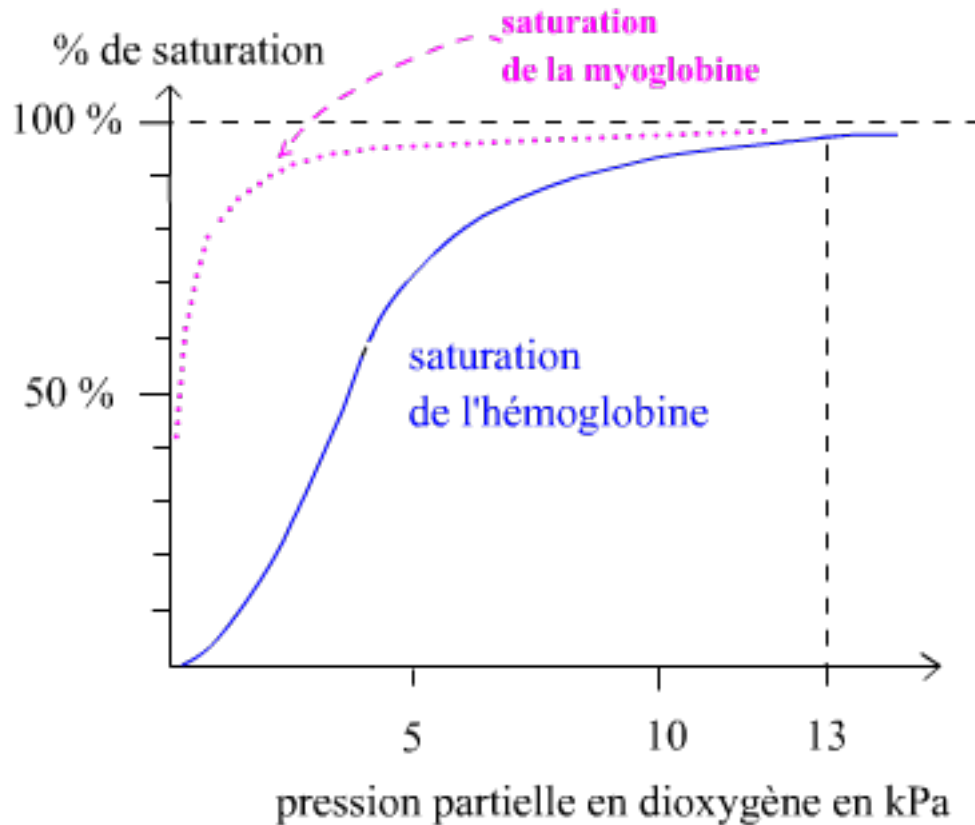


FIGURE 7.3. – Courbes de dissociation de l'oxymyoglobine et de l'oxyhémoglobine (Illustration selon <http://perrin33.com>).

Information utile :

- Après 2 minutes d'apnée la pression partielle en dioxygène dans les cellules musculaires striées squelettiques est suffisamment abaissée pour provoquer une désaturation notable de l'oxymyoglobine.

Question 7 : expliquer pourquoi il est raisonnable de penser que le dioxygène libéré par la myoglobine, au bout de 2 minutes d'apnée, pourrait ne pas être consommé par la cellule musculaire. Dans ce cas quel est l'intérêt physiologique de cette désaturation à 2 minutes d'apnée ?

Question 8 : expliquer (1) la forme hyperbolique de la courbe de dissociation de l'oxymyoglobine et (2) le fait qu'à une pression partielle en dioxygène donnée la saturation de la myoglobine soit supérieure à celle de l'hémoglobine. Quel est l'intérêt physiologique du fait expliqué en (2) ?

7.1.2. L'effet Warburg

Des recherches plus approfondies ont par la suite révélé que certaines cellules cancéreuses possédaient une plus grande quantité de la protéine HIF1- α par rapport à des cellules non cancéreuses. Ces cellules cancéreuses et non cancéreuses étaient placées en condition de normoxie.

Question 9 : quel pourrait être l'impact de cette différence sur le métabolisme énergétique de ces cellules cancéreuses par rapport aux cellules non cancéreuses ?

III. Pourquoi le cyanure tue ?

7.1.3. L'effort intense

L'apnée et l'effort intense provoquent au niveau de la cellule musculaire des changements métaboliques semblables mais les aspects moléculaires sont différents.

Lors des premières secondes d'un effort intense, une enzyme des cellules musculaires striées squelettiques, appelée la créatine kinase, réalise la réaction réversible suivante : *cratine – phosphate* + *ADP* \rightleftharpoons *cratine* + *ATP*

Question 10 : lors des premières secondes d'un effort intense, la réaction enzymatique ci-dessus sera-t-elle favorisée dans le sens gauche vers la droite ou dans le sens droite vers la gauche ? Expliquer.

L'enzyme permettant la réaction irréversible suivante de la glycolyse : *Fructose – 6 – phosphate* + *ATP* \rightarrow *Fructose – 1,6 – bisphosphate* + *ADP* + H^+ est régulée de manière allostérique par l'ATP. Plus précisément l'ATP constitue un effecteur hétérotrope négatif.

Question 11 : justifier que lors des premières secondes d'un effort intense la vitesse de la glycolyse sera très accélérée.

