

Proposition de mémoire de fin d'étude

Présentation du domaine : aspects moléculaires de la signalisation par les cellules excitables

Les membranes de nos cellules peuvent être représentées par un circuit RC en parallèle. Elles sont caractérisées par l'existence d'une différence de potentiel durable, le **potentiel de repos**, l'intérieur de la membrane étant négatif de 30 à 100 mV par rapport à l'extérieur. Par ailleurs les cellules excitables produisent un message, appelé **potentiel d'action**, qui est un événement tout ou rien consistant en une inversion transitoire (durée : 1 à 400 ms en fonction du type cellulaire) de la polarité de la membrane. L'existence du potentiel de repos et du potentiel d'action dépend de gradients de concentration d'ions de part et d'autre de la membrane. Ces gradients génèrent des potentiels d'équilibre non nuls (E_{rev}) et obéissant à l'équation de Nernst. Des protéines transmembranaires appelées **canaux ioniques** utilisent ces gradients électrochimiques pour faire passer des ions à haut débit (jusque $10^8/s$). C'est la composante résistive du circuit RC. Ces flux d'ions sous-tendent les différents potentiels. Les canaux ioniques sont régulés de manière extrêmement variable : ils peuvent être ouverts en permanence (c'est le cas de ceux qui sous-tendent le potentiel de repos) ou contrôlés par le voltage, des récepteurs, la concentration de calcium intracellulaire, ou d'autres facteurs.

On sait enregistrer depuis longtemps les flux macroscopiques d'ions à travers une membrane cellulaire (on parle de courants membranaires). Depuis les années 80, on peut également enregistrer les courants générés par le passage d'ions à travers un seul canal ionique. C'est la technique du « single channel patch clamp » qui a valu à ses « inventeurs », Neher (un ingénieur) et Sakmann, le prix Nobel de Physiologie et Médecine.

Cette technique a permis de constater que les canaux subissent des transitions ultra-rapides entre un état conducteur de courant et des états non-conducteurs. Les meilleurs appareils actuels permettent de détecter des ouvertures ou des fermetures d'une durée de 60-100 μs . Les transitions sont stochastiques. Il est possible de déterminer plusieurs paramètres de fonctionnement des canaux : leur conductance unitaire (g) égale à $i_{unitaire}/(E - E_{rev})$, leur probabilité d'ouverture ($P_o = \text{somme des durées où le canal est ouvert} / \text{durée totale de l'observation}$) et leur « pattern d'ouverture (ouvertures « isolées », bouffées, etc...). Le courant membranaire macroscopique cellulaire à travers l'ensemble des canaux d'une catégorie = $n.P_o.i$, où n est le nombre de canaux de cette catégorie.

En fonction du type de paramètres qui contrôlent l'ouverture d'un canal, on peut à partir de données expérimentales tenter de modéliser le fonctionnement de ce canal (passages d'un état fonctionnel vers un autre contrôlés par des constantes de réaction), et ensuite réaliser un processus itératif allant de l'observation vers le modèle, puis émission d'une hypothèse, retour vers l'observation, etc...

Le travail que nous proposons est de ce type, tout en étant assez particulier puisque nous voulons modéliser le blocage d'une catégorie de canal par des molécules à visée thérapeutique potentielle (des bloqueurs de canaux ioniques sont utilisés en médecine comme antiarythmiques, antiépileptiques, antihypertenseurs, etc...).

Un intérêt potentiel à plus long terme de cette expérience est l'acquisition d'une compétence suffisante pour envisager d'autres modélisations, comme celles de réseaux neuronaux plausibles au point de vue biologique, par exemple. L'étudiant qui aura réalisé ce travail aura l'avantage de s'être frotté (sans échauffement excessif) à la méthode expérimentale, ce qui manque cruellement à de nombreux « modélisateurs ».

Promoteur : Pr. Vincent Seutin, Faculté de médecine

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Pharmacologie et Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, CHU (B36)

Titre du travail : évaluation, analyse et modélisation du blocage de canaux ioniques isolés par des agents pharmacologiques

Méthodes utilisées :

- Mise au point de la technique du single channel patch-clamp (avec l'aide de biologistes)
- Etude par cette technique du blocage d'un type de canaux K^+ par de nouvelles molécules développées par notre groupe (cfr Scuvée-Moreau et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302, 1176-1183, 2002 : en libre accès on-line à partir du site de la Bibliothèque des Sciences de la Vie)
- Analyse des données expérimentales par le programme TAC de Bruxton (www.bruxton.com) ou un autre programme
- Modélisation des données expérimentales (voir par exemple au point de vue méthodologique : Shelley et Colquhoun, *Journal of Physiology* 564, 377-396, 2005 : également en libre accès on-line à partir du site de la Bibliothèque des Sciences de la Vie)

Si vous êtes potentiellement intéressé(e), vous pouvez contacter Vincent Seutin (V.Seutin@ulg.ac.be) pour des informations complémentaires.