

ANNÉE DE LA BIOLOGIE 2021/2022

Du laboratoire de recherche
à la classe

Conférence “Les canaux ioniques : de la
molécule au médicament” par Delphine Bichet,
chercheuse CNRS à l’IPMC-Institut de Pharmacologie
Moléculaire et Cellulaire (CNRS-Université Côte d’Azur)

#AnnéeBiologie
anneedelabiologie.cnrs.fr



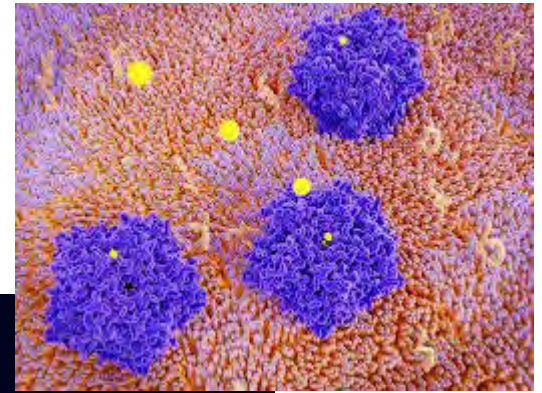
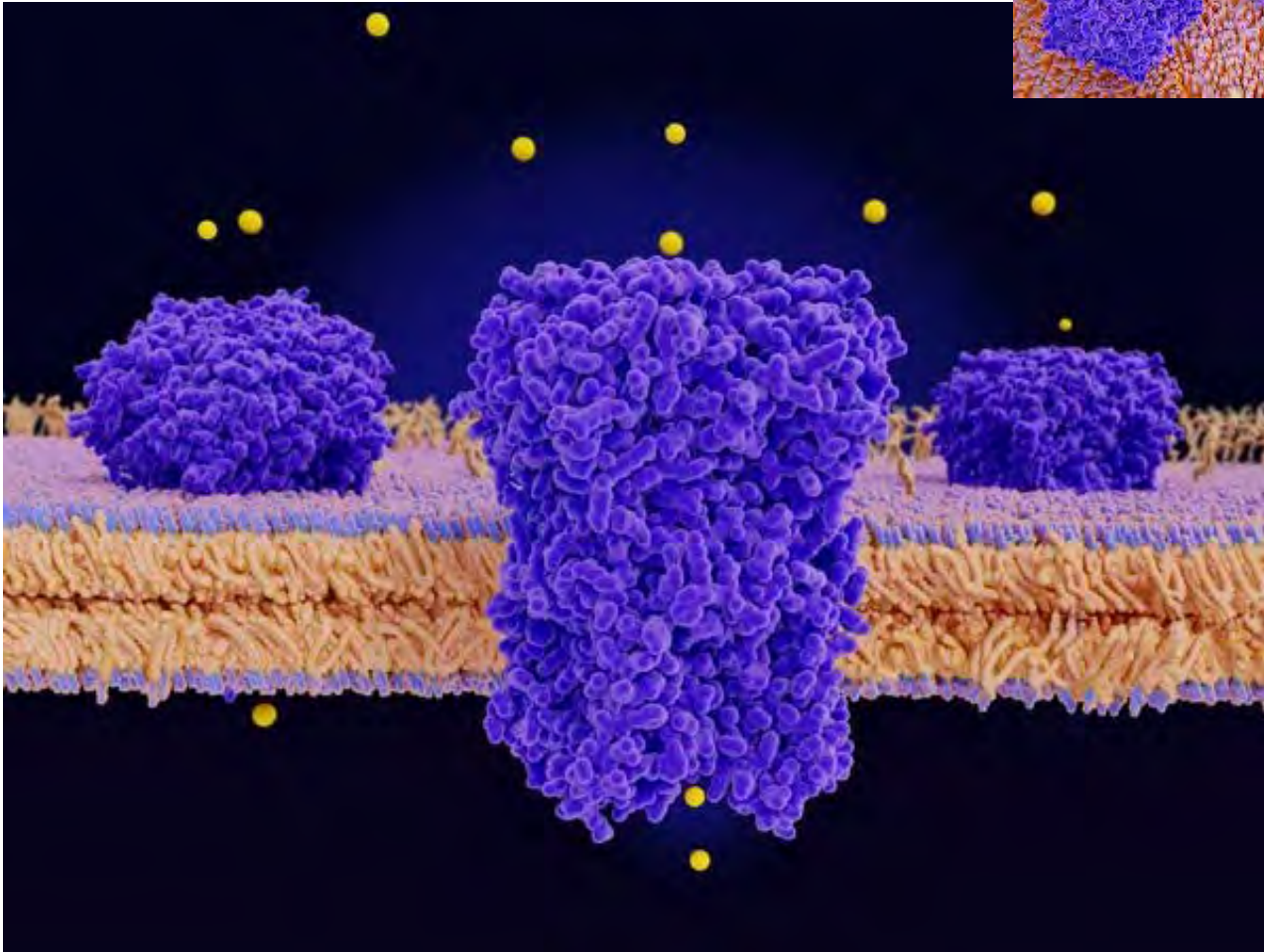
MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE,
DE LA JEUNESSE
ET DES SPORTS

UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR



Les canaux ioniques

de la molécule au médicament



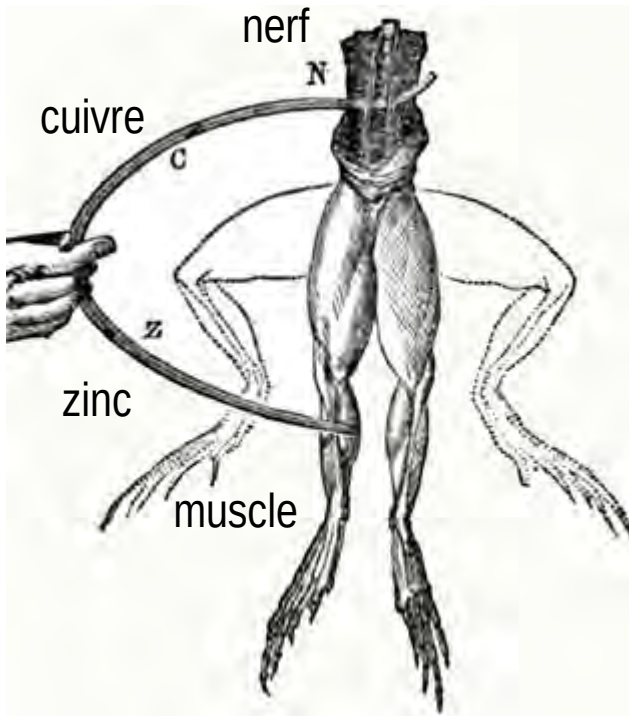
électricité animale ou électricité métallique ?

Expérience de GALVANI (1795):

La cuisse de la grenouille se contracte à chaque fois que le nerf et le muscle sont reliés l'un à l'autre par un arc formé de deux métaux différents (Cuivre et Zinc).



Luigi Galvani
(1737-1798)

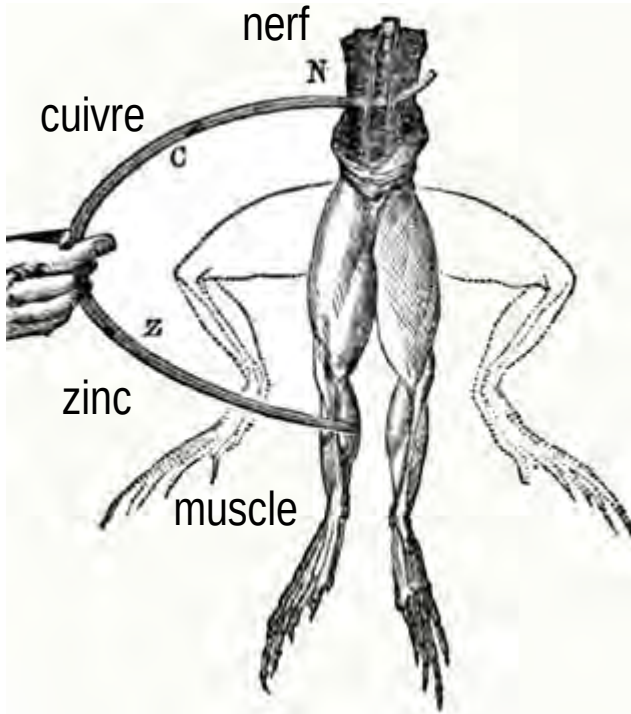


GALVANI propose l'existence d'une électricité animale produit par la grenouille qui circulerait du nerf au muscle entraînant sa contraction.

électricité animale ou électricité métallique ?

Expérience de GALVANI (1795):

La cuisse de la grenouille se contracte à chaque fois que le nerf et le muscle sont reliés l'un à l'autre par un arc formé de deux métaux différents (Cuivre et Zinc).



Luigi Galvani
(1737-1798)



Alessandro Volta
(1745-1827)

GALVANI propose l'existence d'une électricité animale produit par la grenouille qui circulerait du nerf au muscle entrainant sa contraction.

Opposition de VOLTA !

Ce n'est pas de l'électricité animale mais de l'électricité métallique qui provient du Cuivre et du Zinc.



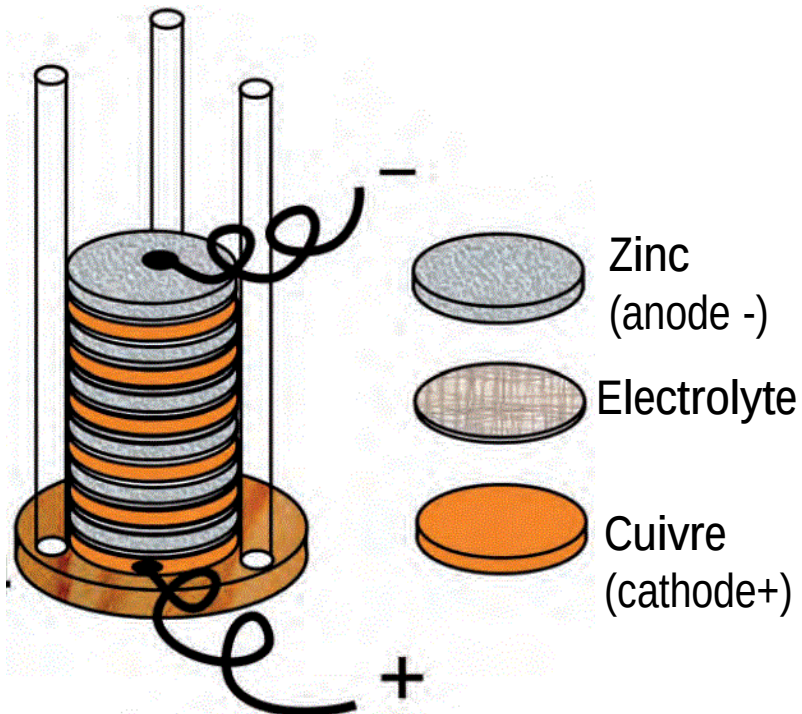
La pile voltaïque

grâce à Galvani, Volta inventa la pile

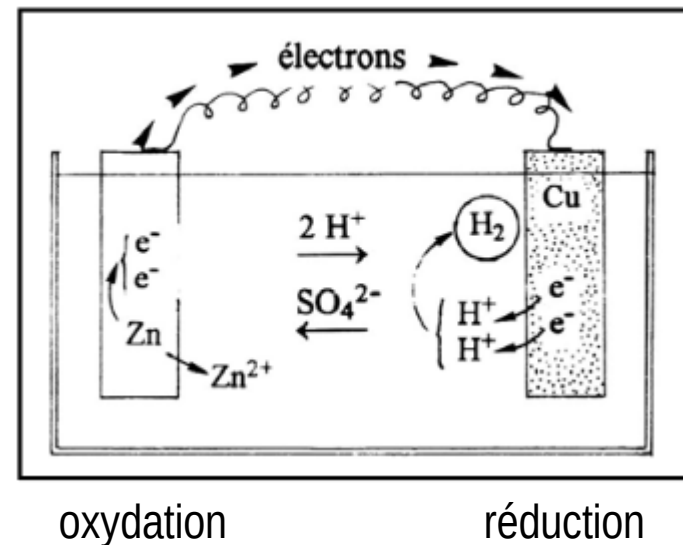
Empilement (=pile) de disques de Cuivre et de Zinc séparés par des feutrintes imprégnées d'électrolytes (NaCl).



1800



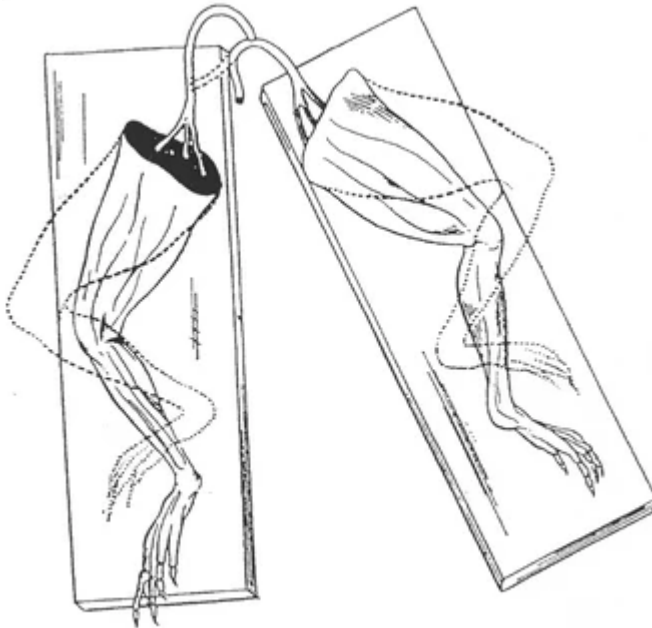
Réactions d'oxydo-réduction



L'électricité animale

et l'électrophysiologie

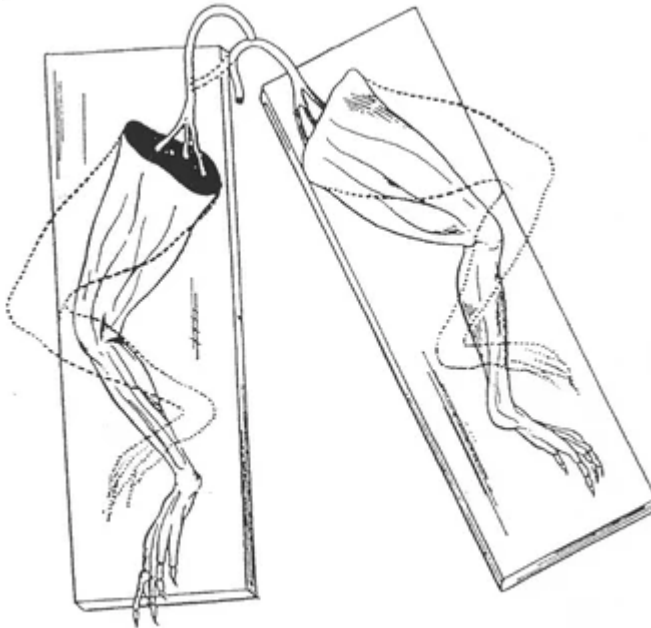
Dans une nouvelle expérience GALVANI obtient les contractions des muscles de la grenouille en l'absence de métal et par simple contact des deux nerfs : preuve d'une électricité animale.



1^{ère} démonstration de la propagation d'un
potential d'action (Galvani, 1797)

L'électricité animale et l'électrophysiologie

Dans une nouvelle expérience GALVANI obtient les contractions des muscles de la grenouille en l'absence de métal et par simple contact des deux nerfs : preuve d'une électricité animale.



1^{ère} démonstration de la propagation d'un
potential d'action (Galvani, 1797)

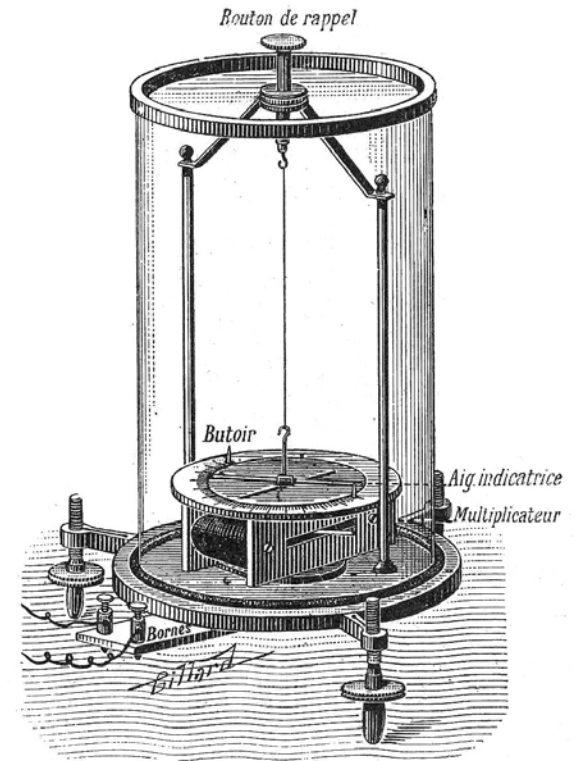
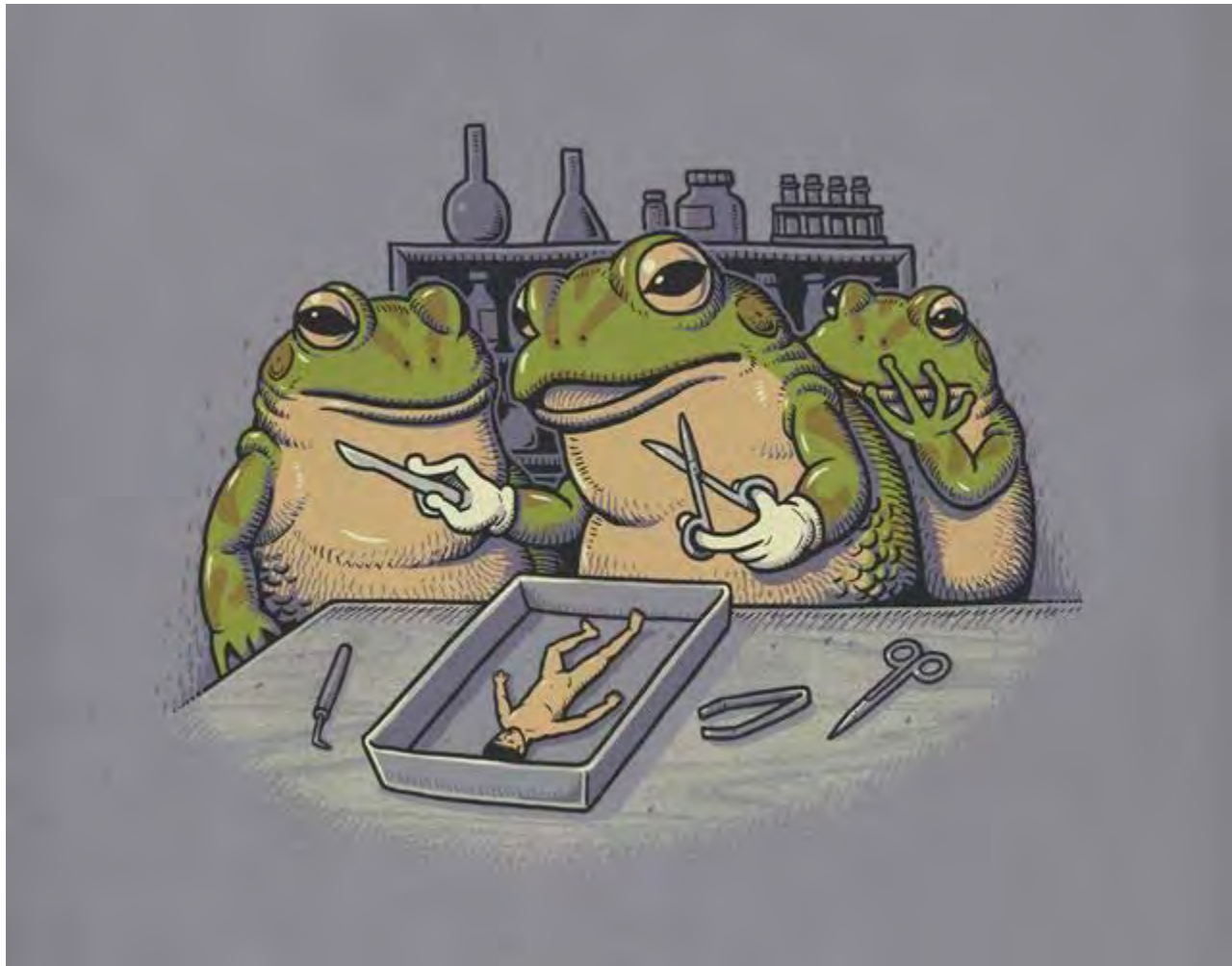


Fig. 335. — Galvanomètre de Nobili.

Galvanomètre capable de
mesurer de très faibles courants
d'origine animale (1828)



Animaux « choquants »
produisent beaucoup d'électricité

Animaux « choquants »

produisent beaucoup d'électricité



Anguille électrique

Animaux « choquants »

produisent beaucoup d'électricité



Anguille électrique



Animaux « choquants »

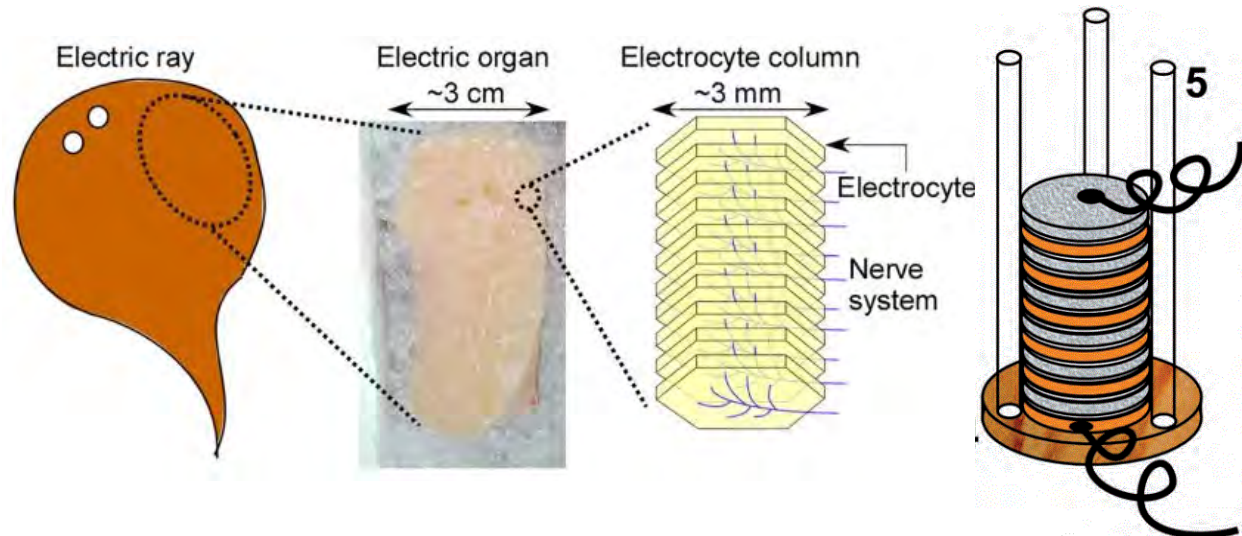
produisent beaucoup d'électricité



Anguille électrique



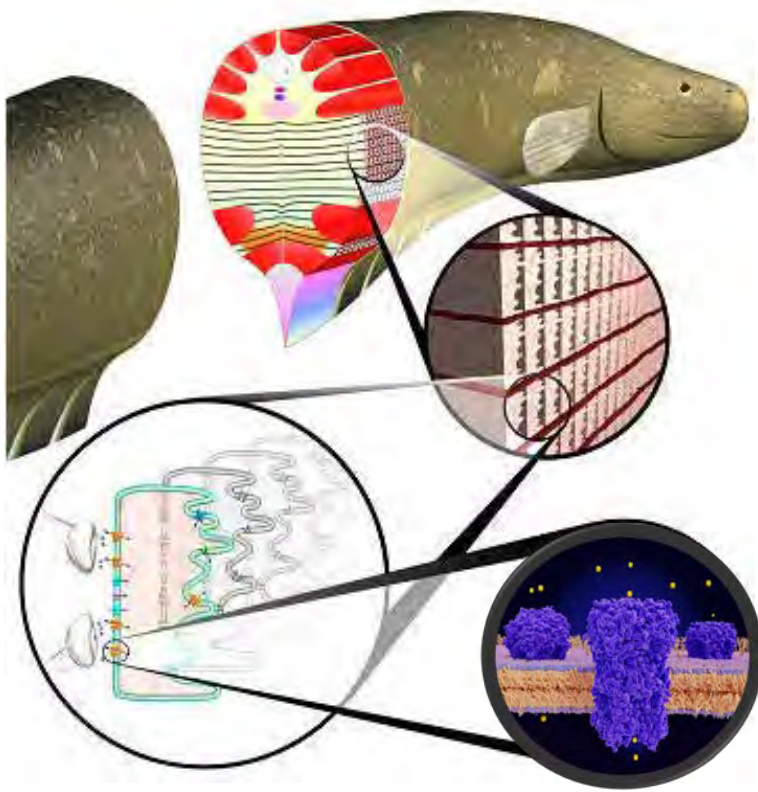
Raie électrique (torpille)