Question 12 : la conséquence de l'accélération de la vitesse de la glycolyse est une diminution notable de la pression partielle en dioxygène des cellules musculaires et de la pression partielle en dioxygène des capillaires irriguant ces cellules musculaires. Expliquer.

Question 13 : justifier alors, que lors des premières secondes d'un effort intense, une situation d'hypoxie s'installe dans la cellule. En utilisant la réponse à la question 6, que se passera-t-il dans la cellule musculaire ?

7.1.4. L'hibernation

Les nouveaux-nés et les animaux qui hibernent possèdent du tissu adipeux brun. Les cellules de ce tissu sont appelées adipocytes bruns et contiennent des mitochondries particulières qui ne produisent plus d'ATP mais de la chaleur à la place. Des études préliminaires ont permis de mettre en évidence une protéine particulière dans la membrane interne de ces mitochondries. Cette protéine a été appelée thermogénine (aussi nommée UCP pour UnCoupling Protein).

Le but de cette partie est de comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine de la modification fonctionnelle du rôle des mitochondries des adipocytes bruns (production de chaleur à la place d'ATP).

Pour cela les expériences suivantes ont été réalisées.

Expérience 5 :

Un agent découplant est une molécule qui perméabilise la membrane interne mitochondriale aux protons. Ainsi un tel agent permet une fuite des protons depuis l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale, annulant le gradient électrochimique de protons. L'expérience qui suit utilise comme molécule découplante le FCCP. Le potentiel mitochondrial, en mV, est mesuré après ajout de la molécule découplante. Les résultats de l'expérience sont présentés ci-après :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

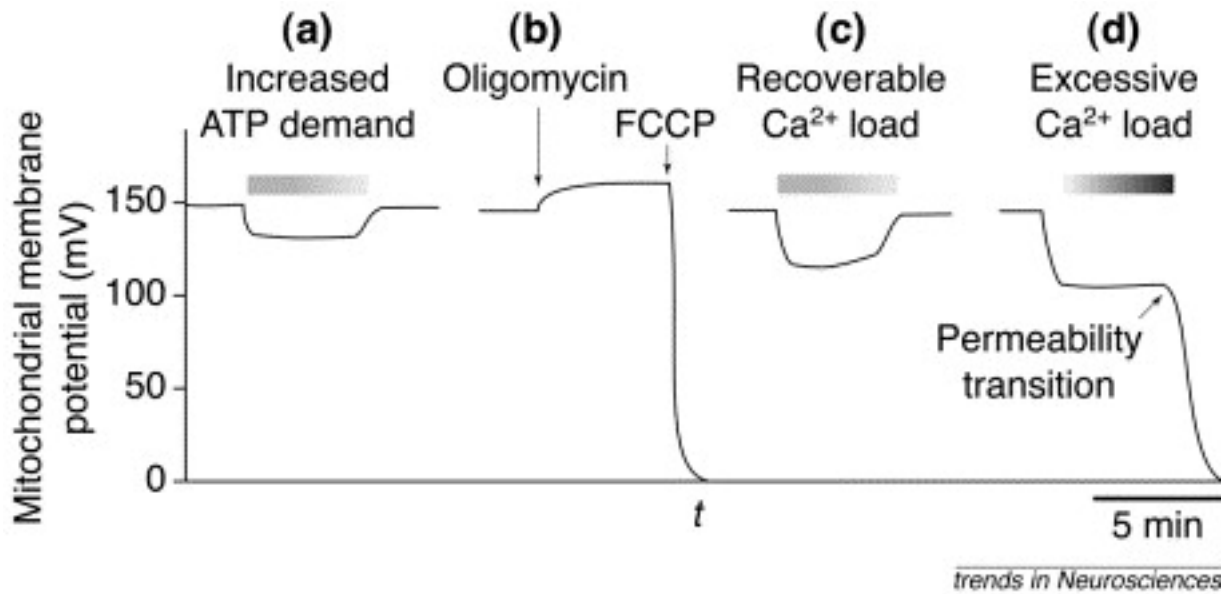


FIGURE 7.4. – Mesure du potentiel mitochondrial après ajout de FCCP (Source : Nicholls DG and Ward MW. Mitochondrial membrane potential and neuronal glutamate excitotoxicity : mortality and millivolts. 2000. *Trends Neurosci.*)

Information utile :

- La protéine initialement caractérisée dans la membrane interne des mitochondries, la thermogénine, provoque des modifications semblables du potentiel mitochondrial.

Expérience 6 :

Les chercheurs ont ensuite souhaité étudier l'effet du FCCP sur le taux de consommation d'oxygène par la mitochondrie (en pico-moles/minute), également appelé oxygen consumption rate en anglais (abrégé OCR). Pour cela il a été mesuré le taux de consommation d'oxygène basal par les cellules (6 premiers cycles de mesures : 1 à 6). Le FCCP a ensuite été injecté dans les cellules et le taux de consommation d'oxygène a été mesuré après injection de FCCP (8 cycles supplémentaires de mesures : 7 à 14). Les résultats de l'expérience sont présentés ci-après :

III. Pourquoi le cyanure tue ?

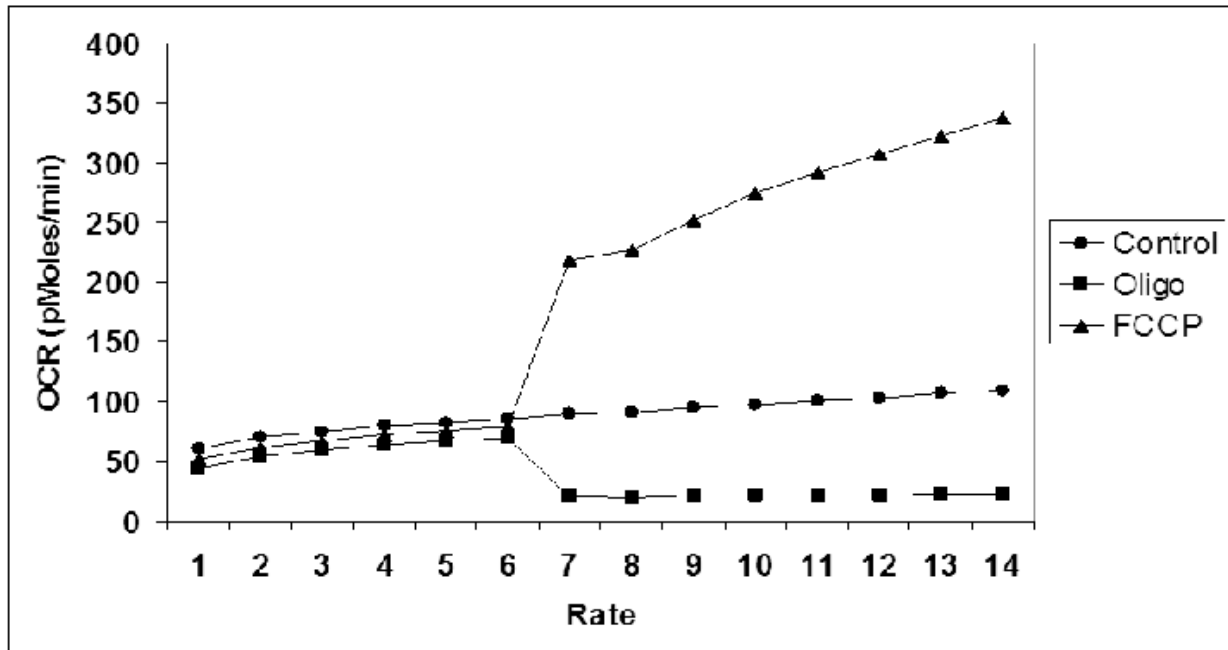


FIGURE 7.5. – Mesure du taux de consommation d’oxygène par la mitochondrie (OCR) après ajout de FCCP. (Source : T. Reyes-Izquierdo, L. E. Hammond, R.S Sikorski, B.Nemzer and Z. Pietrkowski. ACUTE EFFECT OF HH2O ON OXYGEN CONSUMPTION RATE, INTRACELLULAR ATP AND ROS IN FRESHLY ISOLATED HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS. 2011. *Current Topics in Nutraceutical Research.*)

Information utile :

- La protéine initialement caractérisée dans la membrane interne des mitochondries, la thermogénine, provoque des modifications semblables du taux de consommation d’oxygène par les mitochondries.

Question 14 : en se basant sur les expériences 5 et 6, proposer un possible mécanisme à l’origine de la modification fonctionnelle du rôle des mitochondries des adipocytes bruns (production de chaleur à la place d’ATP).

7.2. Correction

Question 1 : pour illustrer notre réponse nous allons prendre l’exemple de deux cycles de circulation, c’est-à-dire le passage d’une même portion de sang deux fois de suite au niveau des capillaires pulmonaires.

Lors du premier cycle de circulation : lors de l’apnée les échanges gazeux au niveau de l’interface alvéoles/sang sont interrompus. Partons d’une pression partielle en dioxygène de 100 mmHg dans les capillaires pulmonaires. Au niveau des capillaires systémiques le dioxygène diffuse vers les tissus jusqu’à atteindre une pression partielle en dioxygène de 40 mmHg en sortie des capillaires systémiques. Le sang retourne au niveau des capillaires pulmonaires. Comme les échanges gazeux sont interrompus alors la pression partielle en dioxygène alvéolaire diminue de plus en plus (car le dioxygène diffusant des alvéoles vers le sang n’est pas renouvelé). Si par exemple on part

III. Pourquoi le cyanure tue ?

d'une pression partielle en dioxygène alvéolaire de 80 mmHg après 2 minutes d'apnée et que la pression partielle en dioxygène du sang en provenance des artères pulmonaires vaut 40 mmHg alors l'équilibre se fera à 60 mmHg de pression partielle en dioxygène dans les alvéoles et dans le sang en sortie des capillaires pulmonaires. Il en ressort que l'hémoglobine sera moins saturée (environ 90%) et le sang moins enrichi en dioxygène dissout. Dans les capillaires systémiques le dioxygène dissout dans le sang diffusera vers les tissus selon le gradient de pression partielle. Comme la pression partielle de dioxygène a été abaissée à 60 mmHg alors l'équilibre entre les pressions partielles s'installera plus rapidement (équilibre entre 60 mmHg dans le sang et 40 mmHg dans les tissus plus rapide qu'entre 100 mmHg dans le sang et 40 mmHg dans les tissus) et la diffusion s'arrêtera plus rapidement et donc moins de dioxygène sera délivré aux tissus. De plus l'hémoglobine ayant été moins saturée en dioxygène au niveau des capillaires pulmonaires alors les tissus auront moins de dioxygène. Ces deux phénomènes contribuent à abaisser la pression partielle en dioxygène au niveau des tissus, parfois jusque 5 mmHg.