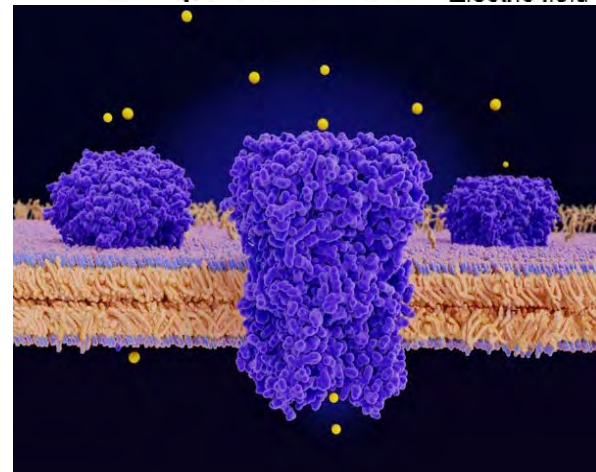
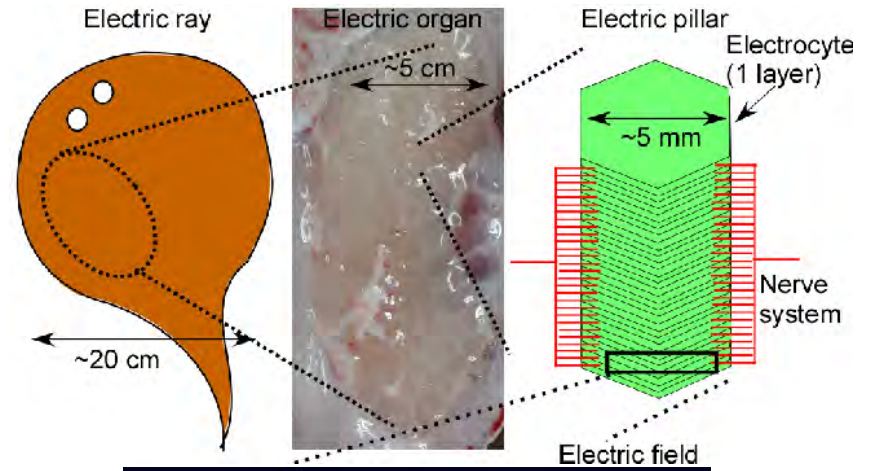
L'électricité animale

mouvements d'ions par les canaux ioniques

Anguille électrique



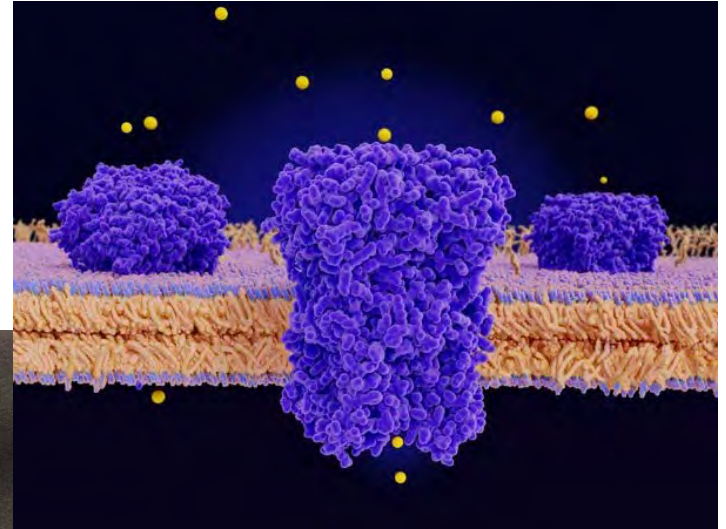
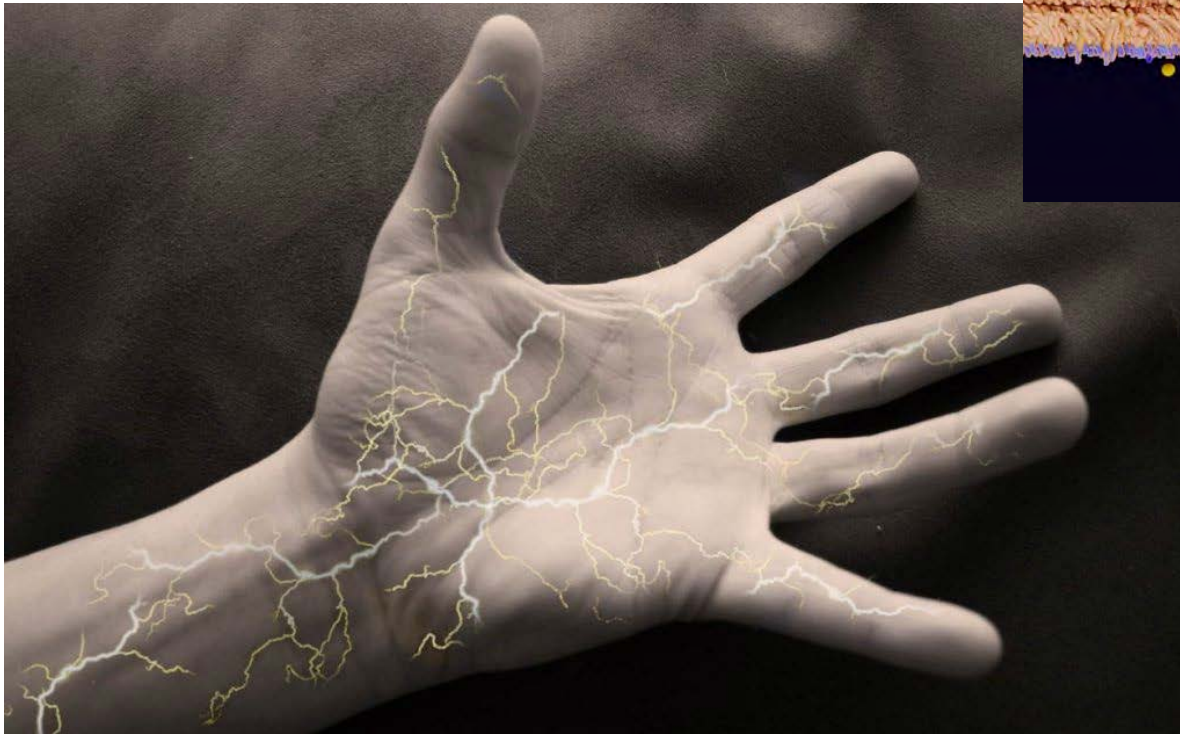
Raie électrique (torpille)



Les canaux ioniques

nous rendent électriques

"No cell could exist without ion channels" Clay Armstrong, 1999



Le corps humain

centrale électrique

Ce sont de légères impulsions électriques qui permettent à nos organes de fonctionner ou à nos muscles de bouger.

Le corps humain

centrale électrique

Ce sont de légères impulsions électriques qui permettent à nos organes de fonctionner ou à nos muscles de bouger.

Électroencéphalogramme (EEG)



Le corps humain

centrale électrique

Ce sont de légères impulsions électriques qui permettent à nos organes de fonctionner ou à nos muscles de bouger.

Électroencéphalogramme (EEG)



Électrocardiogramme (ECG)



Le corps humain

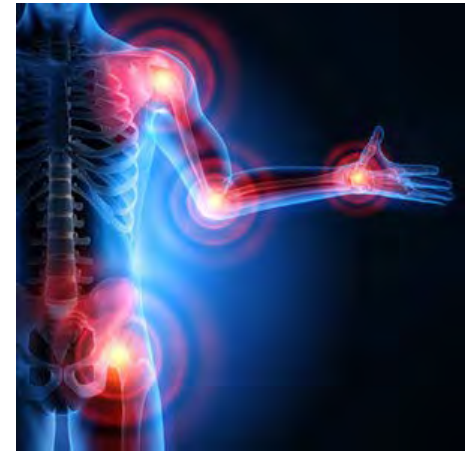
centrale électrique

Ce sont de légères impulsions électriques qui permettent à nos organes de fonctionner ou à nos muscles de bouger.

Électroencéphalogramme (EEG)



Électromyogramme (EMG)



Électrocardiogramme (ECG)



Le système nerveux

réseau électrique du corps

Le message électrique circule le long des neurones: influx nerveux.

Les neurones sont répartis dans tout le corps ce qui fait que nous sommes en permanence traversés par des influx nerveux.



Le système nerveux

réseau complexe de nerfs et de neurones

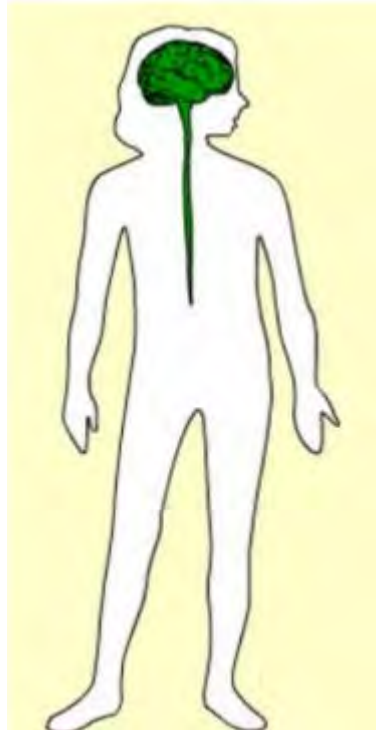
Système nerveux central (SNC)

Cerveau

Cervelet

Tronc cérébral

Moelle épinière



Le système nerveux

réseau complexe de nerfs et de neurones

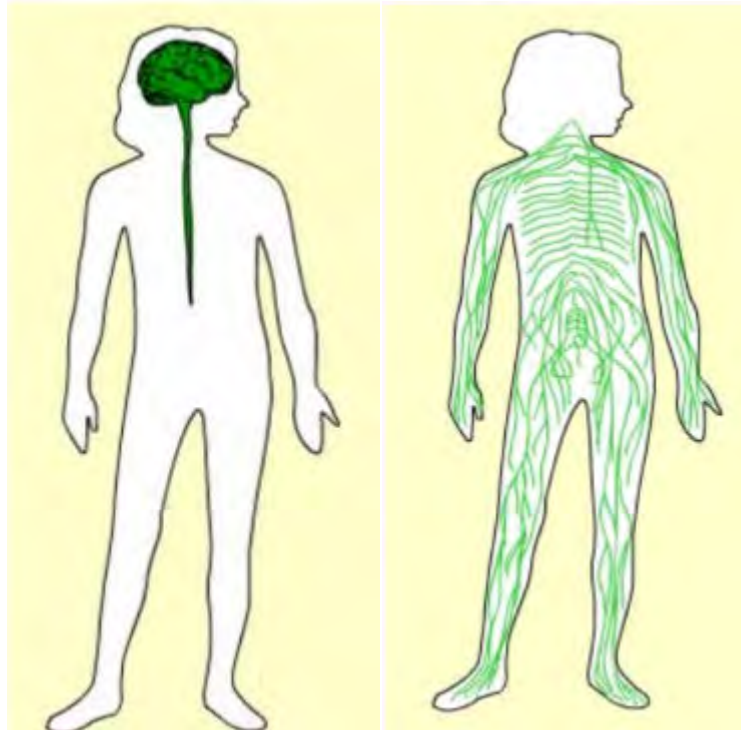
Système nerveux central (SNC)

Cerveau

Cervelet

Tronc cérébral

Moelle épinière



Système nerveux périphérique (SNP)

Nerfs crâniens et
spinaux

Le système nerveux

réseau complexe de nerfs et de neurones

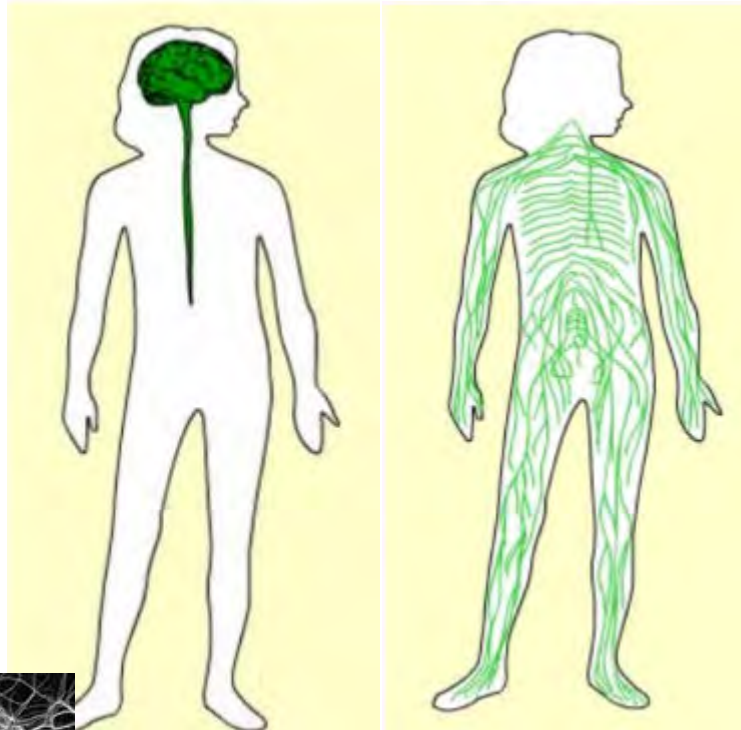
Système nerveux central (SNC)

Cerveau

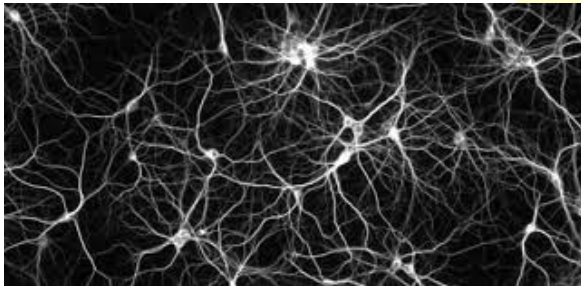
Cervelet

Tronc cérébral

Moelle épinière



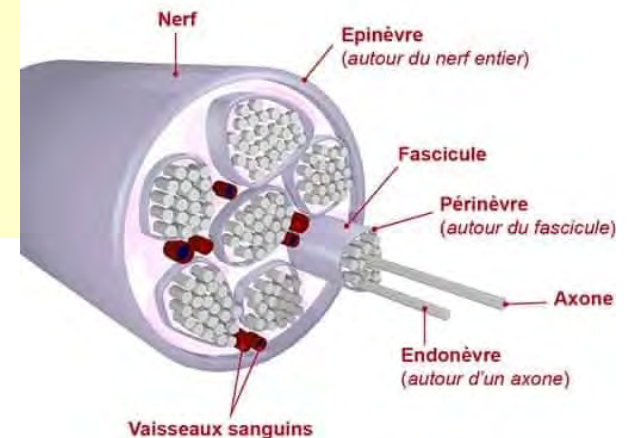
Dans le cerveau les neurones s'organisent en réseaux



Système nerveux périphérique (SNP)