Lors du deuxième cycle de circulation : le sang de retour au niveau des capillaires pulmonaires aura une pression partielle en dioxygène de 40 mmHg (suite à la diffusion du dioxygène des capillaires systémiques vers les tissus lors du premier cycle de circulation, dont la pression partielle en dioxygène tissulaire n'était pas encore abaissée à 5 mmHg mais était encore à 40 mmHg). La pression partielle en dioxygène alvéolaire a encore été plus abaissée au fur et à mesure du temps et elle vaut maintenant 60 mmHg, l'équilibre se fera donc jusqu'à atteindre 50 mmHg de pression partielle en dioxygène dans les alvéoles et dans les capillaires pulmonaires. L'hémoglobine sera encore moins saturée (de l'ordre d'environ 80%). Au niveau des capillaires systémiques les tissus ayant désormais 5 mmHg de pression partielle en dioxygène alors l'équilibre se fera à 5 mmHg pour la pression partielle en dioxygène des capillaires systémiques.

Les différentes valeurs de pressions partielles en dioxygène ont été expliquées.

Question 2 : l'utilisation de chlorure de cobalt mime les effets d'une hypoxie, c'est-à-dire mime la situation rencontrée après 2 minutes d'apnée puisqu'il s'agit d'une situation d'hypoxie, comme indiqué dans l'énoncé. En présence de chlorure de cobalt à la concentration de 100 μM nous observons que la protéine HIF1- α est présente dans le cytoplasme des cellules cancéreuses alors qu'elle est absente dans le cytoplasme de ces cellules lorsque le chlorure de cobalt n'a pas été appliqué. Lorsque la concentration de chlorure de cobalt est augmentée à 300 μM la protéine HIF1- α est encore plus présente dans le cytoplasme des cellules cancéreuses (car bande plus sombre sur la membrane de western blot). Cela indique deux choses :

- La présence de la protéine HIF1- α nécessite une situation d'hypoxie ;
- La protéine est davantage présente quand la concentration de chlorure de cobalt augmente donc sa présence dépend de la dose de chlorure de cobalt appliquée. En cas d'hypoxie plus forte la protéine est davantage présente.

L'expérience a été réalisée sur des cellules cancéreuses mais l'énoncé indique que la protéine HIF1- α est présente dans le cytoplasme de toutes les cellules. Il est donc possible de dire que la présence de cette protéine dans les cellules musculaires striées squelettiques nécessite une situation d'hypoxie. Et la quantité de cette protéine est augmentée en cas de plus forte hypoxie.

Au bout de 2 minutes d'apnée (situation d'hypoxie) la protéine HIF1- α devient présente dans le cytoplasme des cellules musculaires striées squelettiques alors qu'elle y est absente au repos.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Question 3 : la technique d'immunoblot n'utilise pas l'étape d'électrophorèse et est donc plus rapide et plus simple à mettre en place. Cependant il y a une contrainte à respecter pour utiliser cette technique à la place d'un western blot. L'électrophorèse permet de séparer les différentes protéines d'une cellule selon le poids moléculaire (les plus grosses protéines migreront moins vite vers le bas et seront retrouvées en haut de la membrane, les plus petites protéines seront en bas de la membrane). Cela permet ainsi de séparer dans l'espace deux protéines très proches (en pratique on parle de deux isoformes). Si le chercheur souhaite détecter une protéine, par exemple PDK1, il faut que l'anticorps détectant PDK1 soit très spécifique de PDK1 car il existe en réalité plusieurs isoformes de PDKs. Un anticorps peu spécifique de PDK1 pourrait éventuellement détecter d'autres isoformes de PDKs. Si l'immunoblot a été utilisé avec un tel anticorps alors il détectera différentes isoformes de PDKs au même niveau de la membrane, les bandes seront confondues et le chercheur n'aura aucun moyen de savoir ce qui a été détecté. Alors qu'en western blot les isoformes de PDKs seront séparés dans l'espace et connaissant le poids moléculaire de chaque isoforme de PDK il sera possible de différencier la quantité relative de chaque PDK dans la cellule (en fonction de l'intensité de la bande, plus elle est sombre plus la protéine est présente, voir question 2).

Question 4 : la deuxième expérience montre que la protéine PDK1 est peu présente en normoxie (bandes assez claires) alors qu'elle devient très présente en hypoxie (bandes plus foncées). Plus l'hypoxie se prolonge plus la protéine PDK1 est retrouvée en grande quantité dans les cellules (les bandes deviennent encore plus sombres après 48h d'hypoxie). Ce résultat recoupe celui de la première expérience, à savoir qu'en cas d'hypoxie plus forte (c'est-à-dire plus prolongée) la protéine HIF1- α était davantage présente.

L'hypoxie est alors corrélée à la présence des protéines HIF1- α et PDK1 des cellules musculaires striées squelettiques et ces deux protéines sont en plus grande quantité lorsque la durée d'hypoxie augmente.

Enfin, cette deuxième expérience montre aussi un résultat de confirmation : l'hypoxie mimée par le chlorure de cobalt montre également une augmentation de la quantité de la protéine PDK1.

La donnée issue de la troisième expérience permet d'affirmer que la protéine HIF1- α active la protéine PDK1. En absence d'hypoxie il ne devrait pas y avoir activation de PDK1 car pas de présence de HIF1- α . Cependant nous avons déjà dit que PDK1 était tout de même présente en petite quantité en normoxie, il est fait l'hypothèse que la cellule exprime toujours une petite quantité de PDK1, même sans hypoxie. Par contre HIF1- α nécessite une situation d'hypoxie et en cas d'hypoxie il peut activer PDK1 qui est alors davantage retrouvé en hypoxie.

Comme dit précédemment la protéine HIF1- α est davantage présente quand l'hypoxie se prolonge et peut donc davantage activer PDK1, ce qui explique la plus grande présence de la protéine PDK1 lorsque l'hypoxie se prolonge, dans les cellules musculaires striées squelettiques. La troisième expérience montre alors un lien de causalité entre les protéines HIF1- α et PDK1.

Question 5 : la 1ère raison est qu'en situation d'hypoxie la PDK1 est activée or cette enzyme inactive la pyruvate déshydrogénase de la matrice mitochondriale, comme indiqué dans l'énoncé. Pour rappel la pyruvate déshydrogénase facilite la réaction enzymatique suivante : *pyruvate* + *CoenzymeA* + NAD^+ \rightleftharpoons *NADH*, *H* + $+CO_2$ + *Acetyl - coA*

L'inactivation de la pyruvate déshydrogénase conduit donc à l'arrêt de synthèse d'acétyl-coA. Or l'acétyl-coA est nécessaire pour la première réaction du cycle de Krebs en se combinant avec l'oxaloacétate pour donner la citrate grâce à la première enzyme du cycle : la citrate synthase. Le cycle de Krebs s'arrête, le pouvoir réducteur n'est plus généré, la chaîne de transport des

III. Pourquoi le cyanure tue ?

électrons de la membrane interne mitochondriale s'arrête, les protons ne sont donc plus repompés de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire et s'accumulent dans la matrice, ce qui annule le gradient électrochimique de protons.

Or pour que le pyruvate puisse passer la membrane interne mitochondriale (très imperméable) il utilise un symport protons/pyruvate aussi appelé pyruvate translocase, permettant le transport du pyruvate et des protons vers la matrice. Ce transport est un transport actif secondaire de sorte qu'il utilise l'énergie contenue dans le gradient électrochimique des protons. Si le gradient électrochimique de protons est annulé alors ce transport ne se fait plus.

La 2ème raison est que l'inhibition de l'enzyme pyruvate déshydrogénase conduit à une accumulation du pyruvate dans la matrice mitochondriale (car n'est plus transformé en acétyl-coA). Si le pyruvate ne s'accumulait pas dans la matrice et était consommé il pourrait alors y avoir transport du pyruvate depuis le cytoplasme vers la matrice mitochondriale, même si le gradient électrochimique de protons est annulé car dans ce cas le gradient de concentration du pyruvate serait en faveur de son entrée vers la matrice (plus concentré dans le cytoplasme que dans la matrice).

Donc en situation d'hypoxie le pyruvate ne peut plus aller dans les mitochondries pour être transformé dans le cycle de Krebs et fournir de l'ATP aux cellules. Pourtant les cellules ont besoin d'ATP, même en hypoxie.

Question 6 : en hypoxie les résultats de l'expérience montrent une plus grande libération de lactate déshydrogénase (LDH) par les cellules. Il est fait deux hypothèses :

- Cette plus grande libération doit refléter en réalité une plus grande quantité de LDH dans le cytoplasme de ces cellules en hypoxie ;
- Les cellules en hypoxie et en normoxie contiennent la même quantité de LDH dans leur cytoplasme mais l'hypoxie stimule une plus grande libération de LDH.

La première hypothèse permet de dire qu'en hypoxie la cellule produit davantage de LDH. Selon la réaction donnée dans l'énoncé le pyruvate cytoplasmique sera alors pris en charge davantage par cette enzyme pour donner du lactate et du NAD⁺. Ce qu'il faut remarquer c'est qu'il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction, le pyruvate est réduit en lactate et le NADH est réoxydé en NAD⁺. Cela permet de mettre à disposition du NAD⁺ renouvelé et qui pourra servir à continuer la glycolyse car la réaction catalysée par l'enzyme glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase de la glycolyse nécessite du NAD⁺ qui est réduit en NADH pour oxyder le glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate (phosphorylation oxydative avec un phosphate inorganique servant à créer le deuxième groupement phosphate en première position de la molécule). Cette réaction permise par la LDH cytoplasmique est appelée **fermentation lactique** et a lieu en hypoxie. Elle permet de réoxyder le NADH cytoplasmique en NAD⁺ cytoplasmique, la glycolyse peut alors se poursuivre pour produire 2 molécules d'ATP comme rendement final. En hypoxie peu d'ATP est donc produit par rapport à la normoxie mais cet ATP est produit plus rapidement (pas d'étapes de cycle de Krebs et chaîne respiratoire mitochondrial). En normoxie ce sont les systèmes de navettes (glycérol-3-phosphate et malate-aspartate) qui permettent de réoxyder le NADH cytoplasmique puisque la fermentation lactique n'a pas lieu.