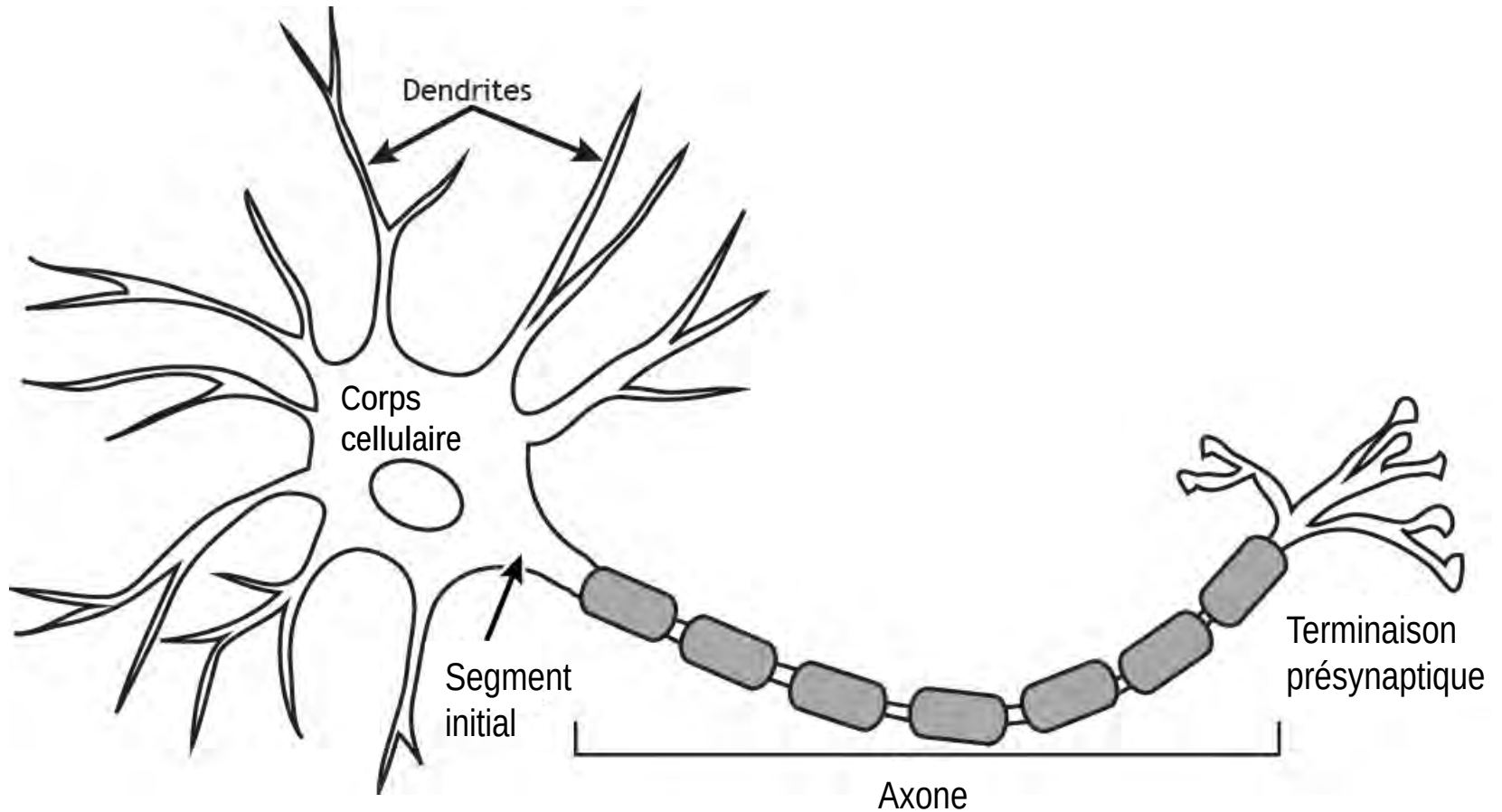
Nerfs crâniens et
spinaux

Dans les nerfs les neurones sont « rangés » en faisceaux



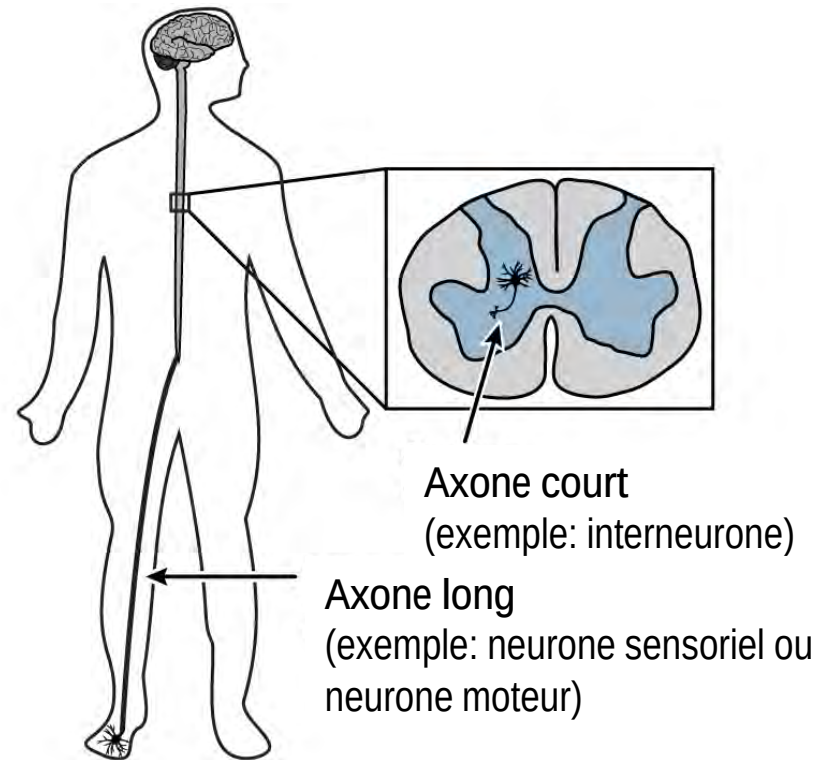
Les neurones

cellules spécialisées dans la communication



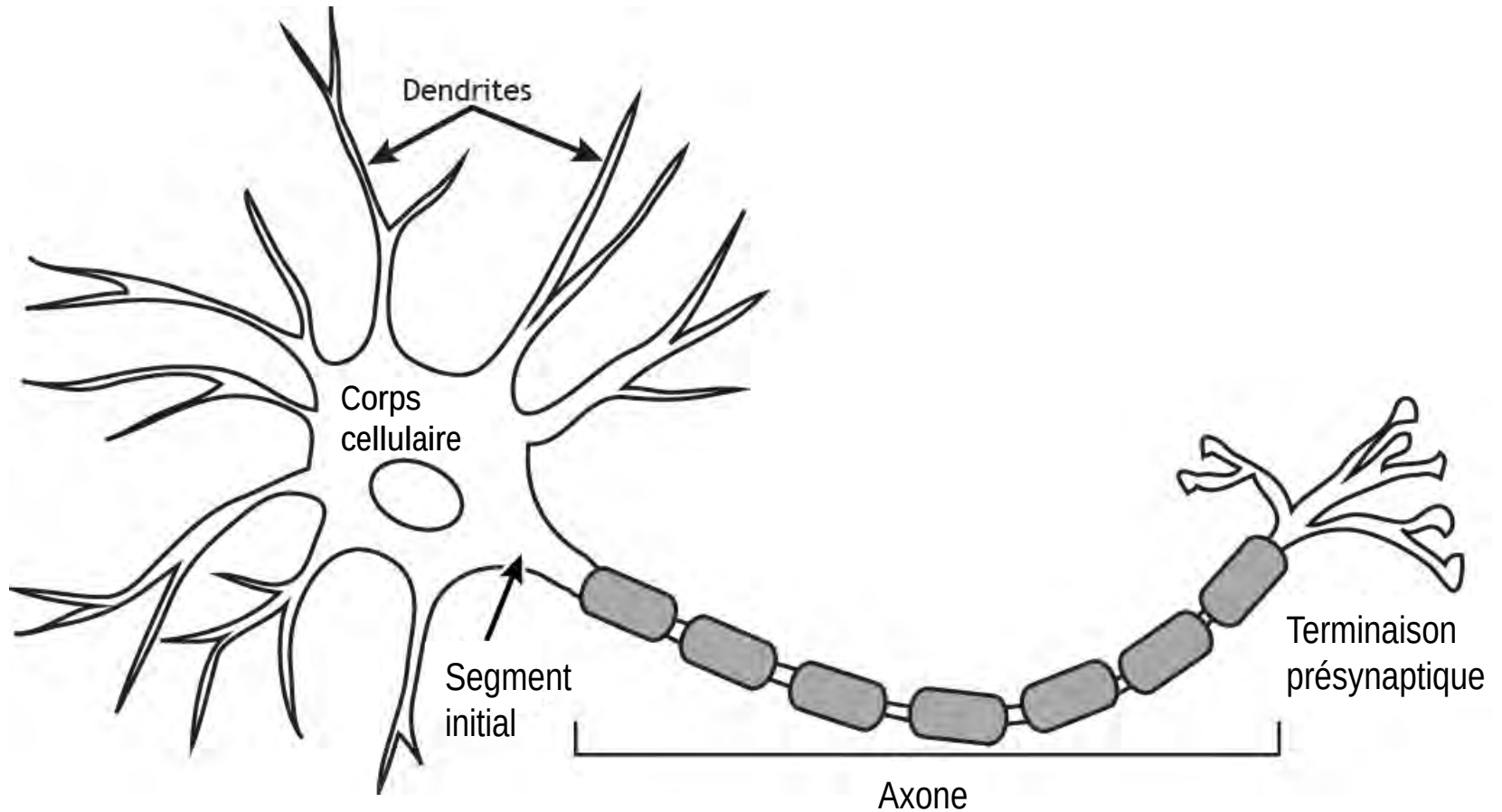
Les neurones

100 000 milliards et tous différents



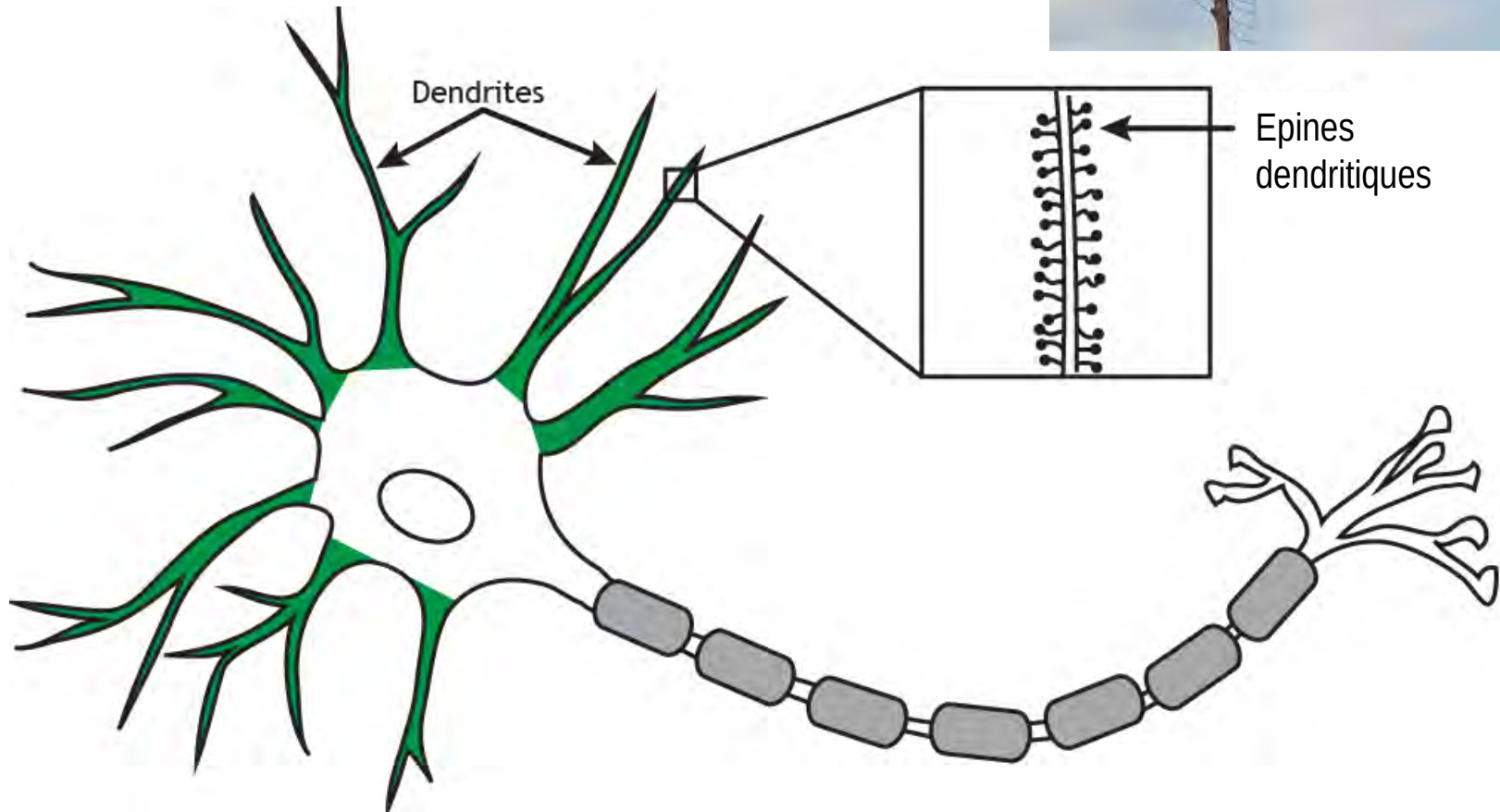
Les neurones

cellules spécialisées dans la communication



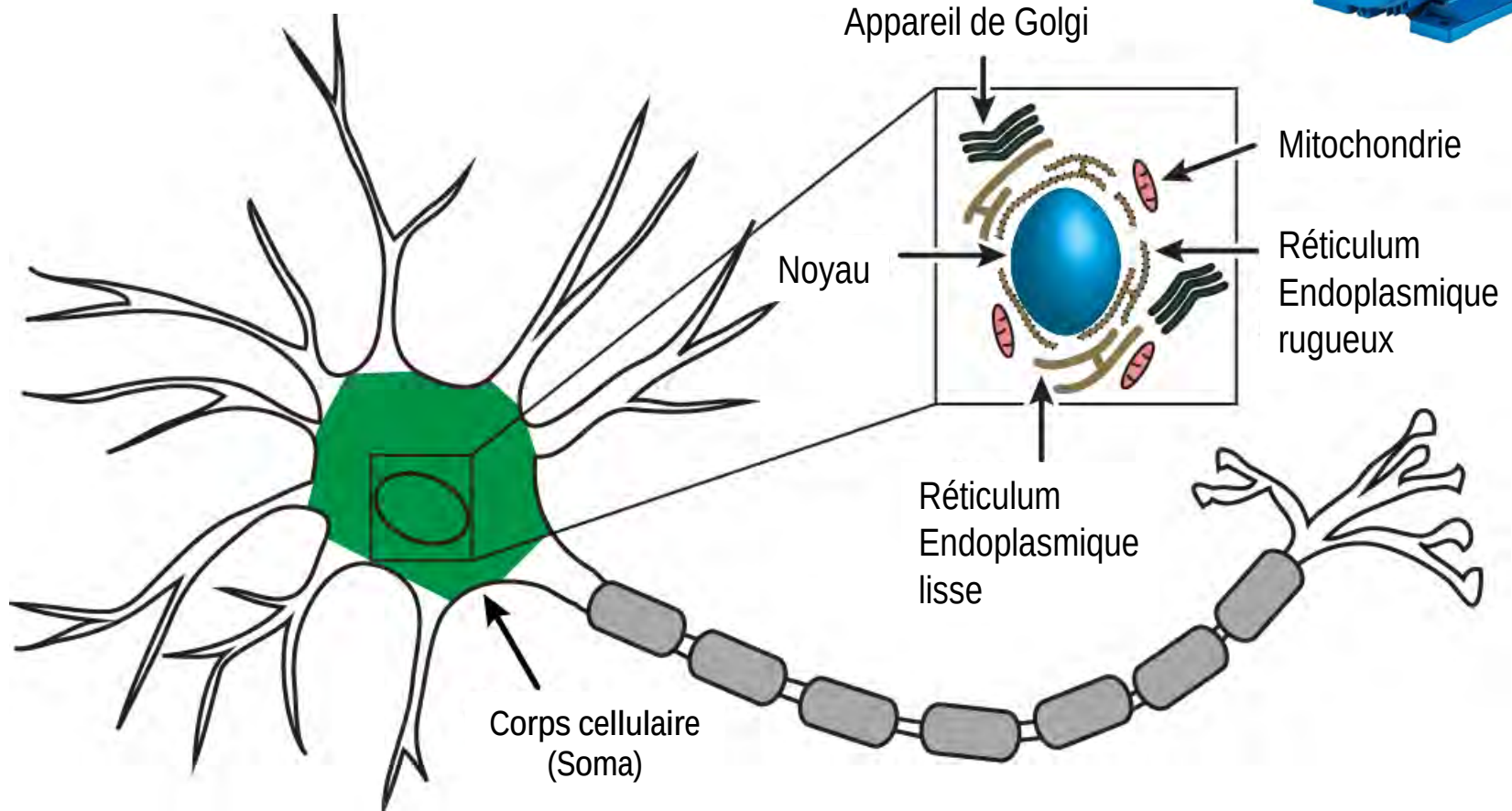
Les dendrites

antennes réceptrices



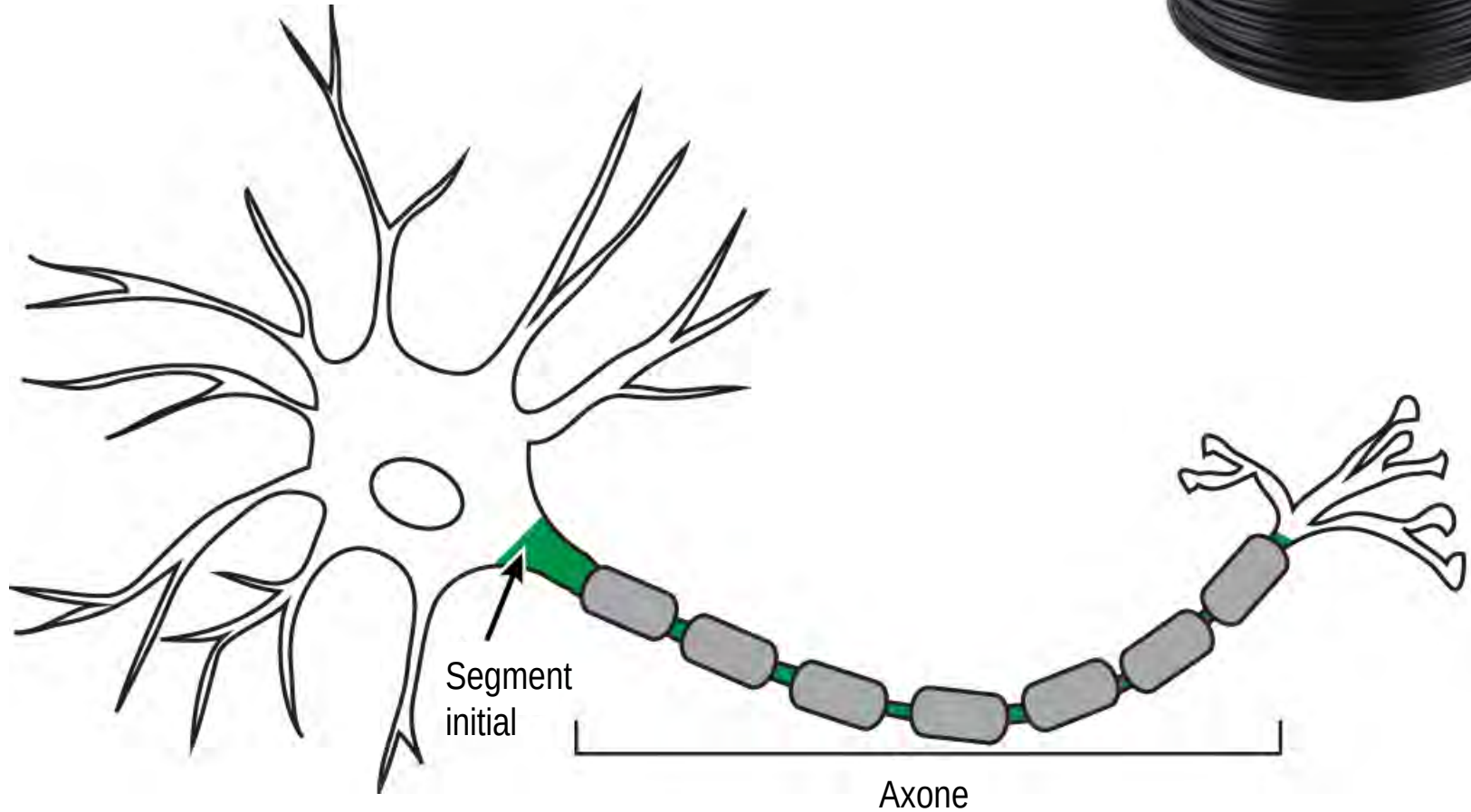
Le corps cellulaire

générateur de courant



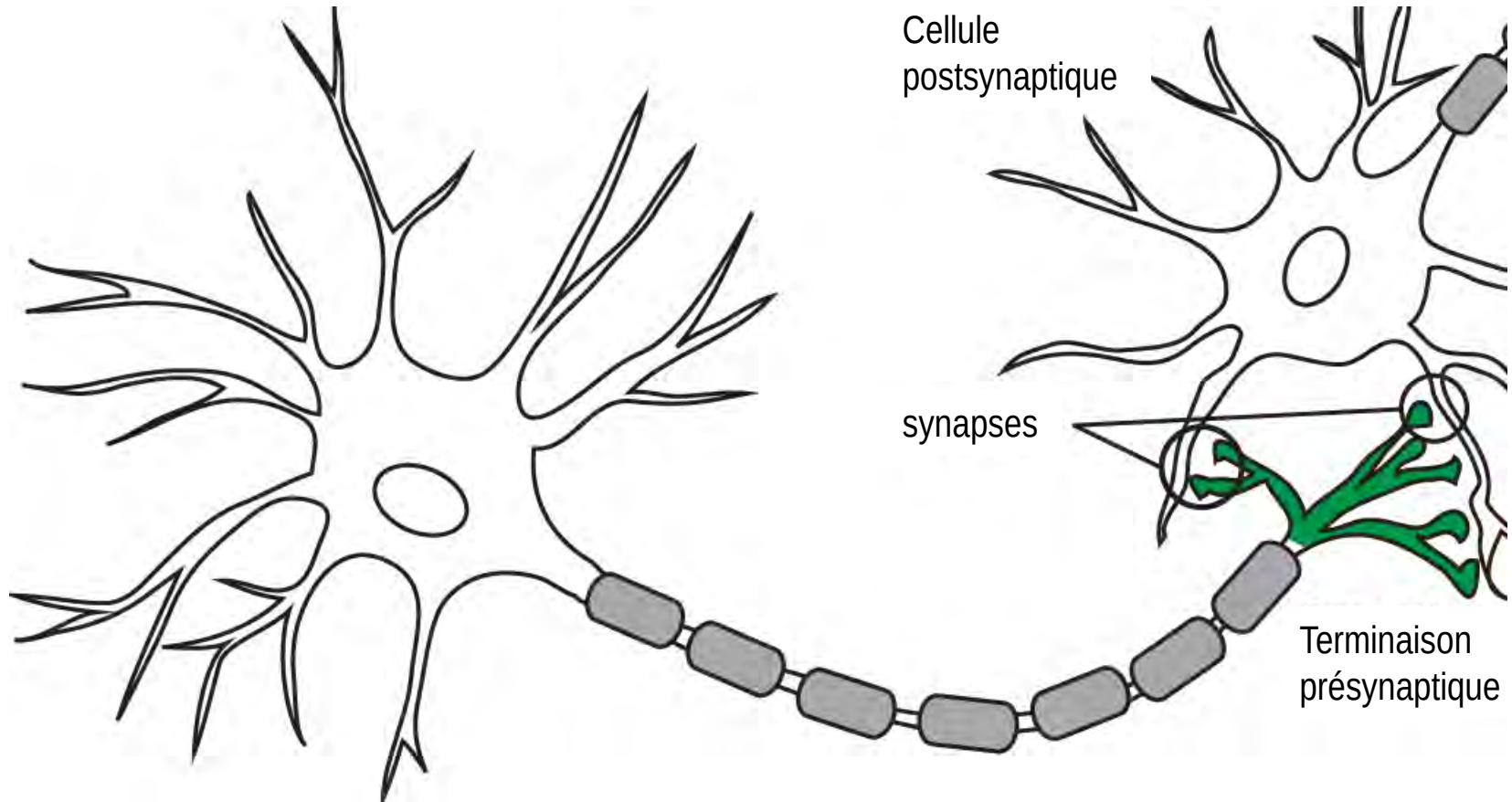
L'axone

câble électrique

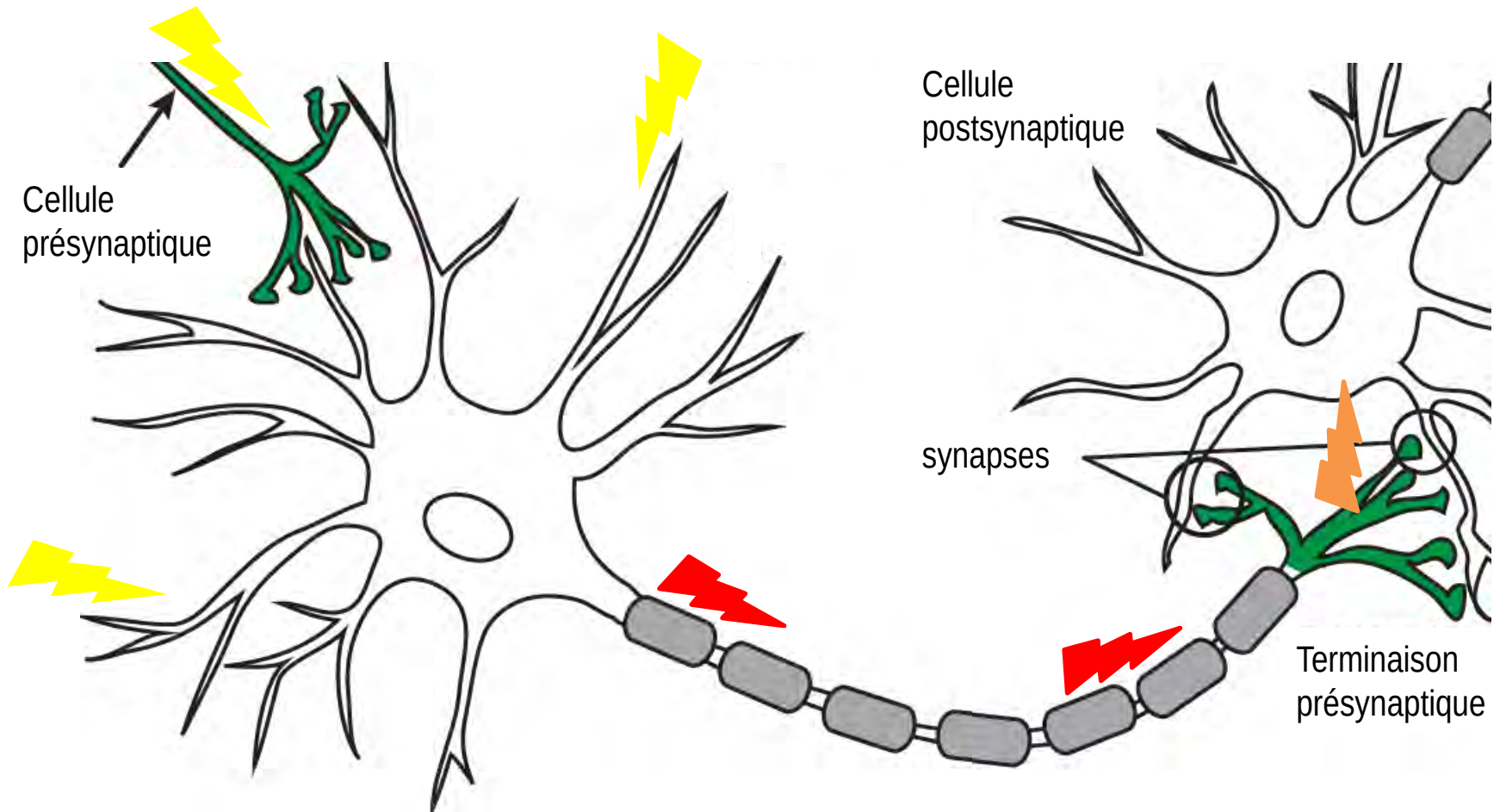


La terminaison synaptique

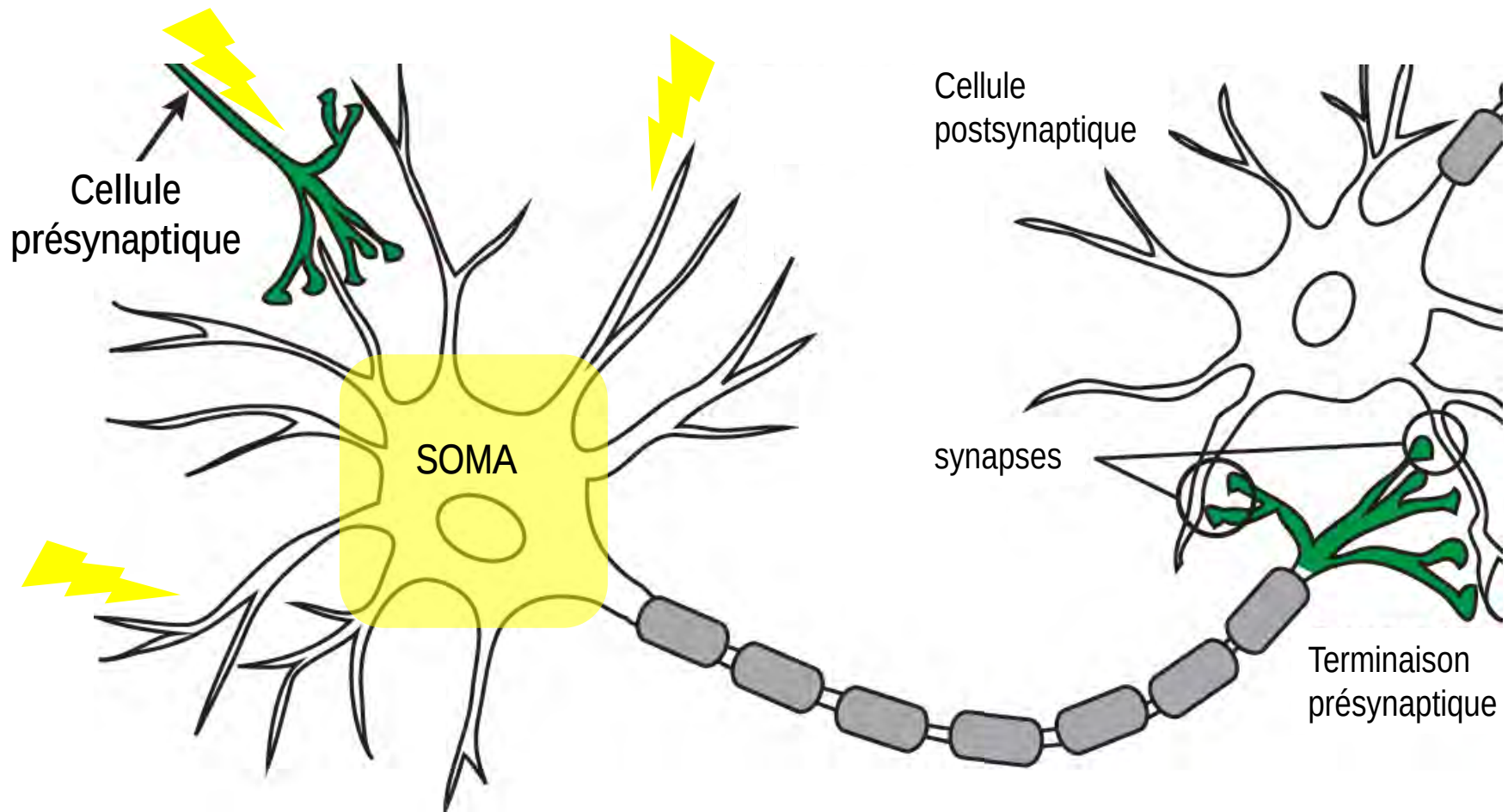
fils électriques



L'influx nerveux



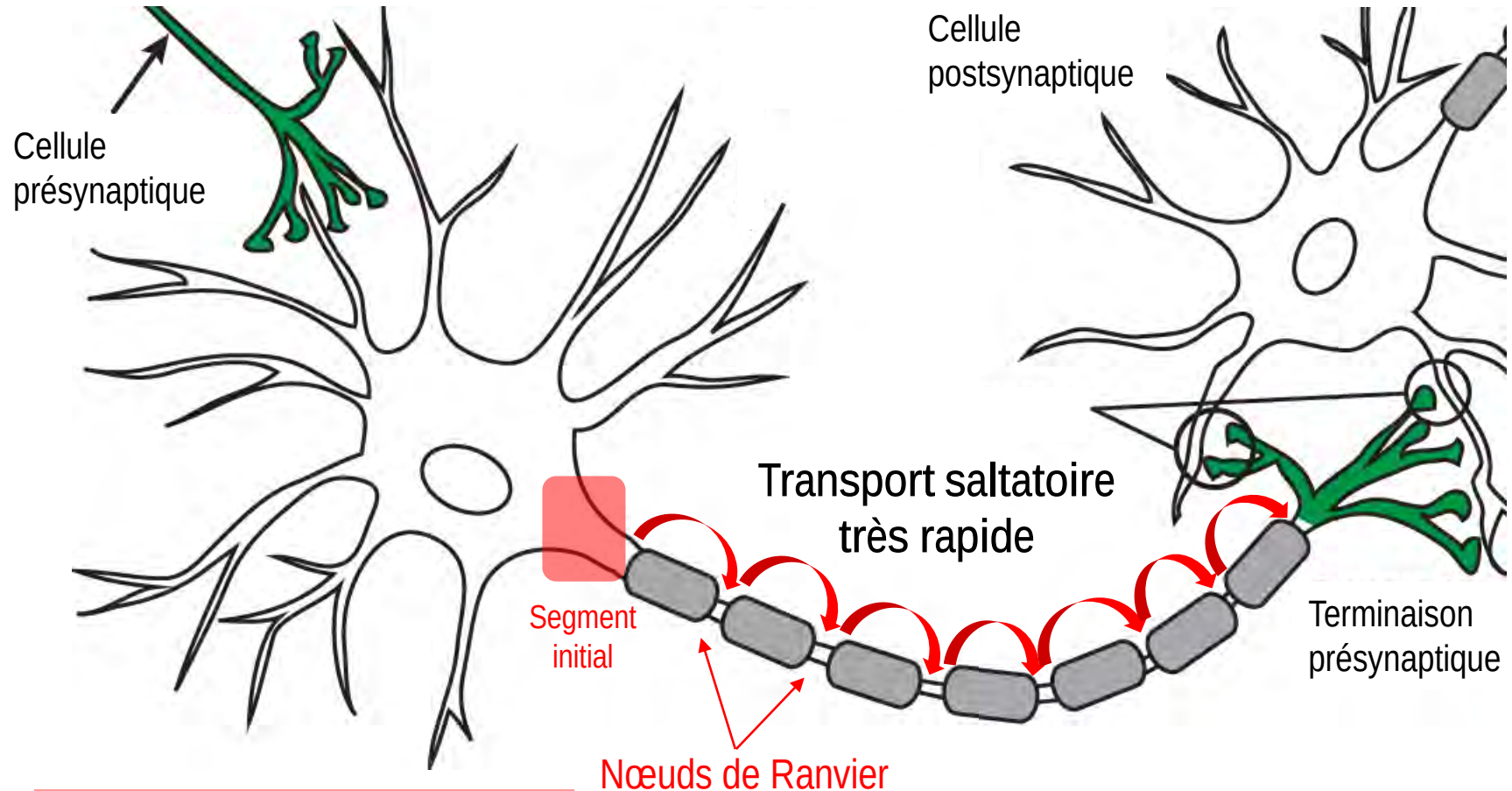
Intégration des messages entrants



1. Intégration des messages entrants

= sommation spatiale et temporelle des messages entrants au niveau du SOMA

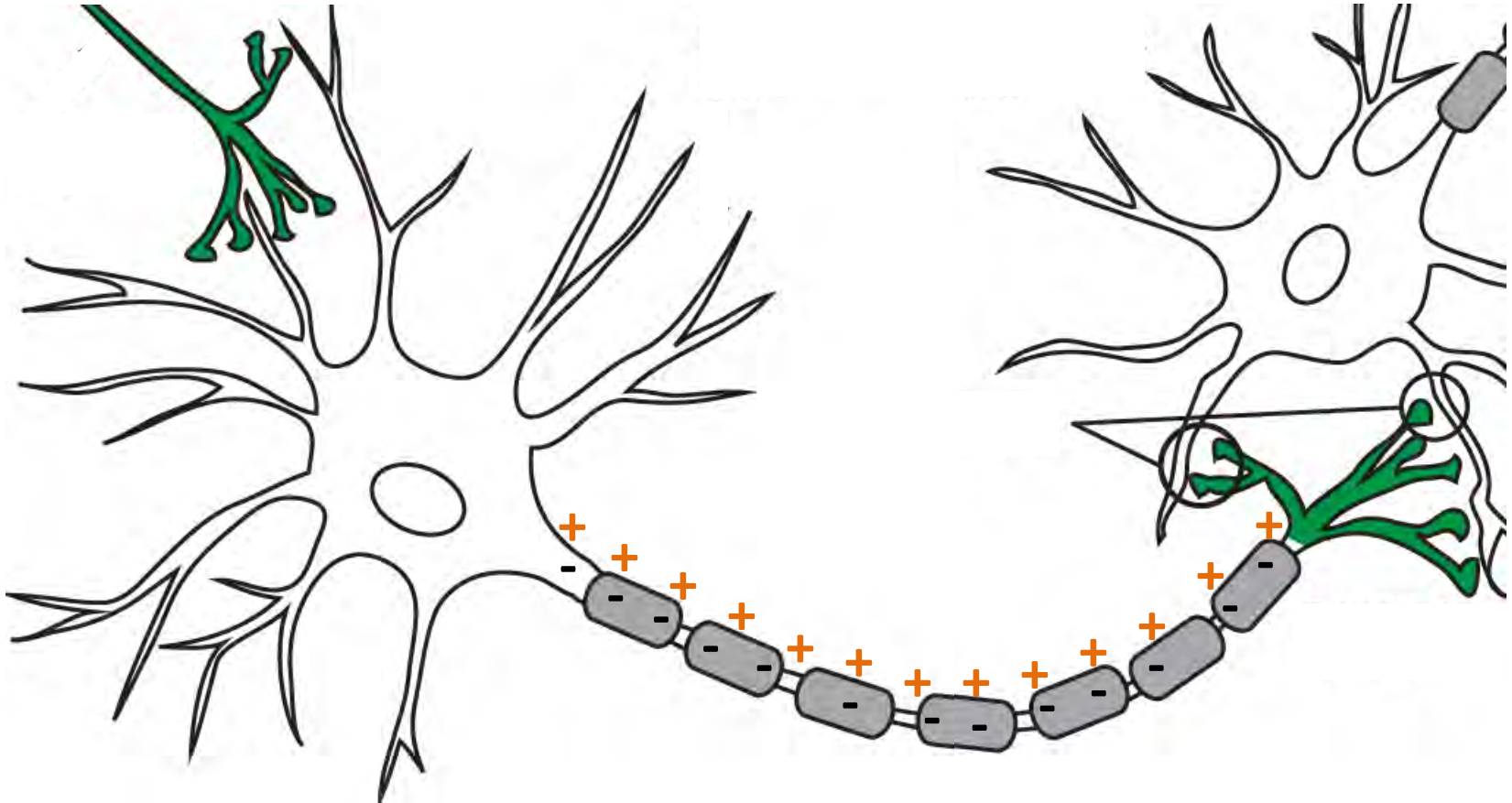
Initiation et transport du message



2. Initiation et transport du message unique dans l'axone

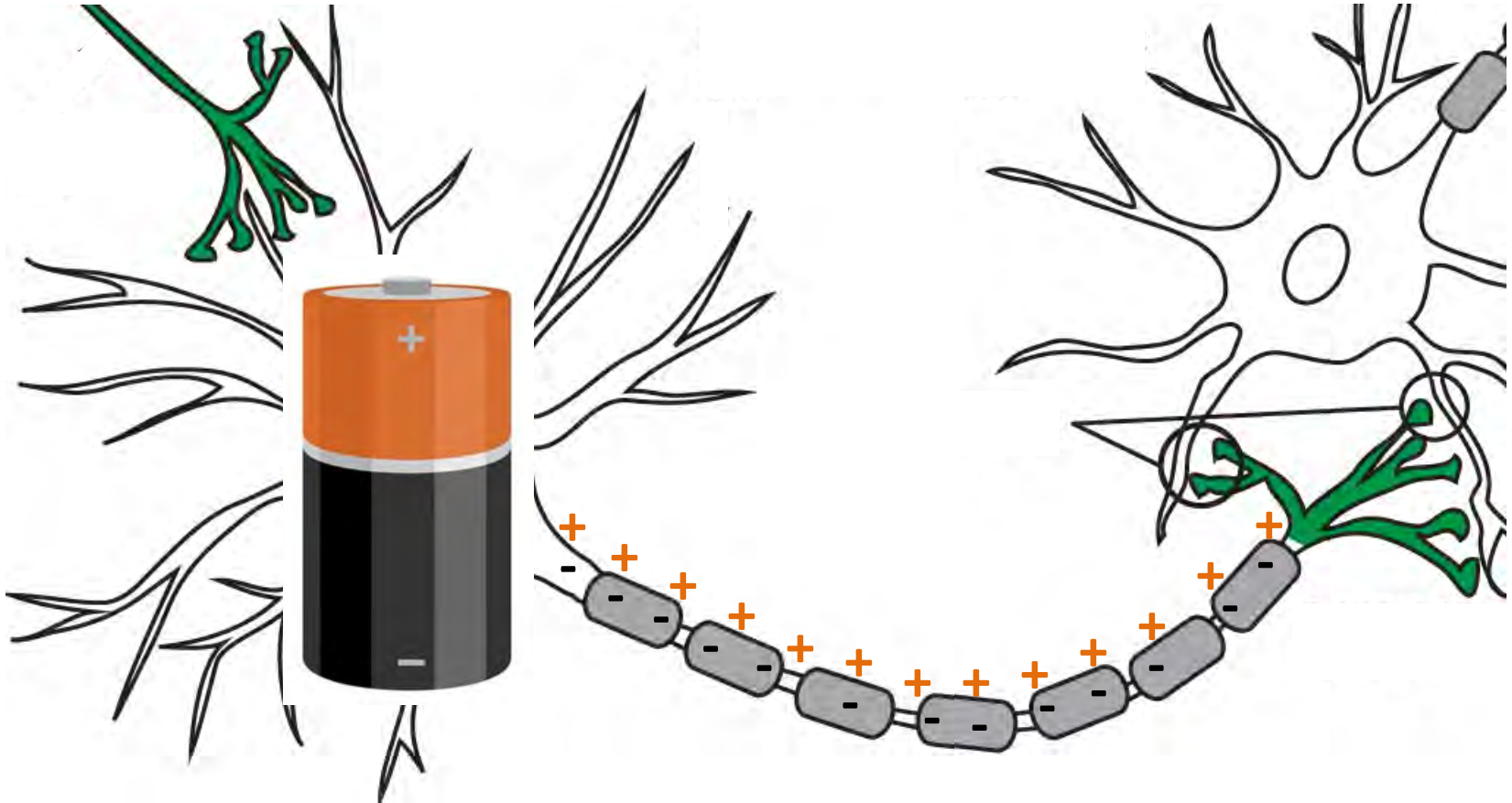
Potentiel de membrane

membrane des neurones polarisée



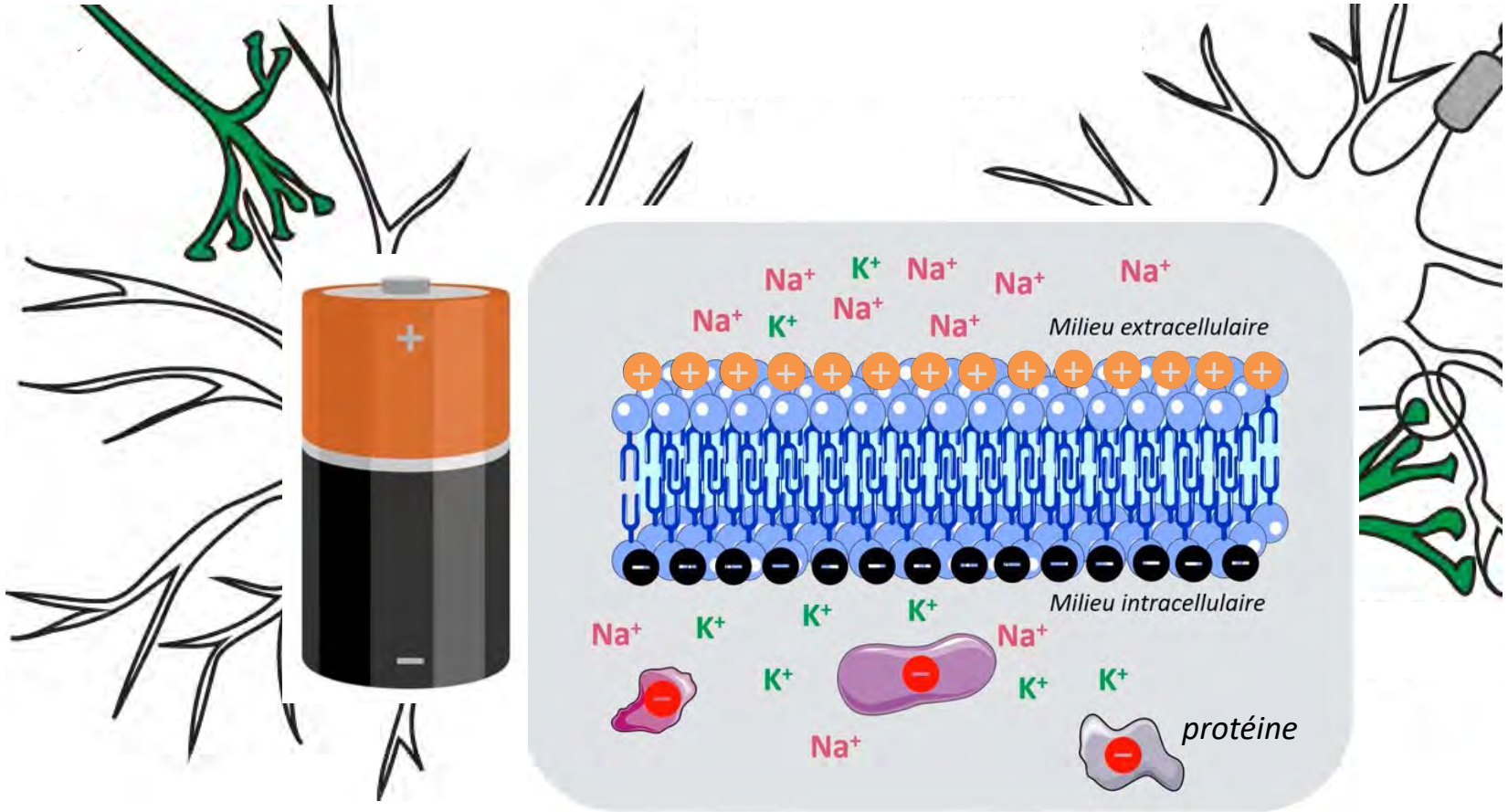
Potentiel de membrane

membrane des neurones polarisée



Potentiel de membrane

membrane des neurones polarisée

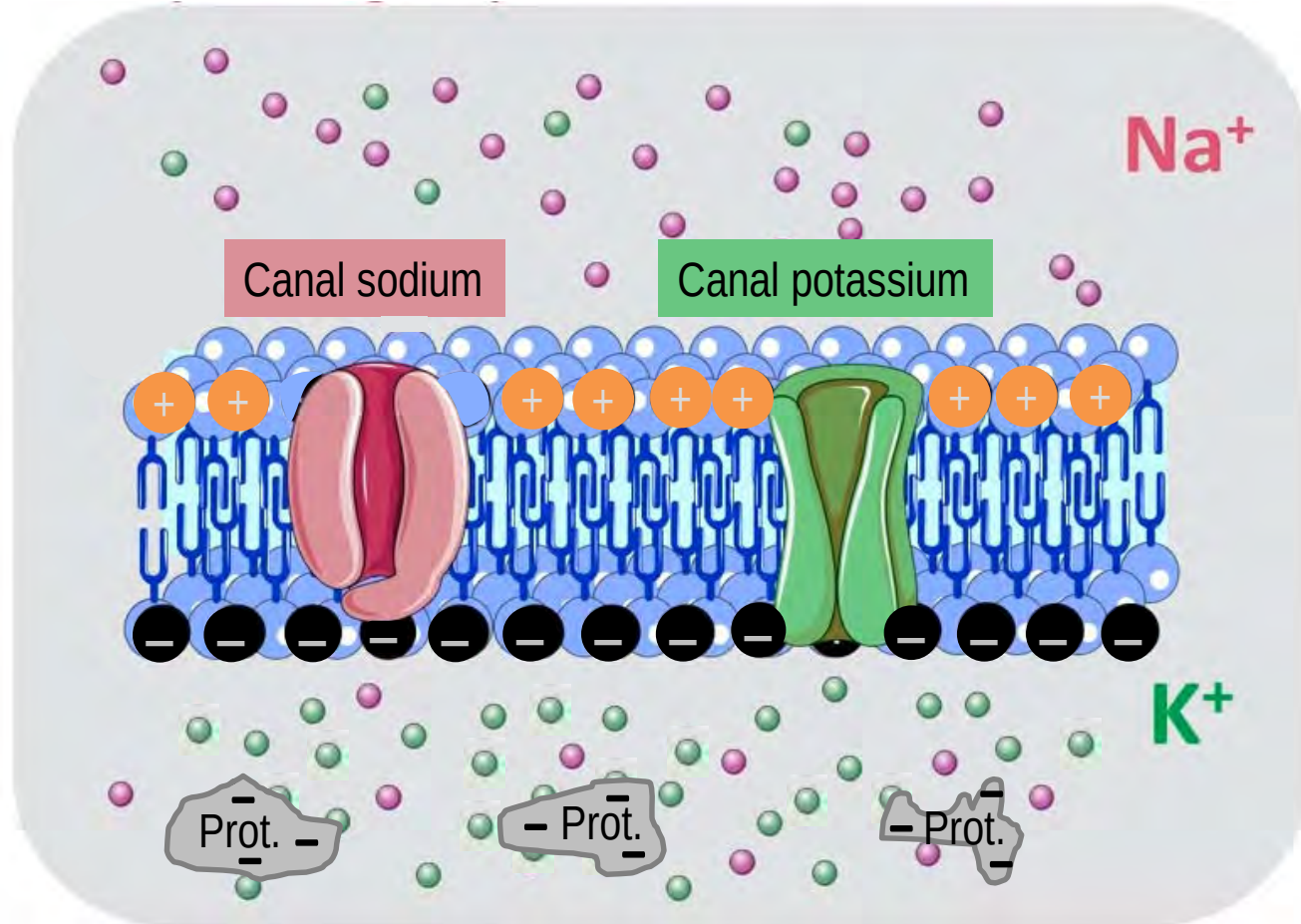


Potentiel de repos

canaux ioniques fermés



-70 mV



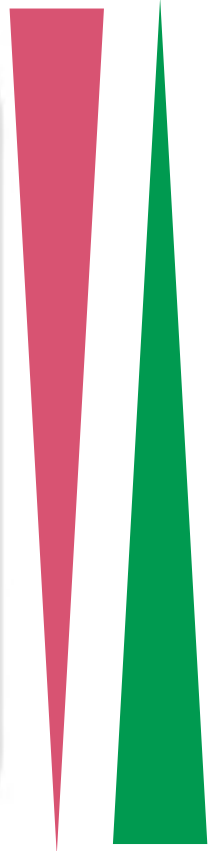
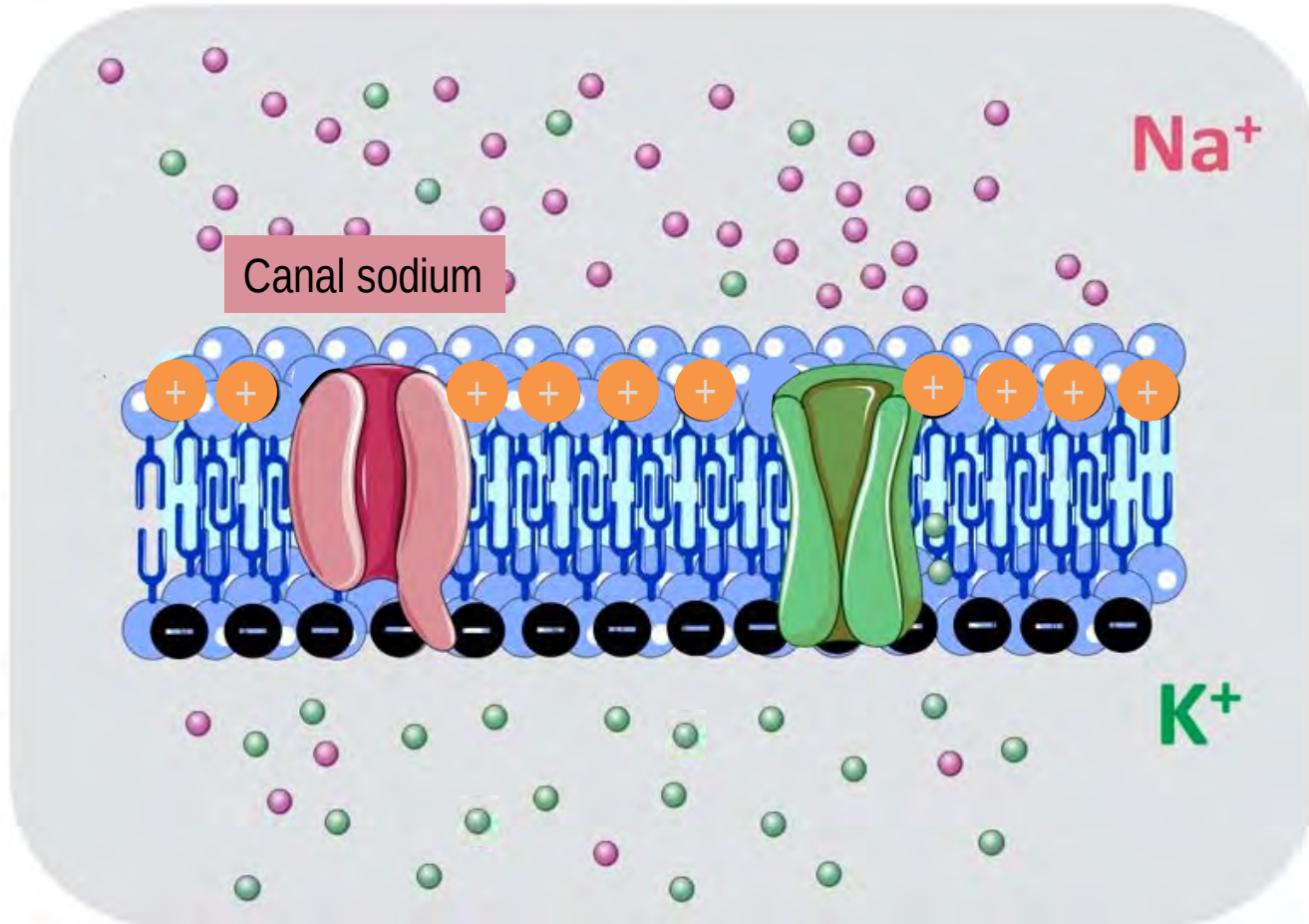
Potentiel d'action

stimulation et ouverture des canaux sodium

stimulation



-55 mV

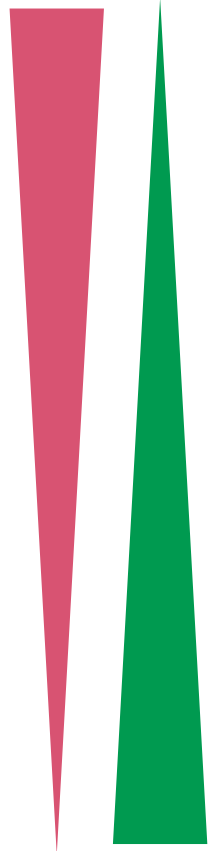
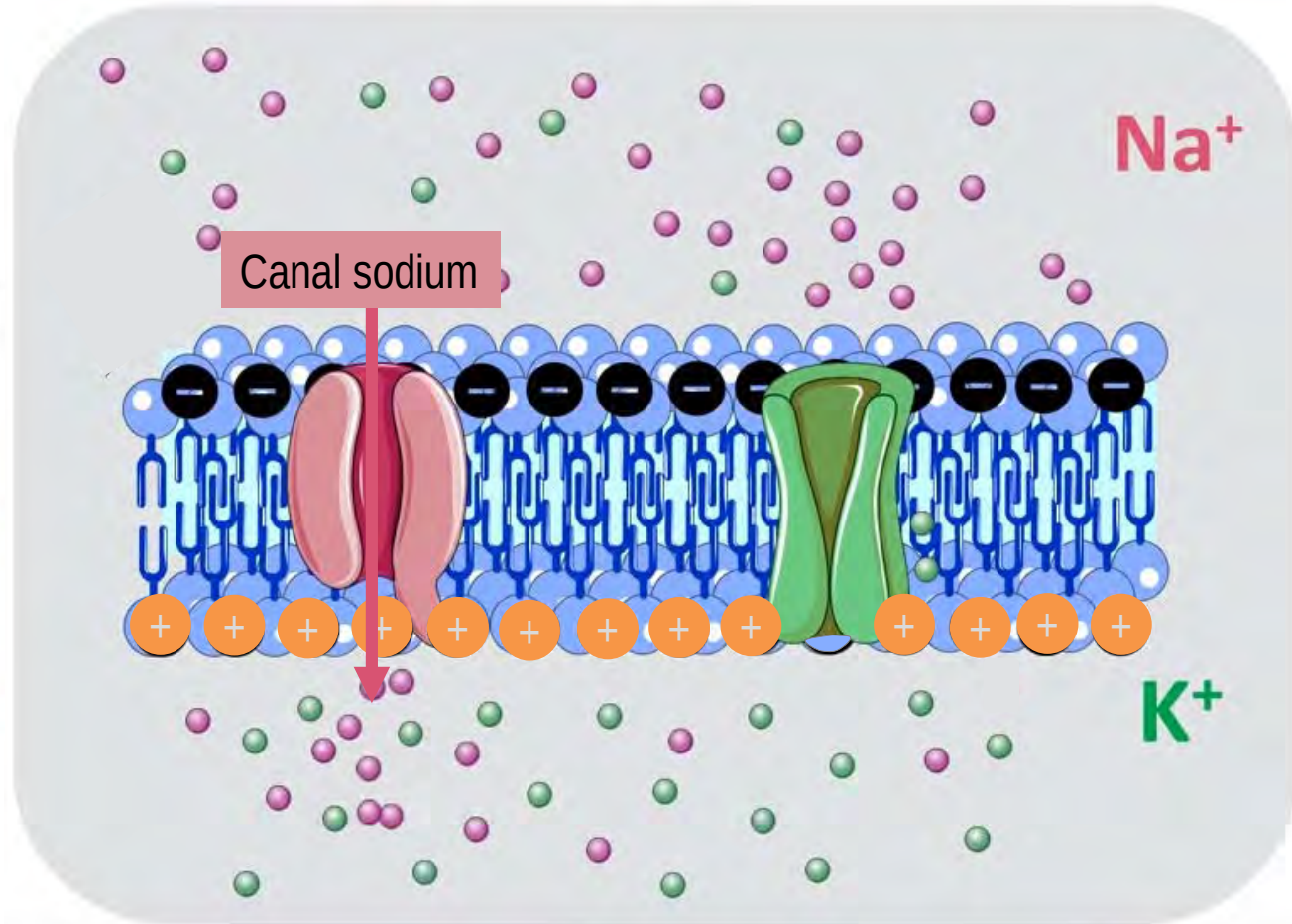