Comme le pyruvate cytoplasmique est pris en charge par la LDH, il ne s'accumule jamais suffisamment dans le cytoplasme pour que le gradient de concentration soit favorable à son entrée dans la mitochondrie (malgré l'accumulation de pyruvate mitochondrial), cela empêche donc également l'entrée de pyruvate dans la matrice, cette entrée ne serait physiologiquement pas

III. Pourquoi le cyanure tue ?

pertinente puisqu'en hypoxie le pyruvate ne serait pas transformé en acétyl-coA (voir réponses précédentes).

La deuxième hypothèse ne permet pas de dire qu'en hypoxie la cellule produit davantage de LDH. Il pourrait y avoir davantage de mort cellulaire en hypoxie, donc les cellules éclatent davantage et laissent fuir leur contenu cytoplasmique dans le milieu extracellulaire, d'où une plus grande libération de LDH sans pour autant que les cellules en produisent plus en hypoxie. Cette seule hypothèse est très peu probable puisque la production d'ATP en hypoxie se fait uniquement via la fermentation lactique et produit déjà beaucoup moins d'ATP qu'en normoxie. Il est alors raisonnable de penser que la cellule augmente bien sa production de LDH en hypoxie pour augmenter la production d'ATP via la fermentation lactique.

En vérité une combinaison des deux hypothèses est ce qui doit se rapprocher le plus de la réalité. En hypoxie les cellules produisent plus de LDH et il y a également plus de mort cellulaire, faisant éclater les cellules et donc le milieu extracellulaire contient plus de LDH en hypoxie (% de libération du LDH plus élevé en hypoxie qu'en normoxie).

Question 7 : au bout de 2 minutes d'apnée l'oxymyoglobine sera suffisamment désaturée pour libérer assez d'oxygène dans les cellules musculaires striées squelettiques d'après l'énoncé. Cependant au bout de 2 minutes d'apnée la cellule est dans une situation d'hypoxie et grâce aux réponses précédentes nous voyons que seule la fermentation lactique est utilisée pour produire de l'ATP. Or la fermentation n'a pas besoin de dioxygène, c'est la chaîne respiratoire mitochondriale qui en a besoin en normoxie où le dioxygène joue le rôle d'accepteur final des électrons (réduction du dioxygène en eau). Ainsi le dioxygène, bien que libéré par la myoglobine au bout de 2 minutes d'apnée, pourrait ne pas être consommé par la cellule musculaire.

Néanmoins ce dioxygène pourra servir lorsque la cellule sera revenue en condition de normoxie car la personne va bien devoir respirer un jour.

Question 8 : (1) la forme hyperbolique est due au fait que la myoglobine n'est pas une protéine allostérique car elle n'a qu'un seul site de liaison du dioxygène contrairement à l'hémoglobine qui en possède quatre. Ainsi il n'y a pas de coopérativité positive de sorte que la liaison d'une molécule de dioxygène facilite la liaison de la prochaine molécule de dioxygène sur un autre site de la même molécule de myoglobine puisque la myoglobine ne comporte qu'un seul site de fixation du dioxygène !

(2) Pour une pression partielle en dioxygène donnée la saturation de la myoglobine est supérieure à celle de l'hémoglobine car la myoglobine a une affinité supérieure pour le dioxygène par rapport à l'hémoglobine. Par exemple à 40 mmHg (pression partielle en dioxygène des capillaires systémiques) la saturation de l'hémoglobine est d'environ 70%. Mais pour cette même pression partielle en dioxygène, qui est aussi rencontrée dans les tissus donc dans les muscles, la saturation de la myoglobine sera proche de 100%. Concrètement cela signifie qu'une même quantité de dioxygène dans l'environnement proche de la myoglobine (par rapport à celle retrouvée dans l'environnement proche de l'hémoglobine) est suffisante pour occuper plus de molécules de myoglobine. Il faudra que la pression partielle en dioxygène dans le muscle soit davantage abaissée pour que la quantité de dioxygène ne suffise plus pour occuper toutes les molécules de myoglobine : à ce moment-là la myoglobine aura donc libéré du dioxygène dans la cellule musculaire.

Cela est donc utile physiologiquement puisque 40 mmHg est la pression partielle en dioxygène rencontrée en normoxie dans les cellules musculaires. La myoglobine n'a pas besoin de libérer du dioxygène car la cellule en dispose assez : elle est saturée à près de 100%. Lors d'un effort

III. Pourquoi le cyanure tue ?

plus intense la pression partielle en dioxygène dans le muscle diminue et il devient pertinent physiologiquement de libérer du dioxygène depuis la myoglobine. Lors de l'apnée la pression partielle en dioxygène dans le muscle diminue encore davantage et le métabolisme prépondérant est la fermentation lactique. La myoglobine va libérer du dioxygène qui ne sera pas utilisé tout de suite (la fermentation n'utilise pas de dioxygène) mais uniquement lorsque la chaîne respiratoire mitochondriale sera de nouveau utilisée (voir réponse à la question 7).

Question 9 : les deux populations de cellules (cancéreuses et non cancéreuses) sont placées en condition de normoxie, pourtant les cellules cancéreuses ont davantage de protéines HIF1- α et cela indique donc que dans ce cas ce n'est pas l'hypoxie qui est à l'origine de cette surproduction de protéines HIF1- α mais que c'est le statut cancéreux des cellules qui en est à l'origine.

Les réponses aux questions précédentes suggèrent qu'une plus grande quantité de la protéine HIF1- α est associée à une plus grande activation de la protéine PDK1, elle-même inactivant la pyruvate déshydrogénase avec tous les effets déjà décrits précédemment, c'est-à-dire un arrêt de la chaîne respiratoire mitochondriale avec à la place la fermentation lactique pour produire l'ATP dont la cellule a besoin.

On en déduit donc que même en normoxie les cellules cancéreuses utiliseront la fermentation lactique pour produire l'ATP : c'est ce qui est appelé l'effet Warburg. Comme le rendement en ATP durant la fermentation est beaucoup moins important qu'avec la chaîne respiratoire mitochondriale (voir précédemment) alors ces cellules cancéreuses seront forcées de consommer une plus grande quantité de glucose pour produire une quantité équivalente d'ATP par rapport à celle qui serait obtenue avec la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela diminue donc la biodisponibilité du glucose pour les cellules saines autour de la tumeur et participe à l'affaiblissement de l'organisme.

Question 10 : l'effort intense nécessite des contractions musculaires intenses. Ces contractions nécessitent de l'ATP (voir première partie du cours). Ainsi lors des premières secondes d'un effort intense le taux d'ATP dans la cellule musculaire diminuera grandement, en fait c'est le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP]}$ qui diminuera. La réaction catalysée par la créatine kinase se fera donc en faveur de la formation d'ATP pour renouveler son stock, c'est-à-dire de gauche vers la droite. Au contraire lorsque la cellule dispose d'ATP en quantité suffisante, typiquement dans un muscle au repos, le rapport $\frac{[ATP]}{[ADP]}$ est élevé et la réaction se fait en faveur de la formation d'ADP pour former de la créatine-phosphate qui pourra être utilisé lorsque la cellule manquera d'ATP (réaction inverse puisque la réaction est réversible et peut donc se faire dans les deux sens).

Question 11 : lors des premières secondes d'un effort intense le taux d'ATP diminue. Comme l'ATP est un effecteur hétérotrope négatif de cette enzyme (la phosphofructokinase) alors moins d'ATP signifiera moins d'inhibition allostérique de cette enzyme, l'enzyme aura plus d'affinité pour son substrat (le fructose-6-phosphate) et la réaction pourra davantage avoir lieu. Donc davantage de molécules de fructose-6-phosphate seront consommées pour former des molécules de fructose-1,6-bisphosphate par unité de temps : la vitesse de la glycolyse sera accélérée.

Question 12 : si la vitesse de la glycolyse est accélérée alors plus de pyruvate sera formé par unité de temps. Plus de pyruvate ira dans la mitochondrie pour donner de l'acétyl-coA grâce à l'enzyme pyruvate déshydrogénase. Le cycle de Krebs sera plus sollicité et finalement la chaîne respiratoire mitochondriale également. Par unité de temps il y aura donc davantage de consommation de dioxygène par les mitochondries. Cela va abaisser la pression partielle en dioxygène dans la cellule car le dioxygène sera beaucoup plus consommé. Parallèlement plus de dioxyde de carbone sera donc produit par la cellule et le dioxygène deviendra un gaz

III. Pourquoi le cyanure tue ?

sous-représenté dans la cellule, il exercera une moindre pression partielle. Finalement la pression partielle en dioxygène des capillaires systémiques irriguant ces cellules musculaires sera également abaissée car il y aura diffusion du dioxygène depuis ces capillaires jusqu'aux cellules musculaires et cela jusqu'à l'équilibre des pressions partielles en dioxygène.

Question 13 : il y a donc moins de dioxygène dans les cellules durant les premières secondes d'un effort intense et une situation d'hypoxie s'installe. Selon la réponse à la question 6 la cellule musculaire utilisera la fermentation lactique pour produire temporairement l'ATP dont elle a besoin.