Potentiel d'action:

entrée de Na^+ et dépolarisation



+30 mV

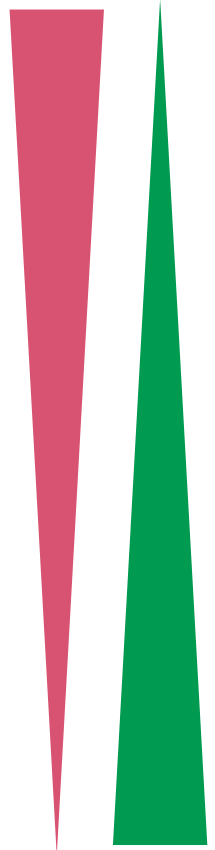
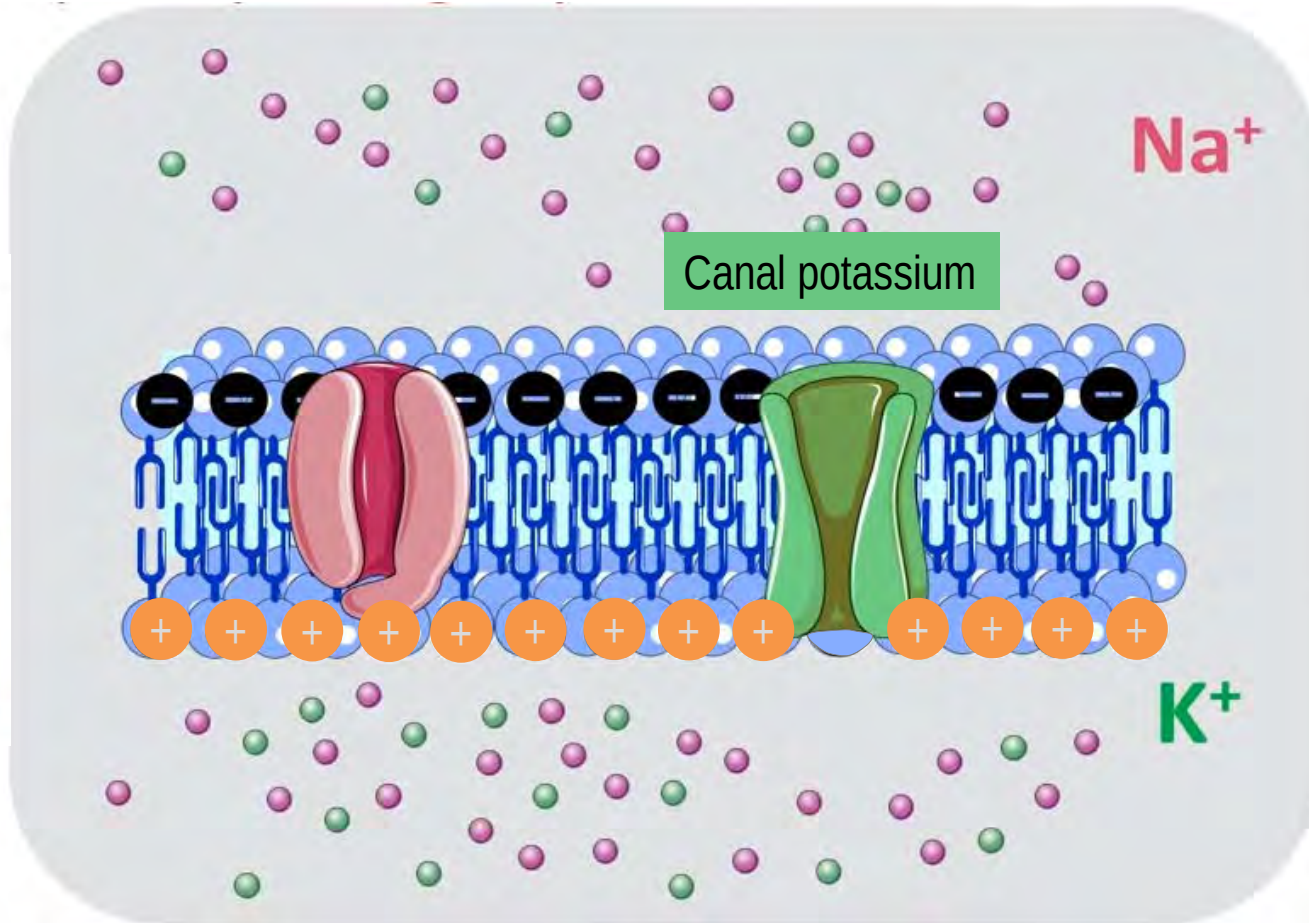


Potentiel d'action:

fermeture des canaux Na^+ et ouverture des canaux K^+



+30 mV

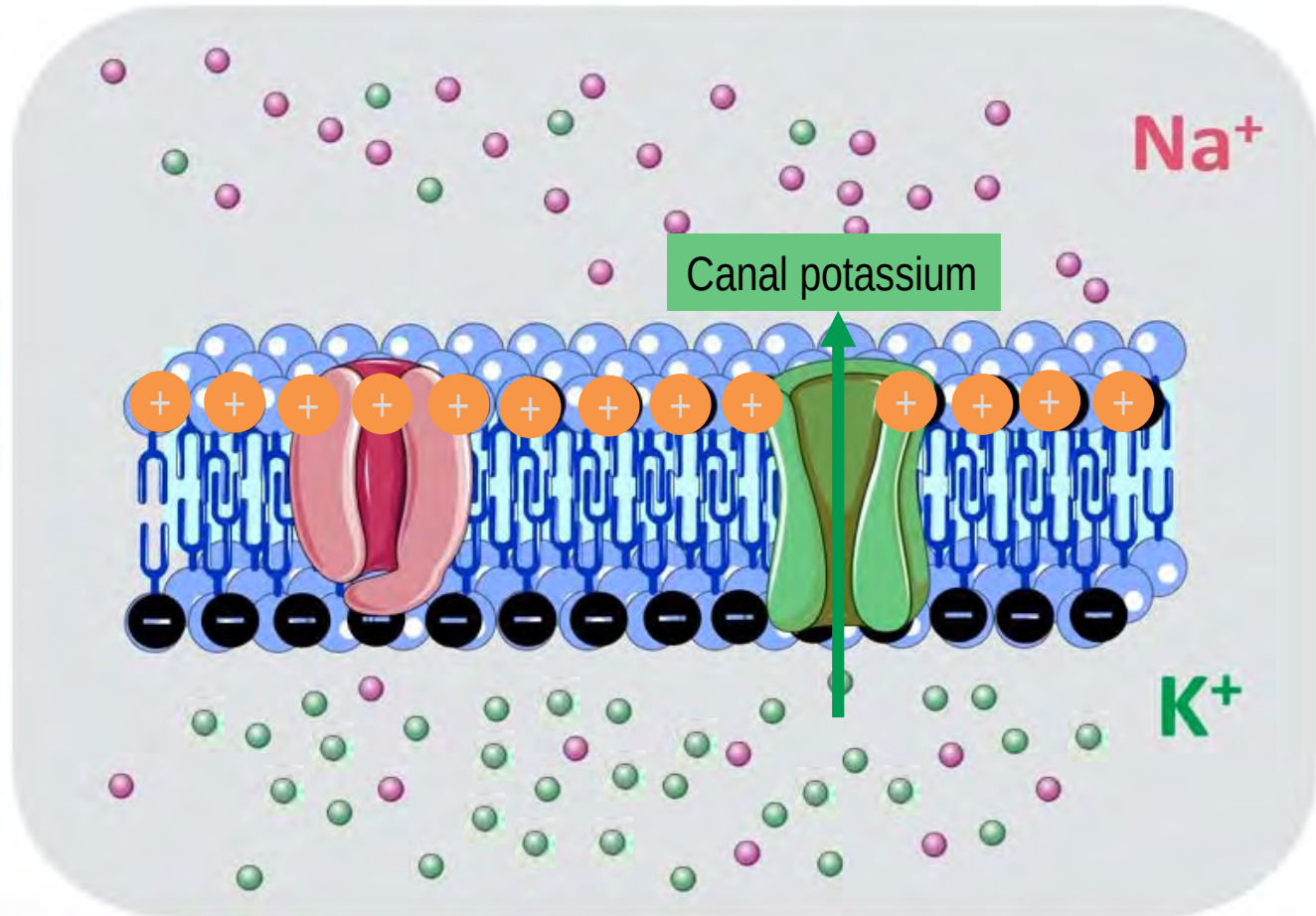


Potentiel d'action:

sortie de K^+ et repolarisation



-75 mV

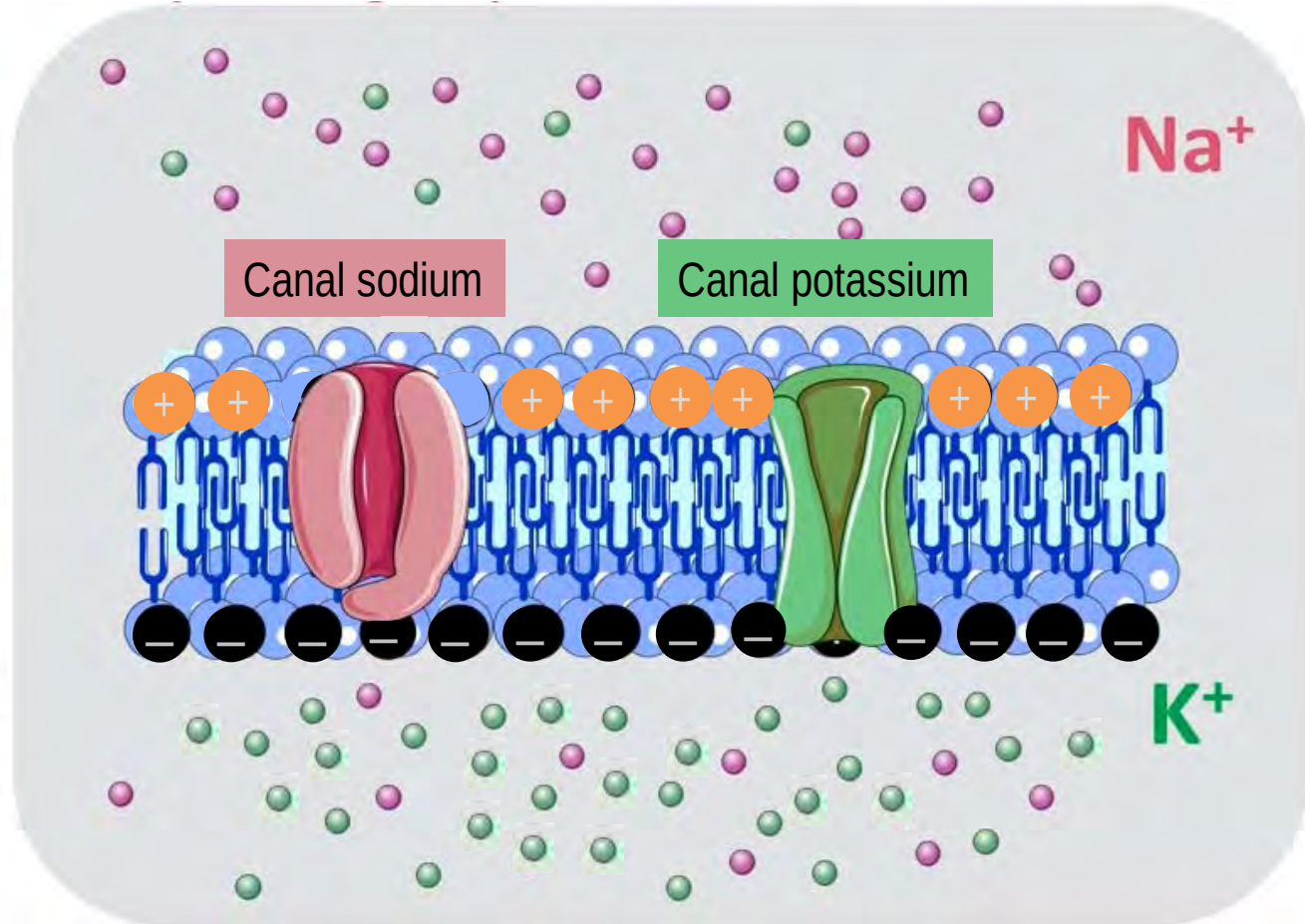


Retour au potentiel de repos:

canaux ioniques fermés



-70 mV

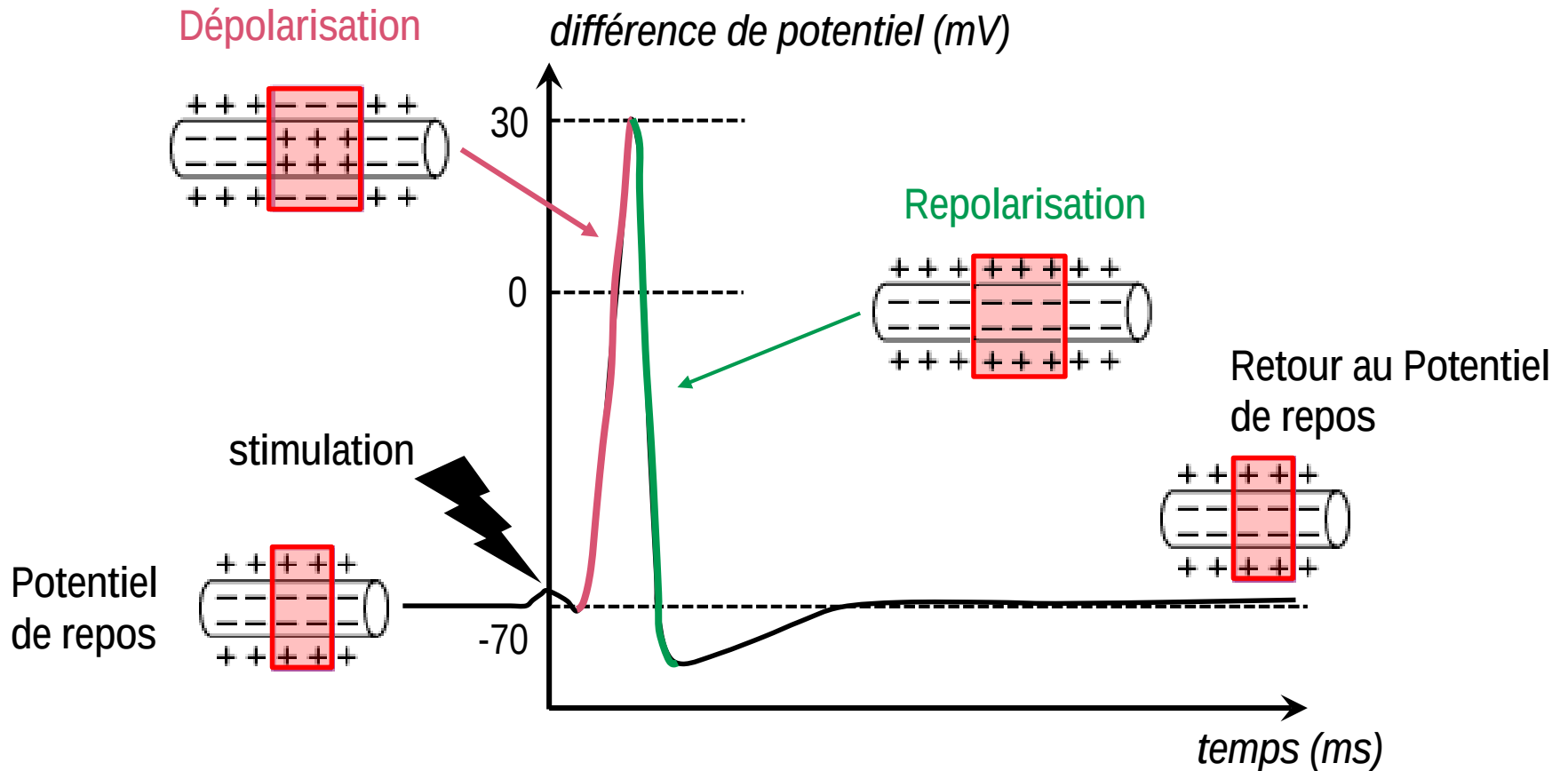


Potentiel d'action

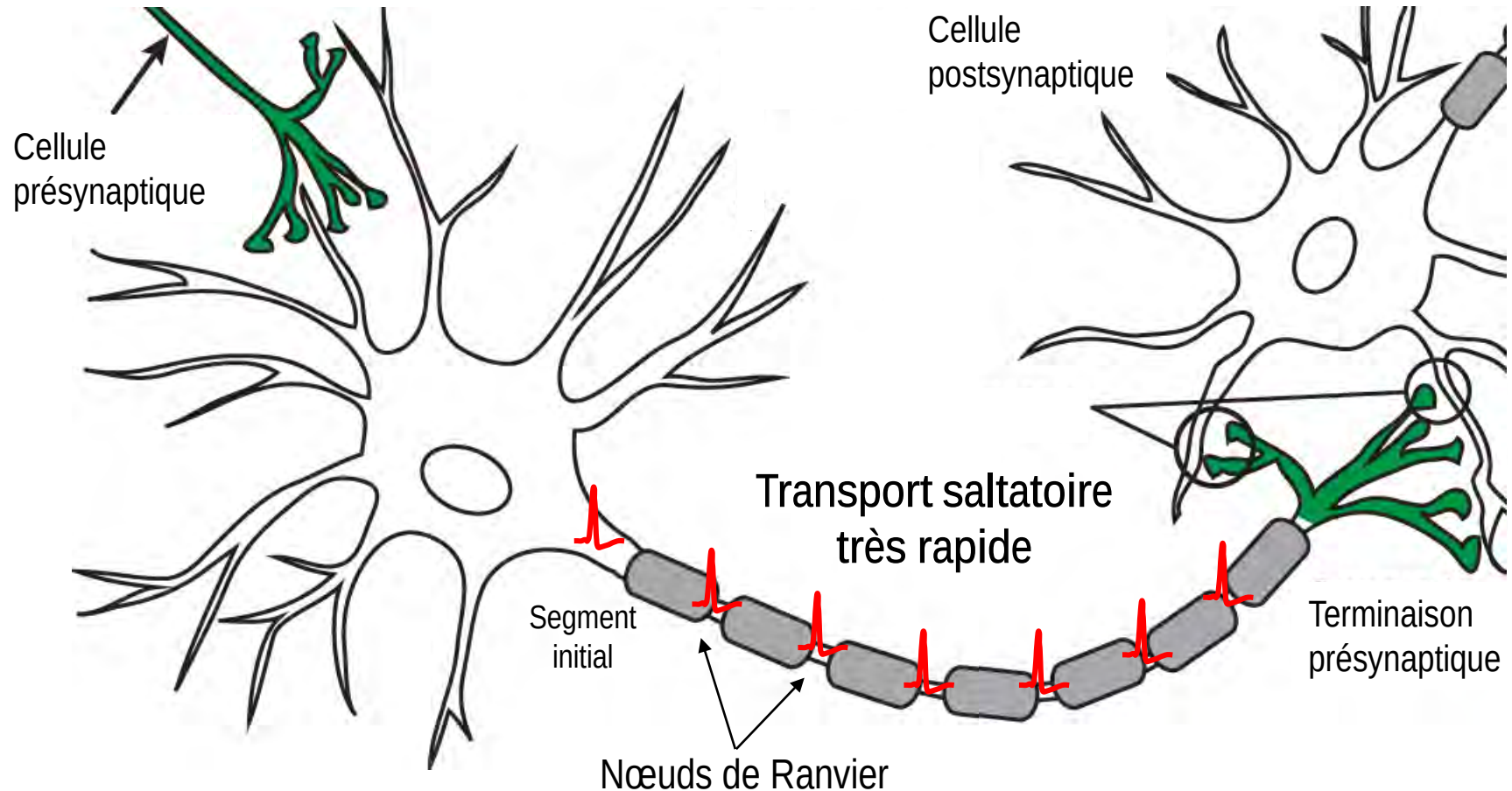
Prix Nobel de
Physiologie/Médecine
1963



Hodgkin et Huxley

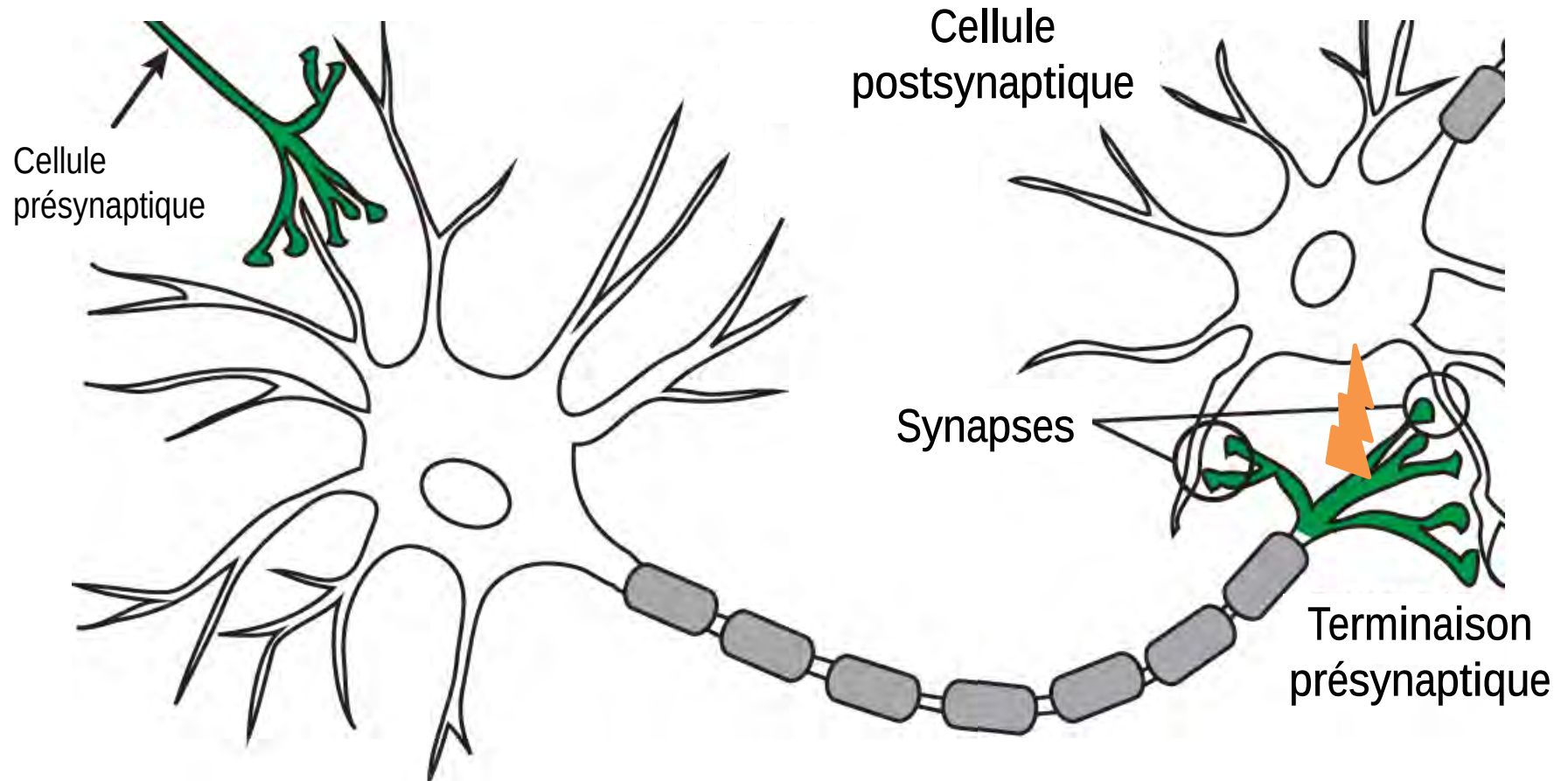


Influx nerveux



2. Initiation et transport du message unique dans l'axone

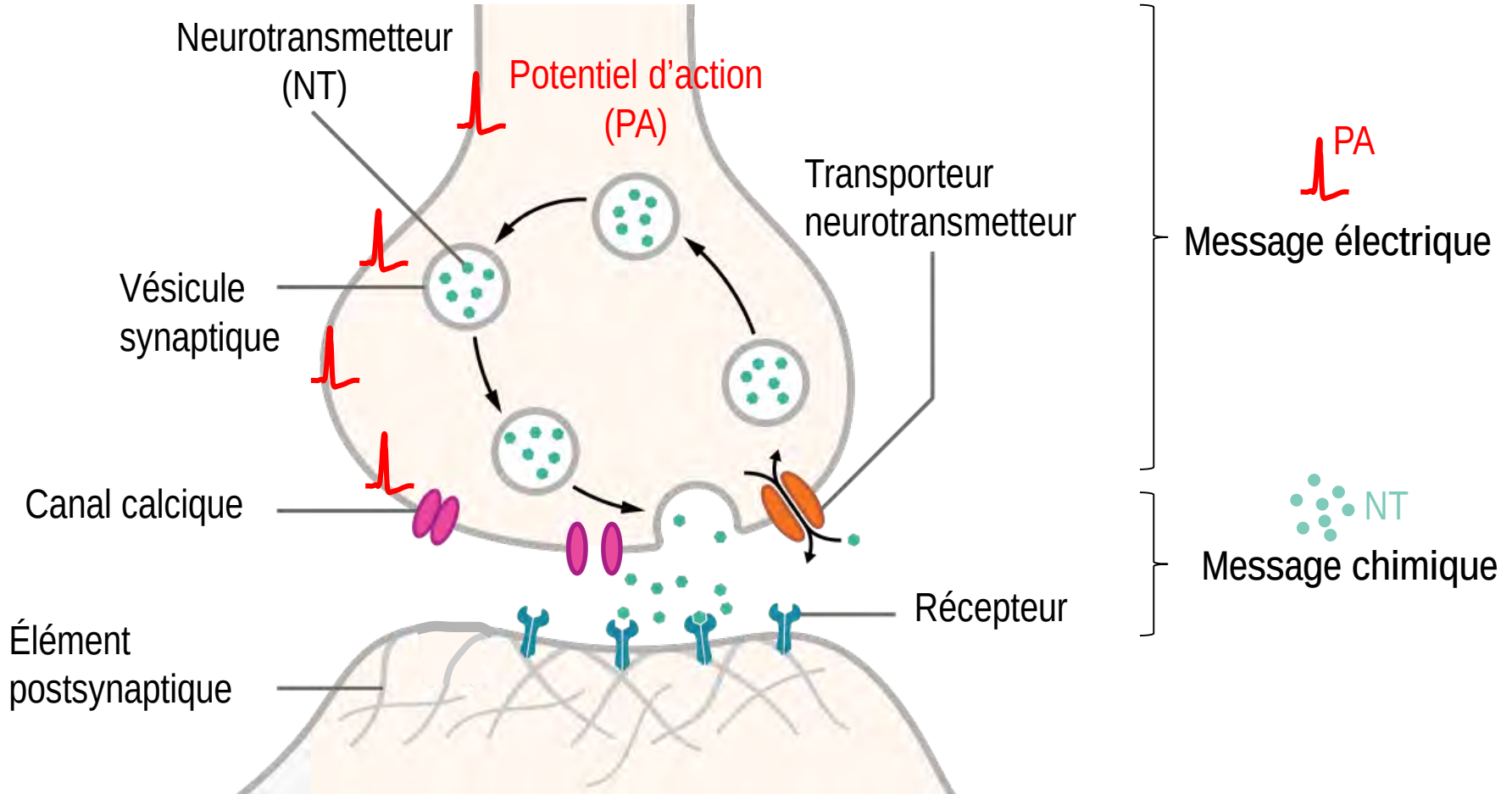
Influx nerveux



3. Transmission du message au suivant

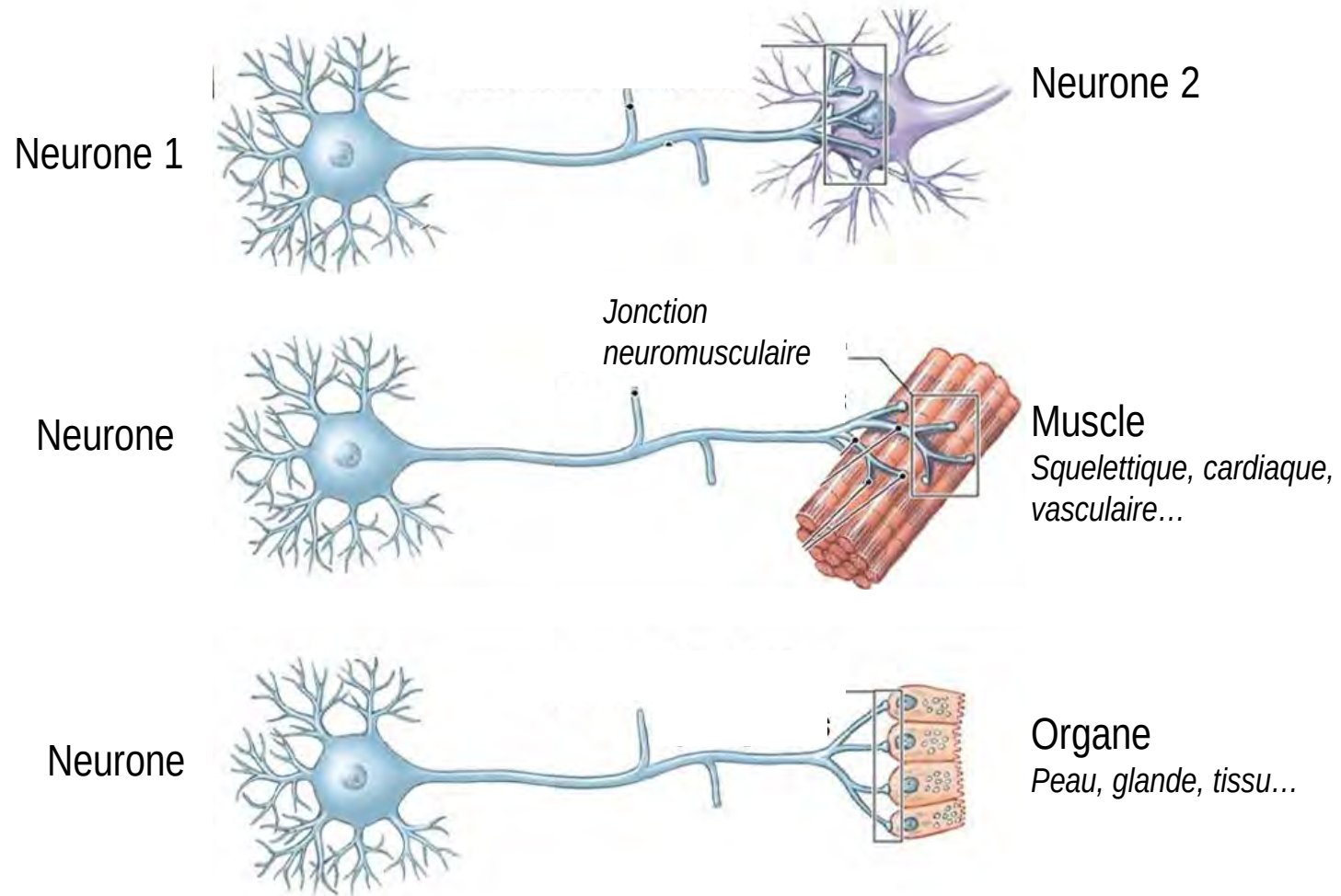
Transmission synaptique

message électrique → chimique



Transmission synaptique

différentes synapses



Les canaux ioniques permettent...

...à nos cœurs de battre



...de faire des mouvements



...d'écouter de la musique



...de sentir le toucher



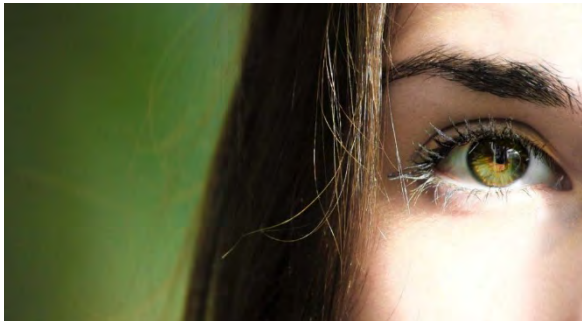
...de sentir les odeurs



...de goûter les aliments



...de voir la lumière



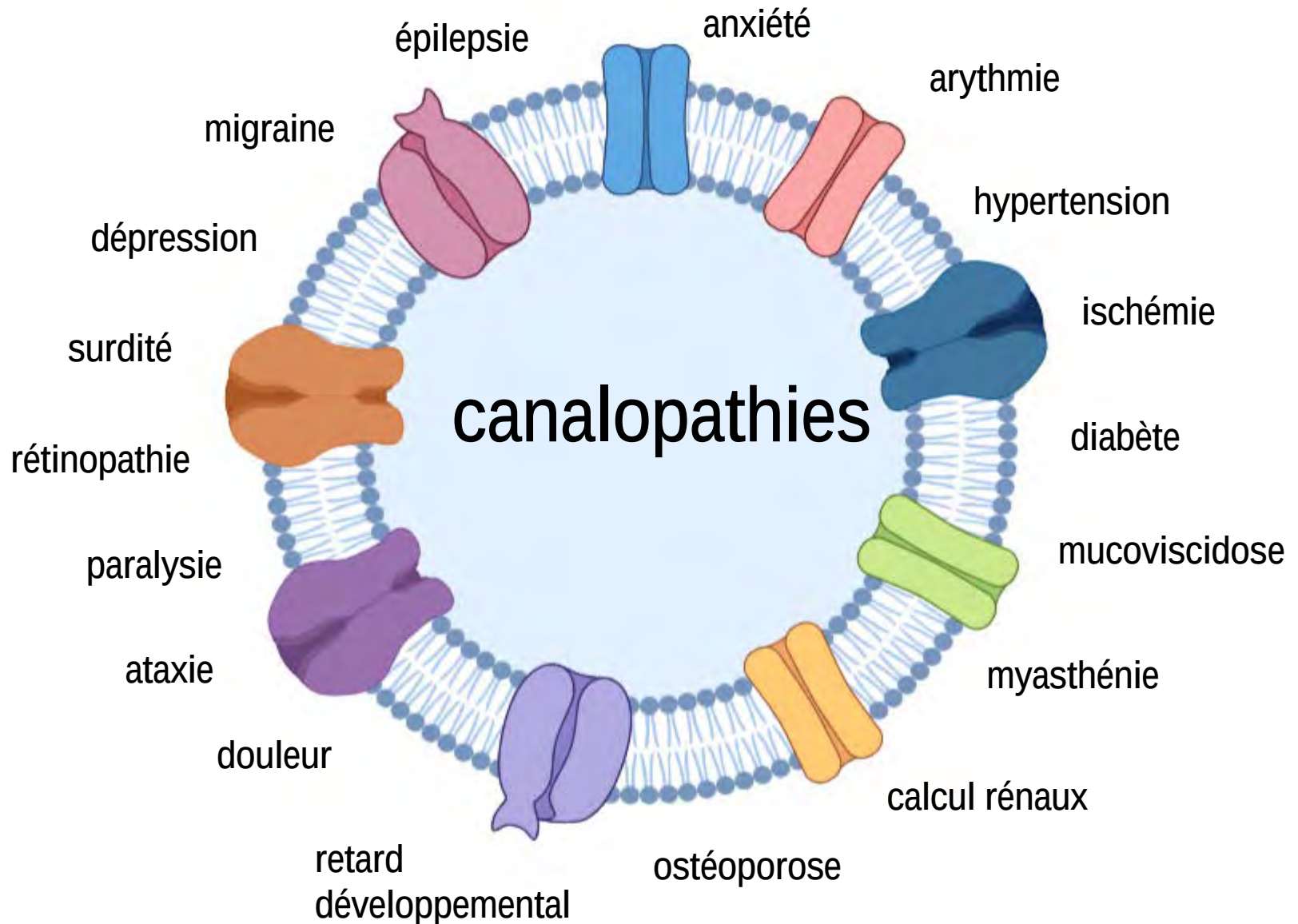
...de sentir la température



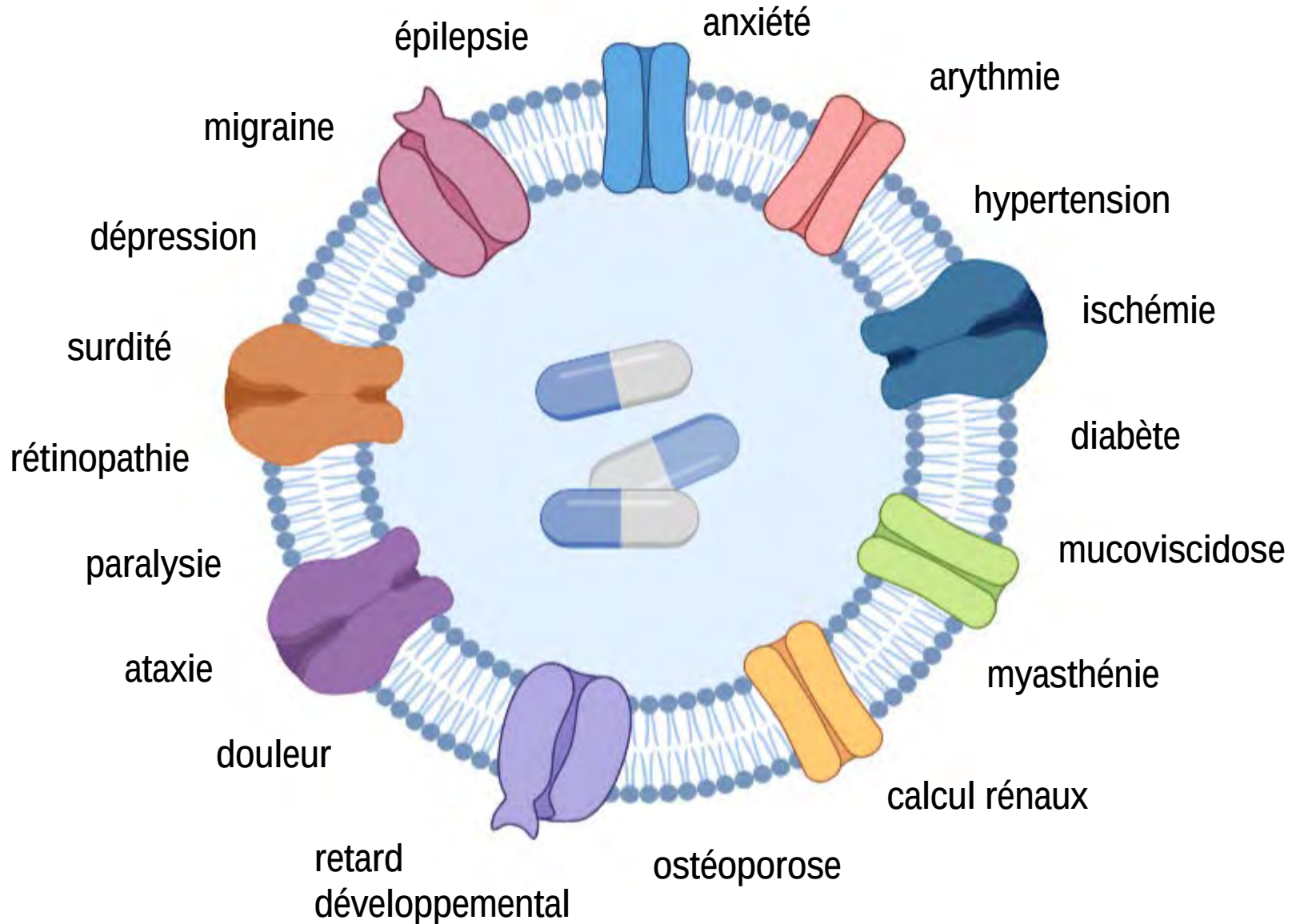
...de ressentir la douleur



Quand ils ne fonctionnent pas correctement...

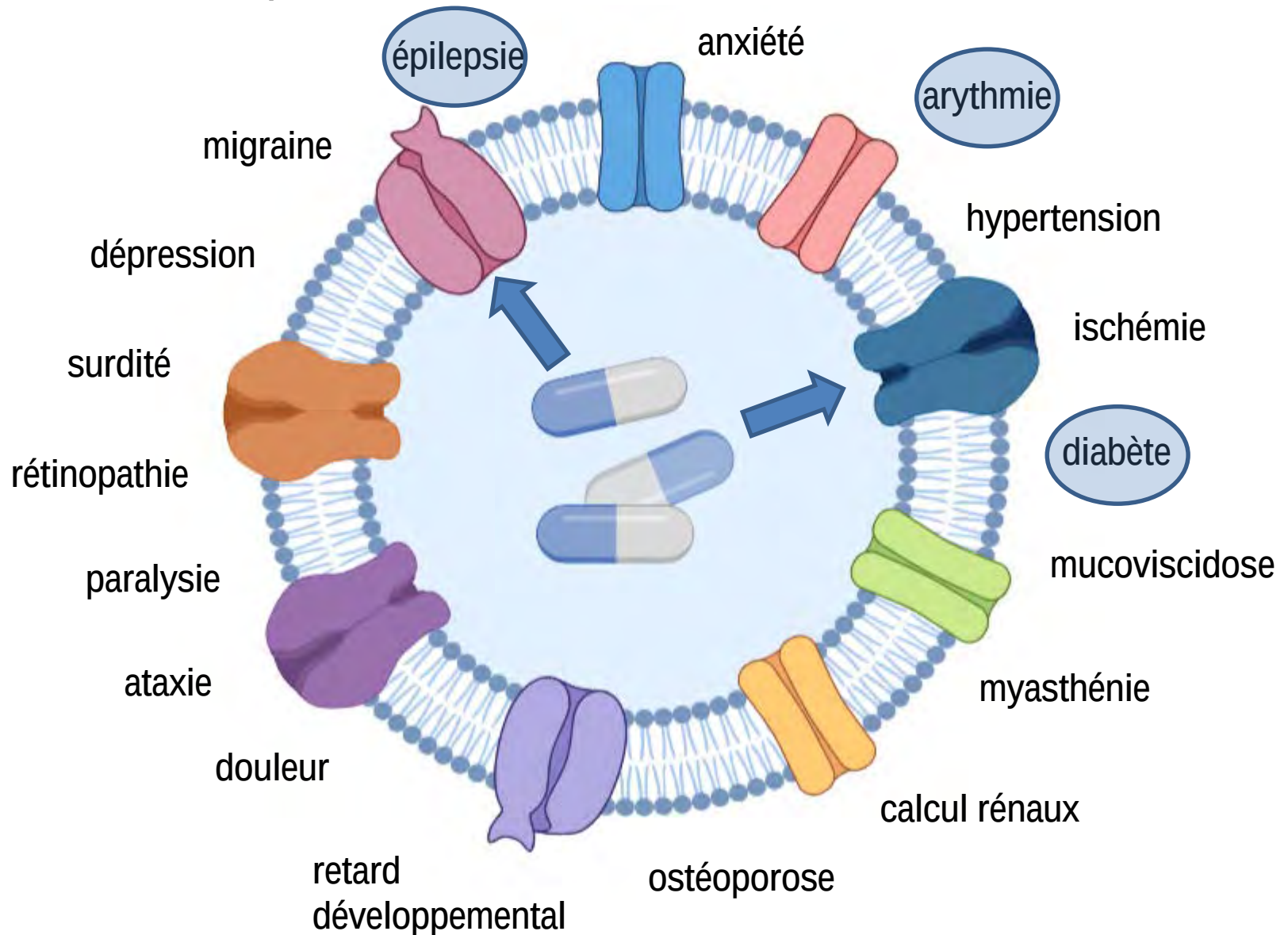


Est-ce qu'on peut agir ?

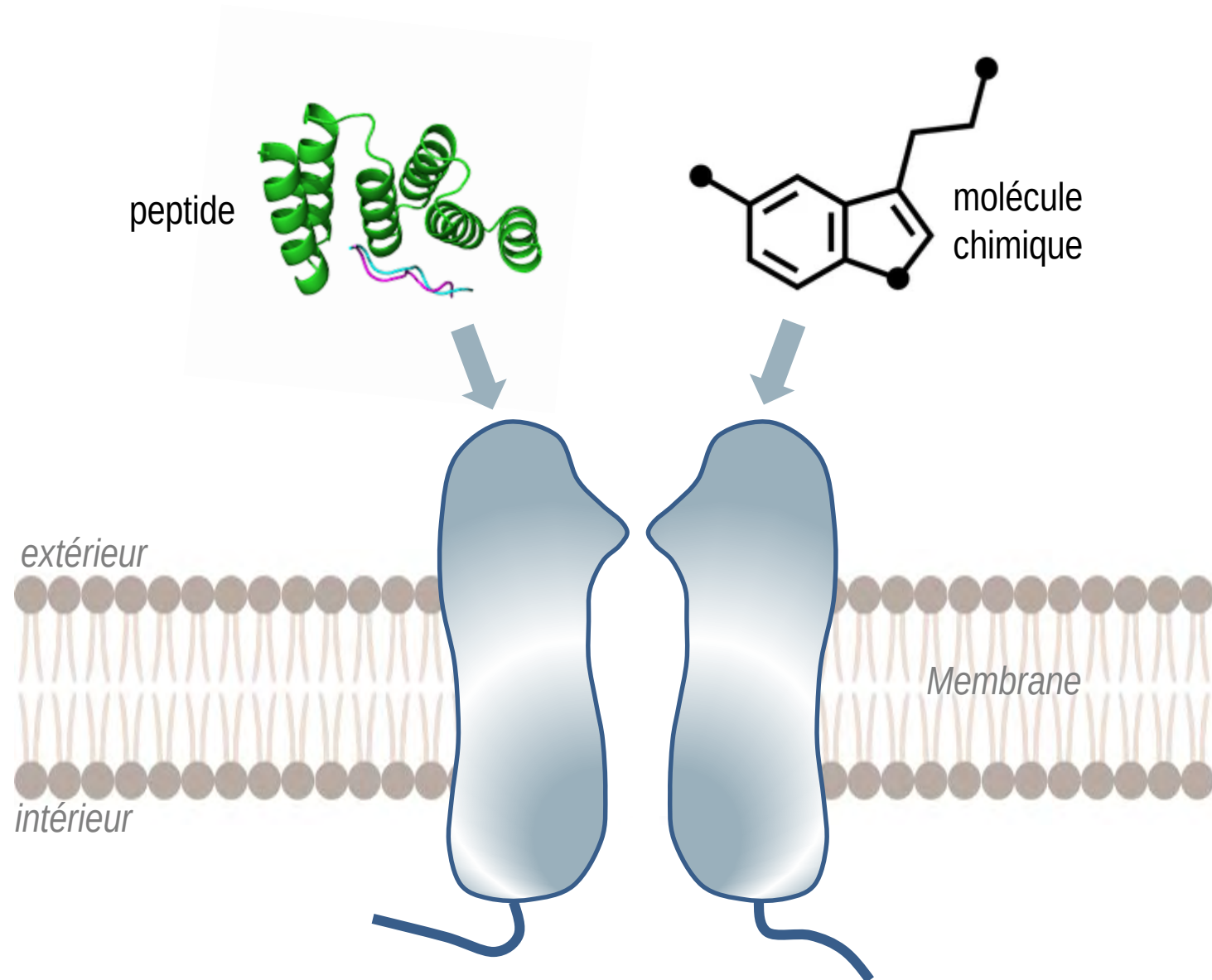


Pharmacologie

des canaux ioniques

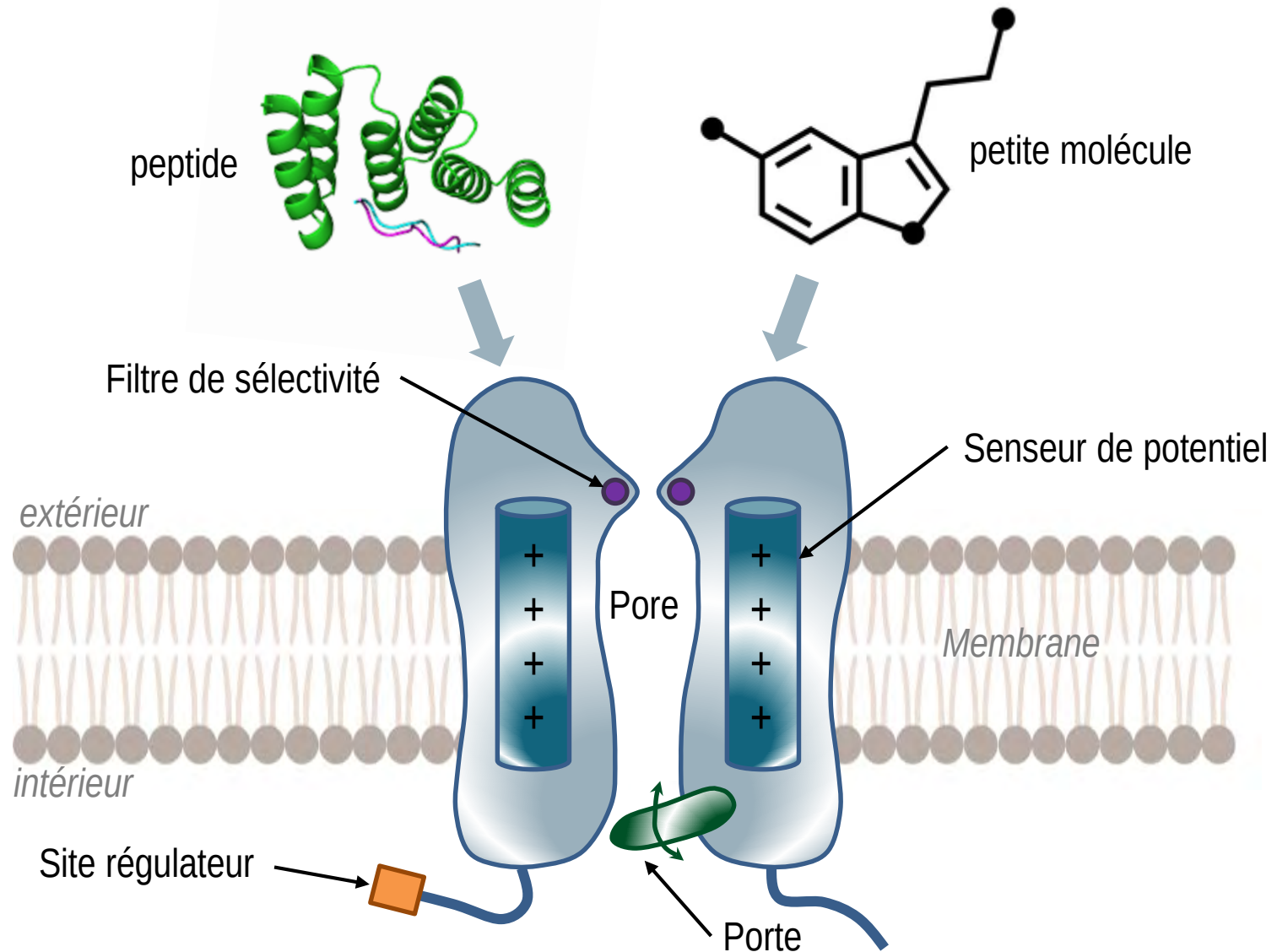


Recherche de modulateurs



Comment ils fonctionnent

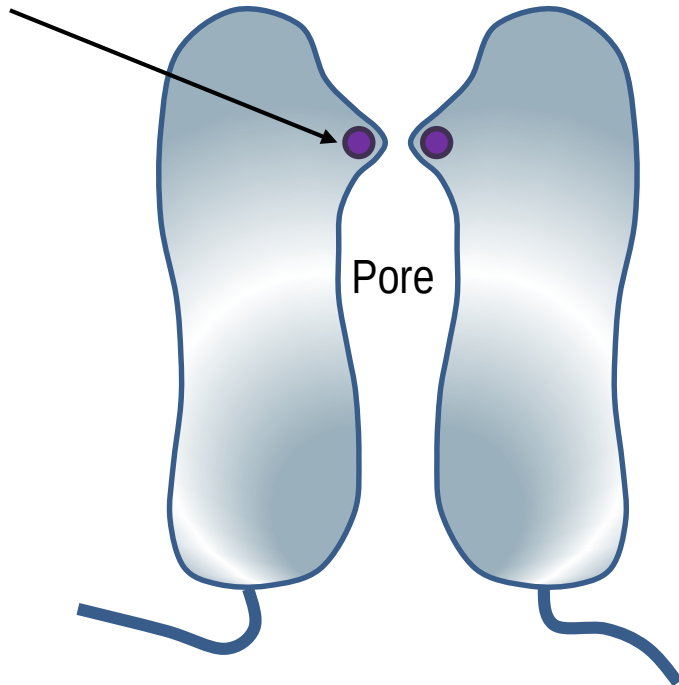
sélectivité, conduction, « gating », régulation