Lors des débuts d'un effort intense il y a donc successivement :

- Contractions musculaires intenses et soutenues : baisse drastique du taux d'ATP intracellulaire ;
- La réaction catalysée par la créatine kinase est favorisée en faveur de la formation d'ATP, pour tenter de rétablir les stocks d'ATP en baisse (**métabolisme anaérobie alactique**) ;
- Réaugmentation transitoire du taux d'ATP car l'ATP produit est directement consommé par le muscle ;
- Les stocks de créatine-phosphate s'épuisent et donc l'ATP est plus rapidement consommé qu'il n'est produit : la production d'ATP via la chaîne respiratoire mitochondriale est longue, il y a plusieurs étapes (glycolyse, cycle de Krebs, chaîne respiratoire mitochondriale) alors que l'ATP fourni par la créatine-phosphate est plus rapide ;
- Le taux d'ATP intracellulaire chute ;
- Levée de l'inhibition allostérique de la phosphofructokinase, la vitesse de la glycolyse s'en trouve accélérée ;
- Consommation de dioxygène accrue au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et production parallèle accrue de dioxyde de carbone par le cycle de Krebs ;
- Baisse de la pression partielle en dioxygène dans la cellule et augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone dans la cellule : situation d'hypoxie ;
- Mise en place de la fermentation lactique pour produire l'ATP dont la cellule a besoin de manière plus rapide (une seule étape : la glycolyse) même si le rendement s'en trouve grandement diminué ;
- Diminution de la pression partielle en dioxygène dans les capillaires irriguant ces muscles ;
- Augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone dans les capillaires irriguant ces muscles ;
- Diminution de la saturation de l'hémoglobine au niveau des capillaires irriguant ces muscles ;
- L'organisme réagit à une pression partielle en dioxyde de carbone artériel élevée ainsi qu'à une faible pression partielle en dioxygène artériel ;
- Hyperventilation qui provoque une augmentation de la pression partielle en dioxygène alvéolaire et une diminution de la pression partielle en dioxyde de carbone alvéolaire ;
- Augmentation de la pression partielle en dioxygène artériel et diminution de la pression partielle en dioxyde de carbone artériel : augmentation de la saturation de l'hémoglobine au niveau des capillaires pulmonaires (100% de saturation) ;
- Au niveau des capillaires systémiques irriguant ces muscles cela permet de libérer davantage de dioxygène à ces cellules musculaires afin de rétablir la pression partielle en dioxygène dans les muscles et rétablir le métabolisme aérobie (cycle de Krebs et chaîne respiratoire mitochondriale). Cela fournira l'ATP nécessaire à ces cellules pour un plus long effort.

III. Pourquoi le cyanure tue ?

Question 14 : l'expérience 5 montre que l'addition du découplant FCCP annule le potentiel mitochondrial. Cela s'explique parce qu'un découplant perméabilise la membrane interne mitochondriale aux protons en formant des pores permettant le passage des protons. Les protons fuient donc depuis l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale. Cela égalise les concentrations en protons de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale et donc le potentiel membranaire s'annule.

Or la production d'ATP nécessite ce gradient électrochimique de protons, l'ATP n'est donc plus produit en présence d'un découplant comme le FCCP.

Selon l'énoncé la thermogénine annule également le potentiel mitochondrial. Il est très probable que la thermogénine annule ce potentiel en annulant le gradient électrochimique des protons. Finalement la thermogénine empêcherait la production d'ATP par les mitochondries des adipocytes bruns.

Il reste à expliquer la production de chaleur par ces mitochondries.

L'expérience 6 montre que l'addition de FCCP augmente la consommation de dioxygène par les mitochondries de cellules. Cela s'explique parce que la chaîne respiratoire mitochondriale tend à rétablir le gradient électrochimique des protons quand le FCCP est présent. Pour cela il est nécessaire d'accélérer le flux des électrons dans la chaîne respiratoire (et donc la consommation de dioxygène comme accepteur final d'électrons). Ainsi le pompage des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire sera accéléré afin d'avoir plus de protons dans l'espace intermembranaire par rapport à la matrice. Le gradient électrochimique des protons sera faiblement rétabli mais assez pour avoir une fuite des protons depuis l'espace intermembranaire vers la matrice, à travers les pores de la membrane interne générés par le FCCP. Cette fuite de protons ne se fera donc pas via l'ATP synthase (qui permet la formation d'ATP) mais via les pores formés par le FCCP. Cette fuite ne permet donc pas la synthèse d'ATP mais plutôt la production de chaleur. On dit qu'il y a découplage car l'agent découplant découple (sépare) la chaîne de transport d'électrons de la production d'ATP, à la place il y a production de chaleur. Le gradient électrochimique des protons, préalablement rétabli, va ensuite rapidement s'annuler lors de cette fuite des protons. À nouveau la chaîne respiratoire mitochondriale va tenter de rétablir le gradient électrochimique des protons en consommant davantage de dioxygène, il y aura donc rétablissement temporaire de ce gradient, fuite des protons vers la matrice puis libération de chaleur lors de cette fuite. Ce cycle va se répéter indéfiniment. Il est à noter que la "première fuite de protons", c'est-à-dire lors de l'annulation du potentiel mitochondrial par l'agent découplant, est responsable de la plus grande production de chaleur par la mitochondrie.

Selon l'énoncé la thermogénine augmente aussi la consommation d'oxygène par les mitochondries. Il est très probable que la thermogénine augmente cette consommation d'oxygène afin d'accélérer le flux des électrons dans le but de rétablir le gradient électrochimique de protons. La thermogénine va donc permettre la production de chaleur lors de la fuite des protons depuis l'espace intermembranaire vers la matrice.

Avec ces deux expériences et le comportement analogue de la thermogénine et du FCCP, il devient raisonnable de penser que la thermogénine est une protéine découplante naturellement retrouvée dans la membrane interne des mitochondries des adipocytes bruns. Elle permet la production de chaleur à la place de celle d'ATP.