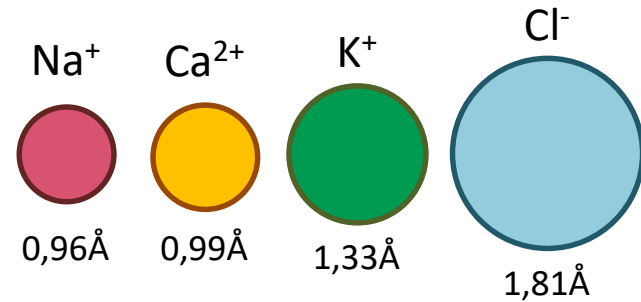
La sélectivité

- Définition: capacité à sélectionner un type d'ion particulier

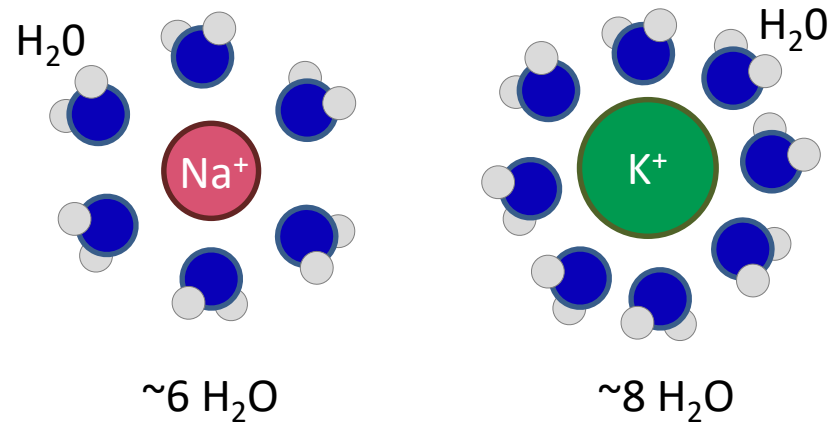
Filtre de sélectivité



Taille des ions non hydratés

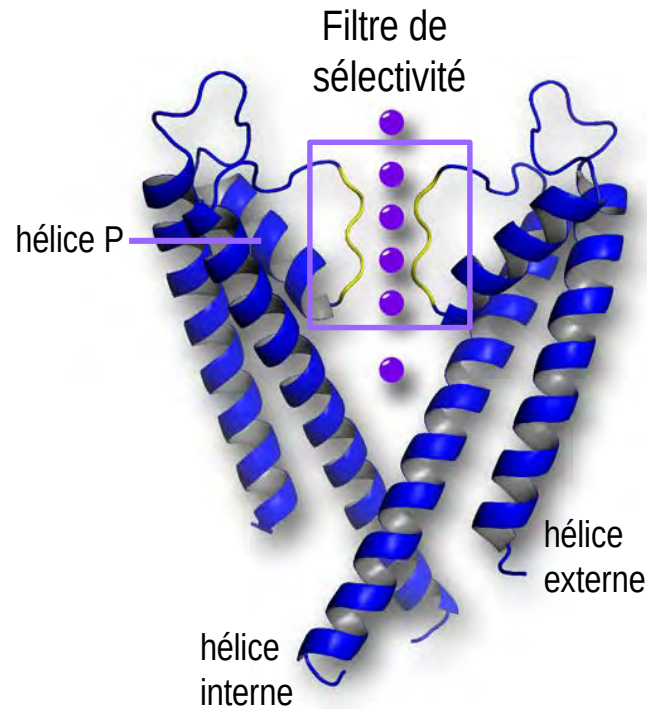


Couche d'hydratation des ions Na^+ et K^+



Le filtre de sélectivité

1^{ère} structure cristallographique d'un canal ionique



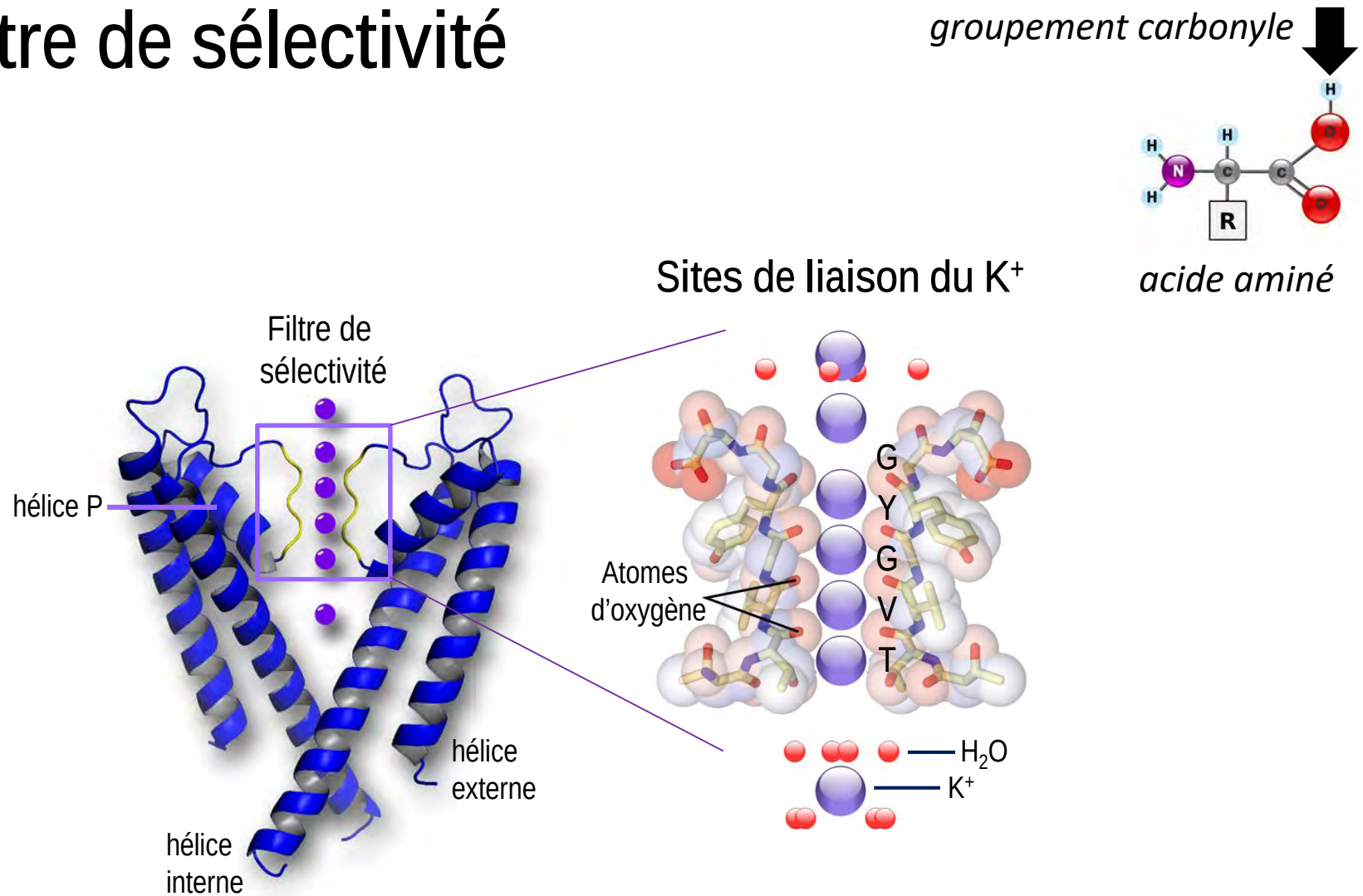
Nobel de Chimie 2003



Roderick MacKinnon

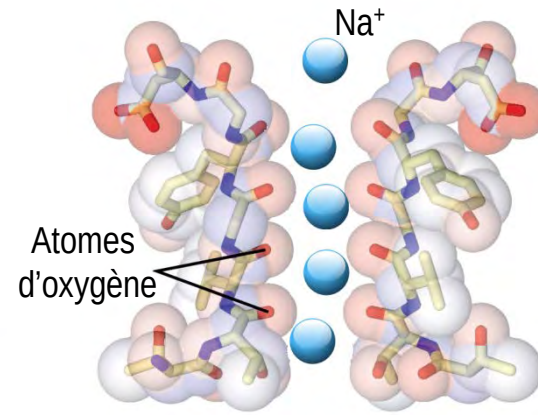
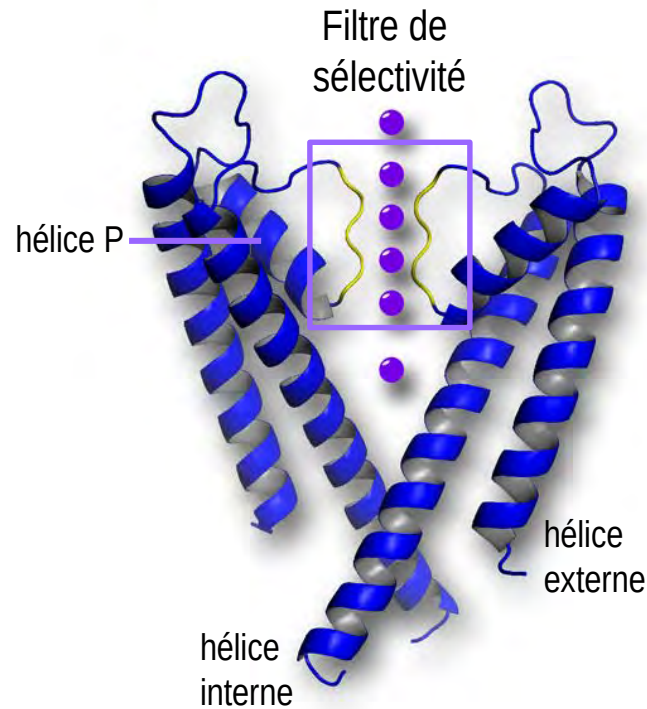
- Le filtre de sélectivité correspond bien à une région plus étroite du pore
- Les ions K^+ traversent le filtre sous forme déshydratée

Le filtre de sélectivité



Dans le filtre, les ions K^+ sont stabilisés par les atomes d'oxygène des groupements carbonyles des acides aminés du filtre.

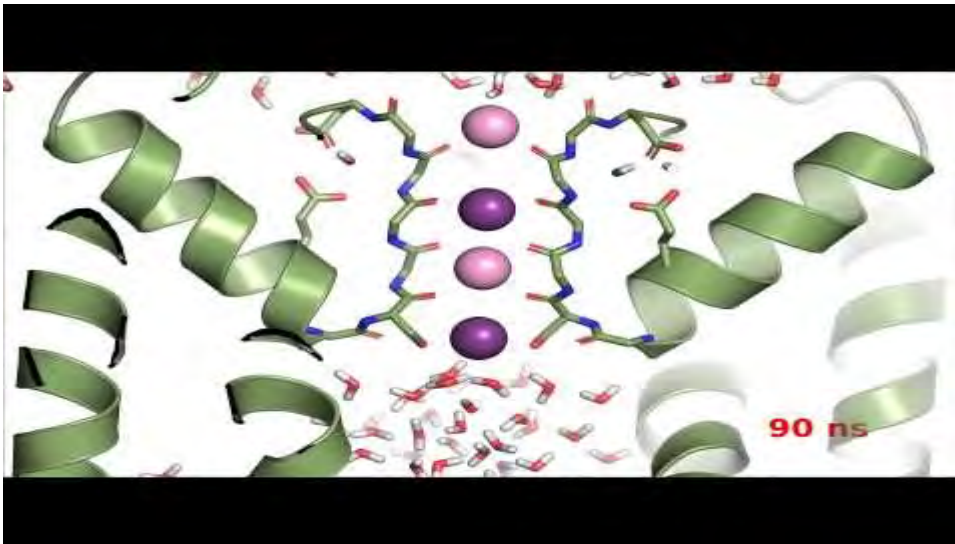
Le filtre de sélectivité



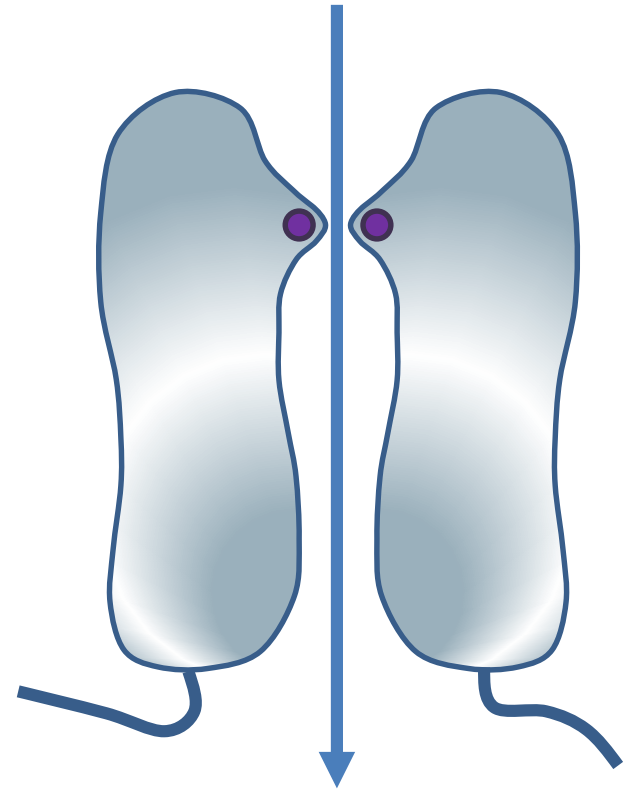
Les ions Na^+ , plus petits, ne sont pas correctement coordonnés au niveau du filtre.

Conduction des ions K^+

- Définition: translocation des ions de part et d'autre de la membrane

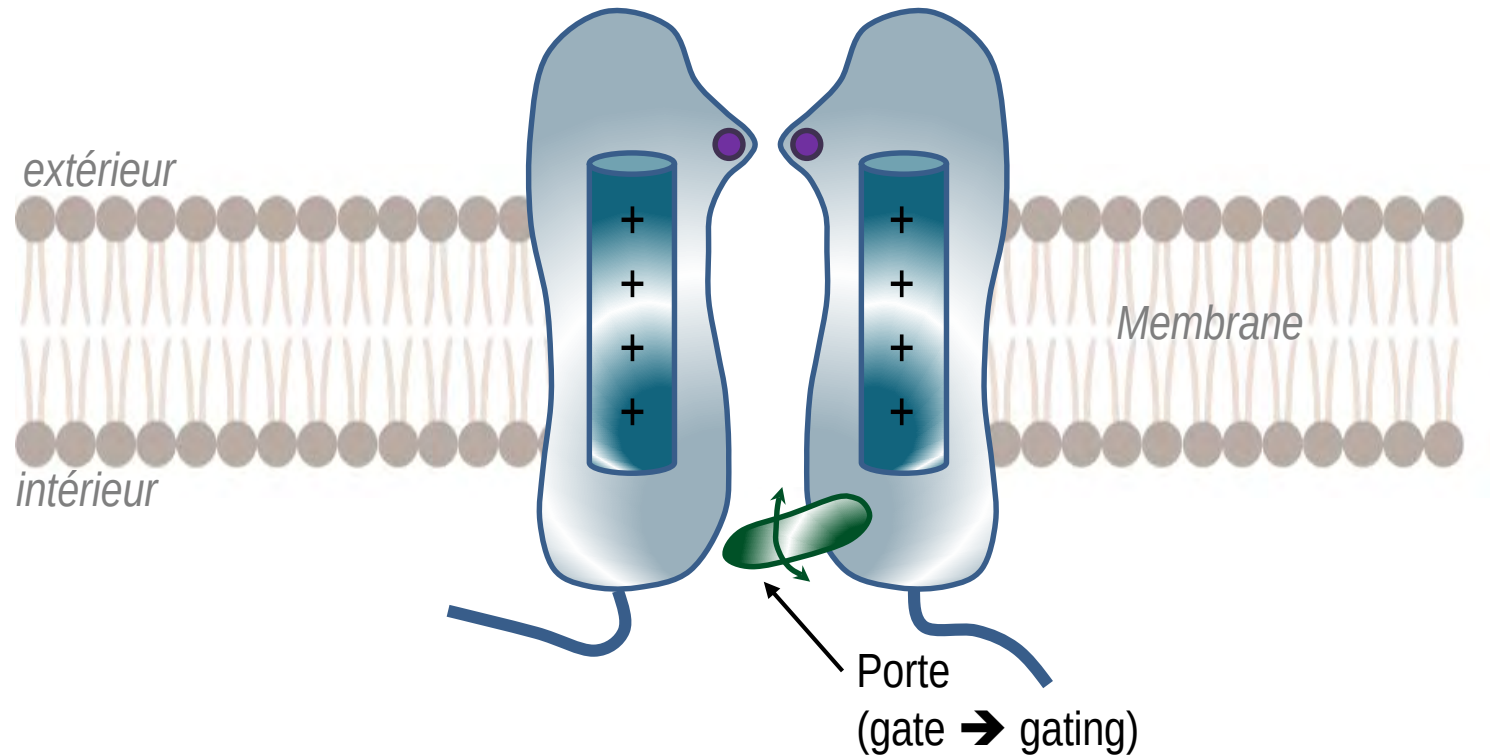


>100 millions d'ions par seconde
traversent les canaux ioniques



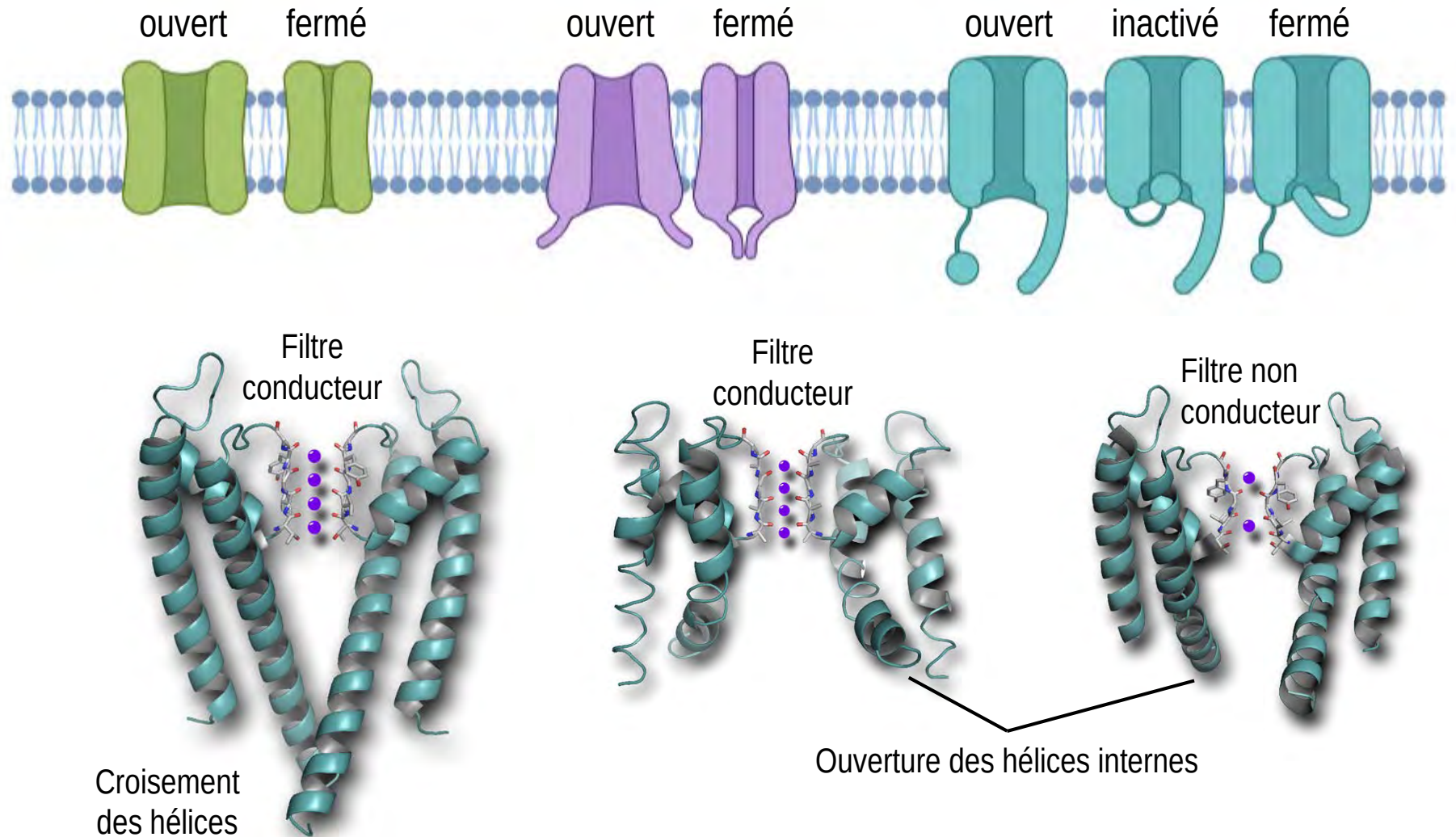
Comment ils fonctionnent

sélectivité, conduction, « gating », régulation



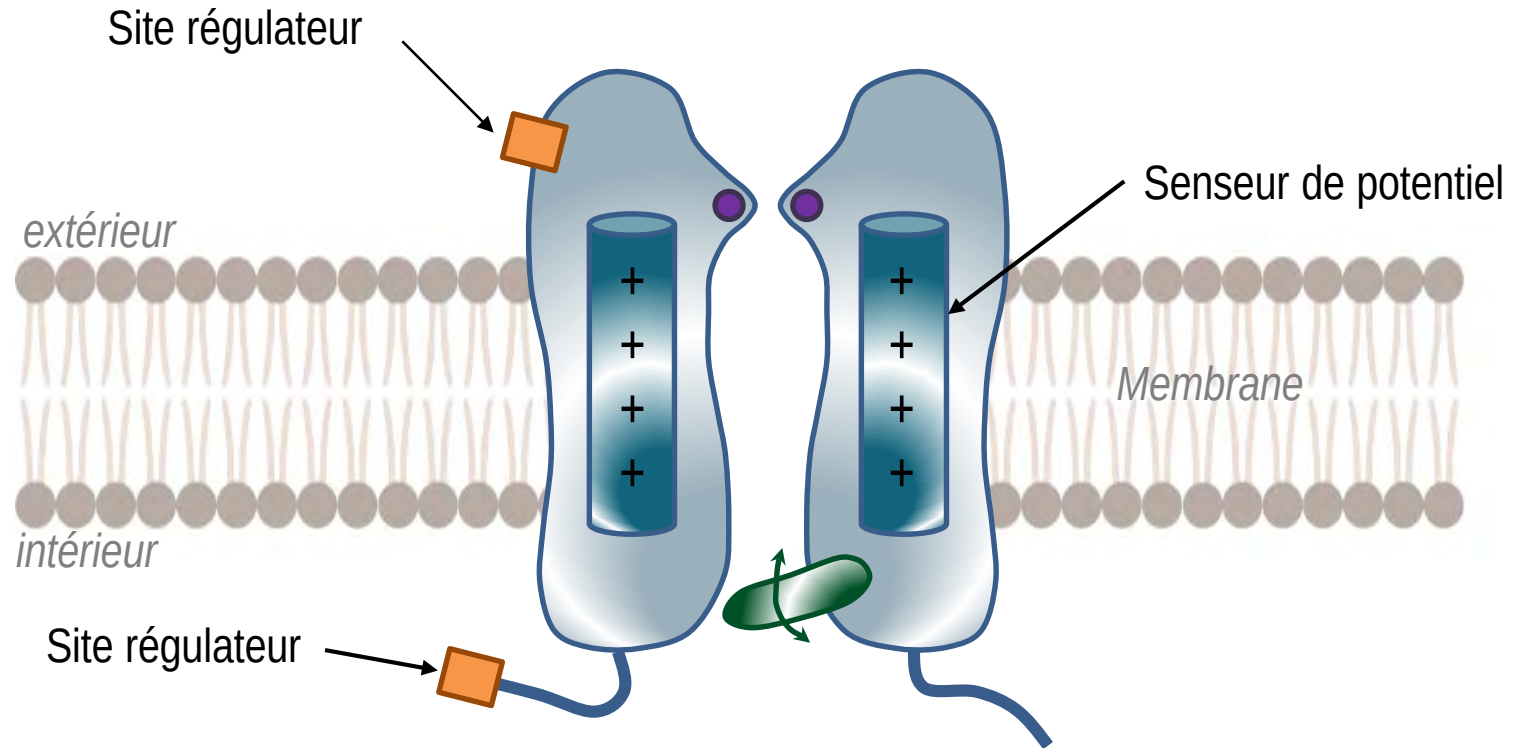
« gating » des canaux

- Définition: mécanismes d'ouverture et de fermeture des canaux



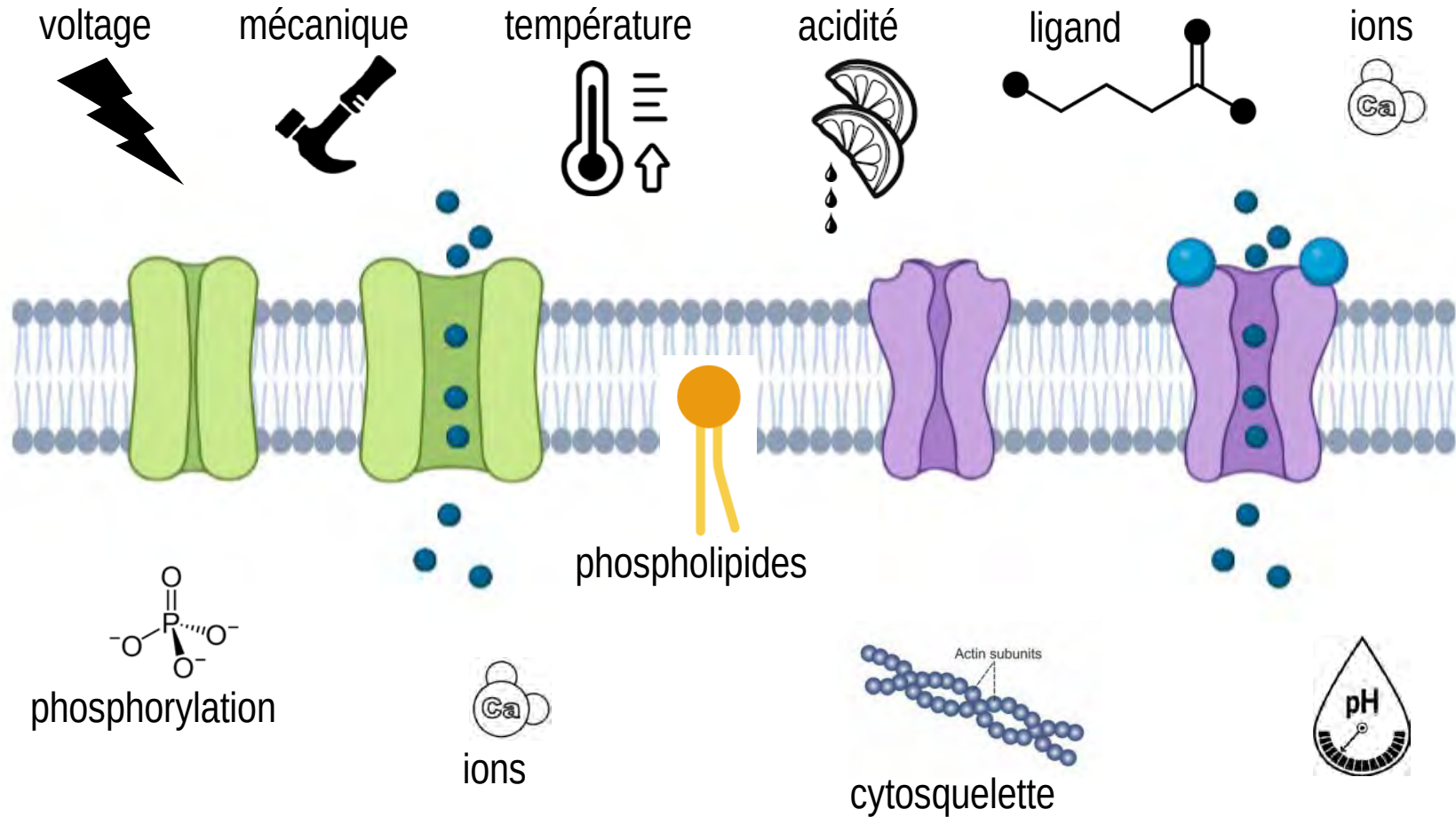
Comment ils fonctionnent

sélectivité, conduction, « gating », régulation

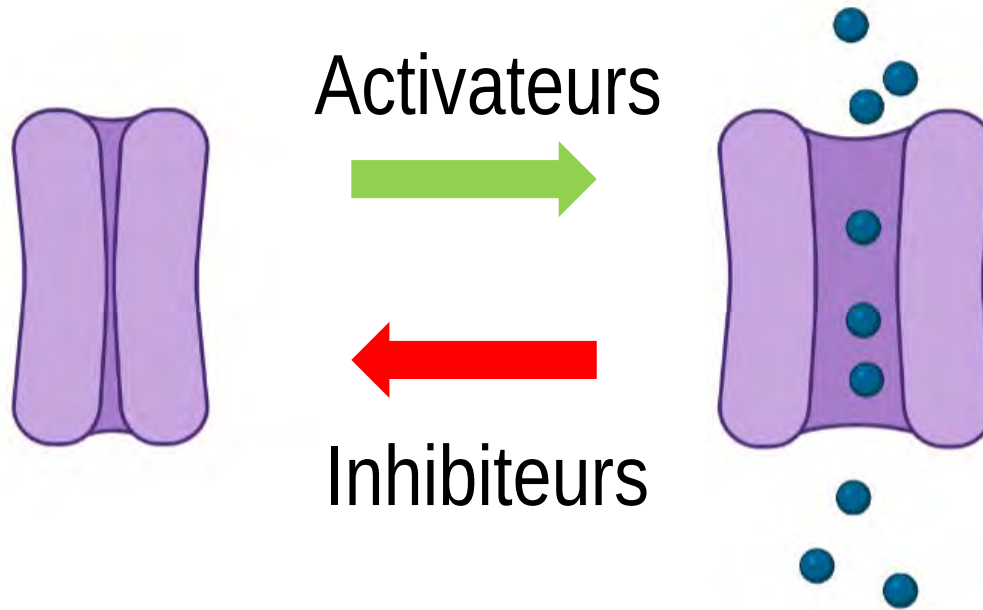


Plusieurs modes d'activation

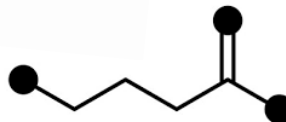
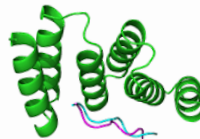
régulations extra et intracellulaires



Quels types de molécules on recherche ?

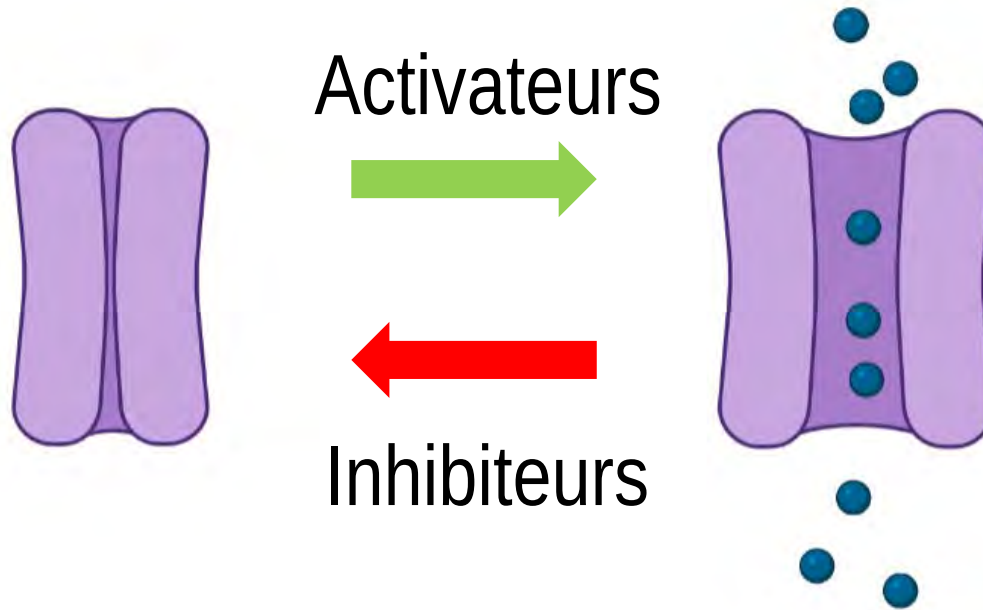


Analogues modifiés des
molécules/peptides
existants ou naturels
(plus spécifiques, plus affines...)

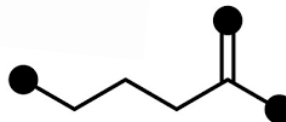
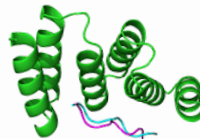


Nouveaux analogues
(criblage de banques de
molécules...)

Quels types de molécules on recherche ?



Analogues modifiés des
molécules/peptides
existants ou naturels
(plus spécifiques, plus affines...)



Nouveaux analogues
(criblage de banques de
molécules...)

Molécules naturelles

Venins et toxines

Poissons (Fugu)



Tétradotoxine (TTX) → Na^+

Mollusque marin (Cônes)



Conotoxine, Agatoxine → Ca^{2+}

Araignées (Tarantule)



Phrixotoxine, Protoxine → Na^+

Scorpions



Charybdotoxine,
Agitoxine, → K^+

Guêpes, abeilles



Pompolidotoxin → Na^+

Apamine, Tertiapine → K^+

Anémones de mer



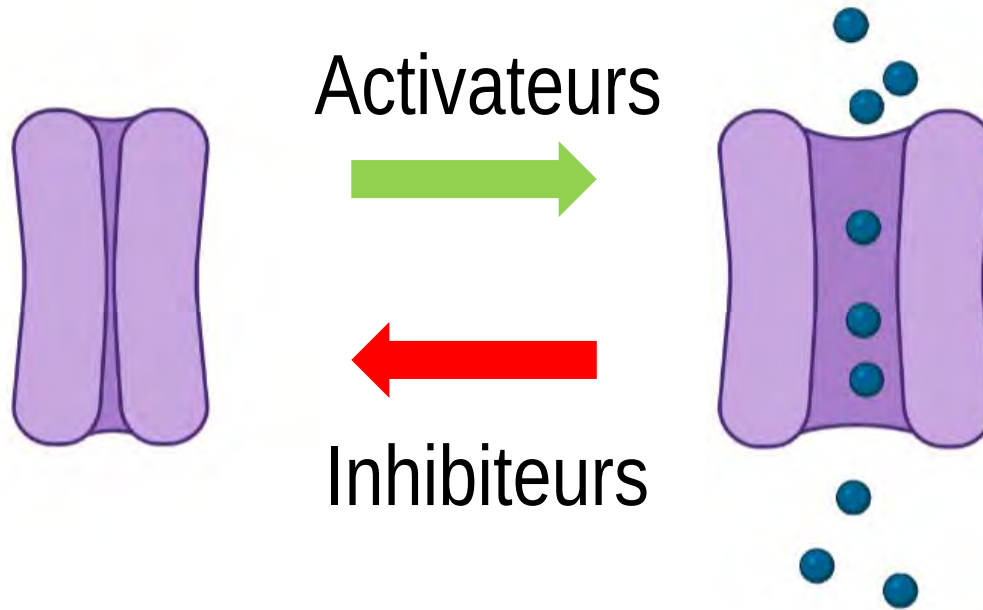
ShK toxine → K^+

Serpents (Mamba noir)

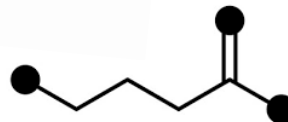
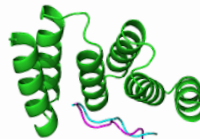


Mambalgine → Na^+

Quels types de molécules on recherche ?



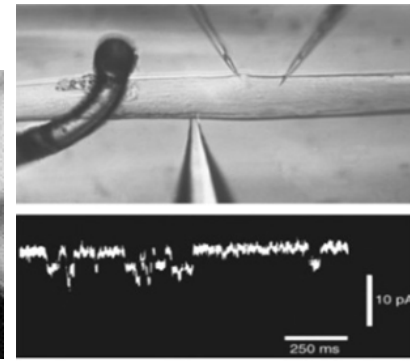
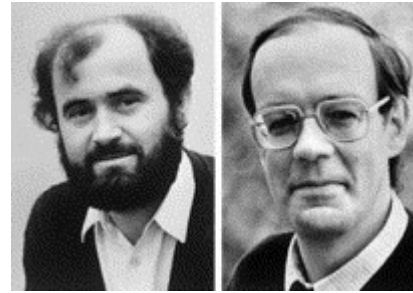
Analogues modifiés des
molécules/peptides
existants ou naturels
(plus spécifiques, plus affines...)



Nouveaux analogues
(nouvelles toxines, criblage de
banques de molécules...)

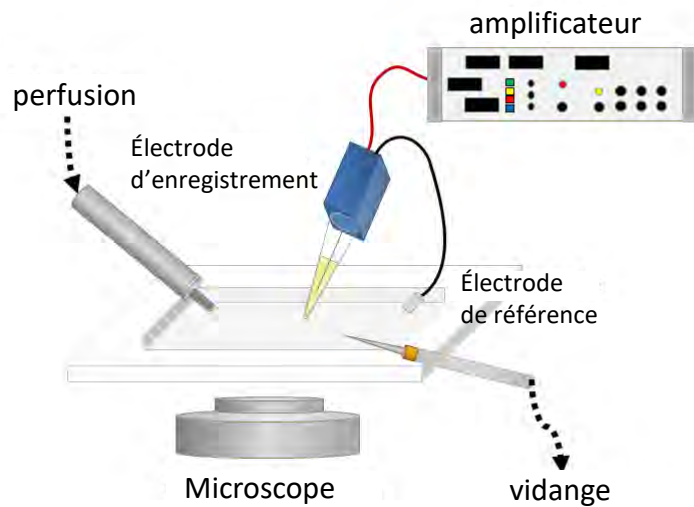
Comment on les teste? *électrophysiologie*

Neher et Sakmann



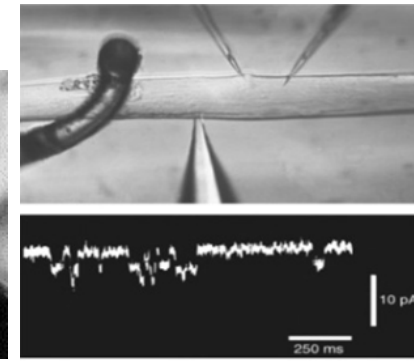
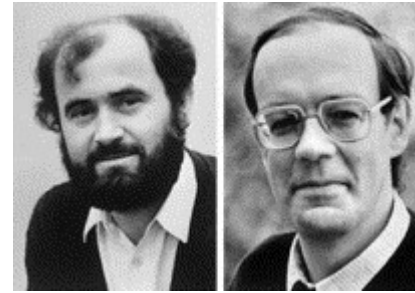
Prix Nobel de Physiologie/Médecine 1991

Principe du patch clamp



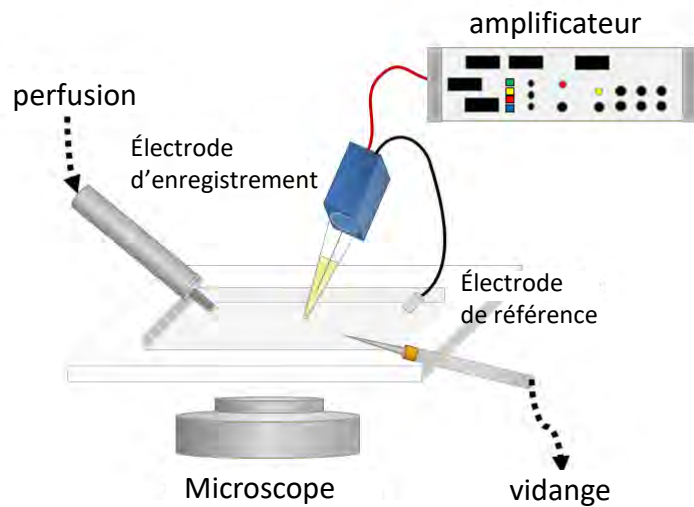
Comment on les teste? *électrophysiologie*

Neher et Sakmann

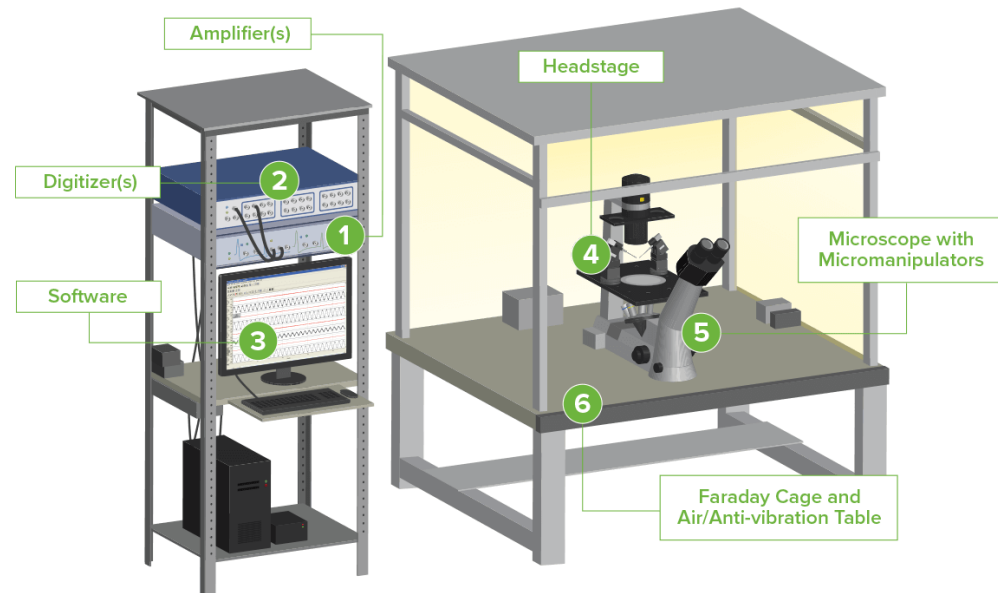


Prix Nobel de Physiologie/Médecine 1991

Principe du patch clamp

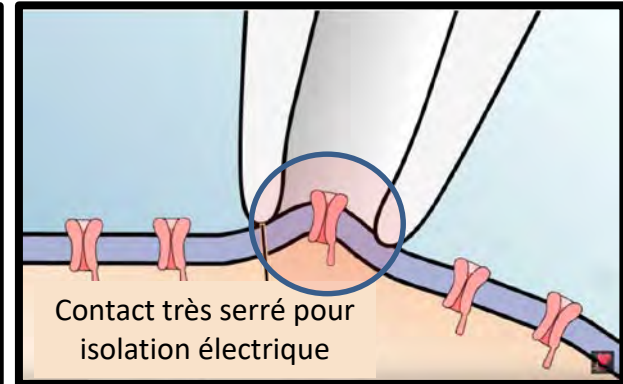
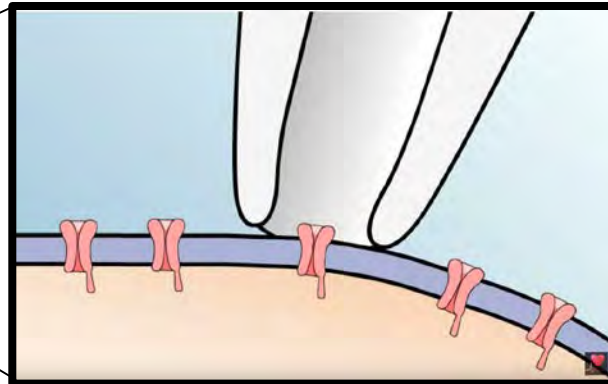
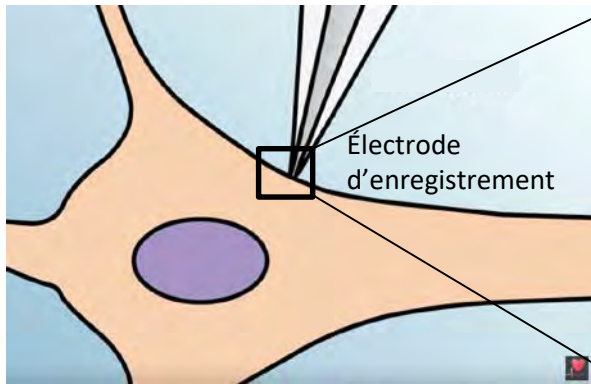


Poste d'enregistrement de Patch Clamp



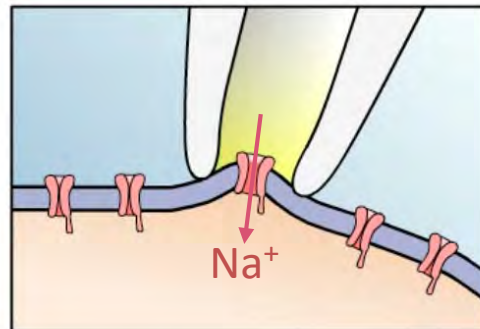
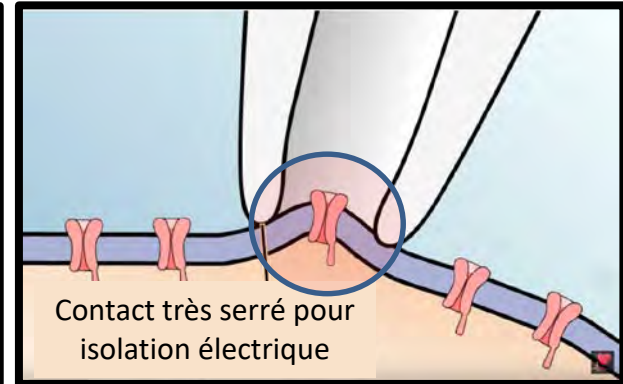
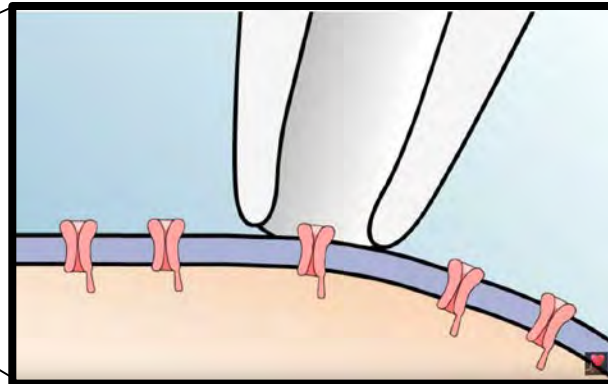
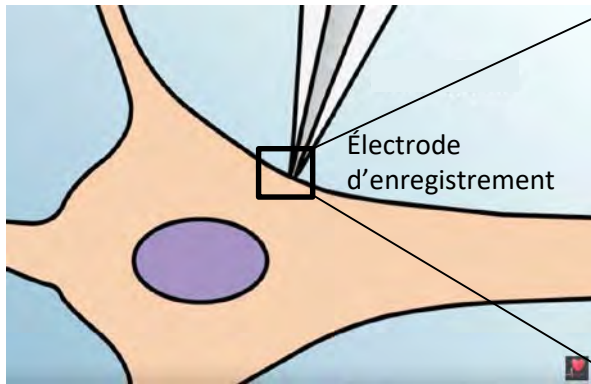
Le Patch Clamp

courants ioniques unitaires



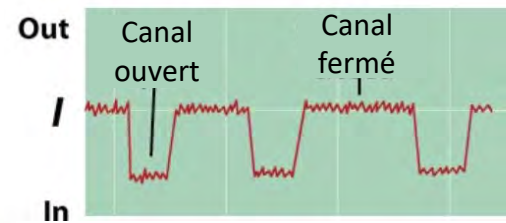
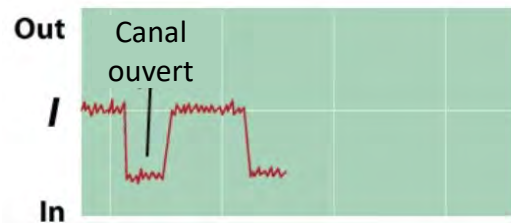
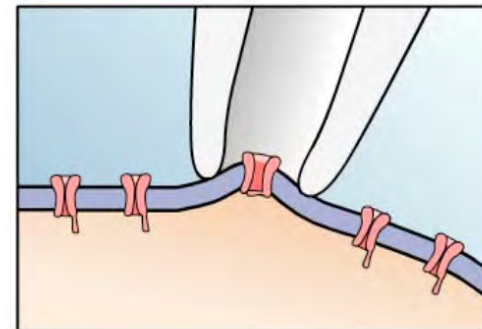
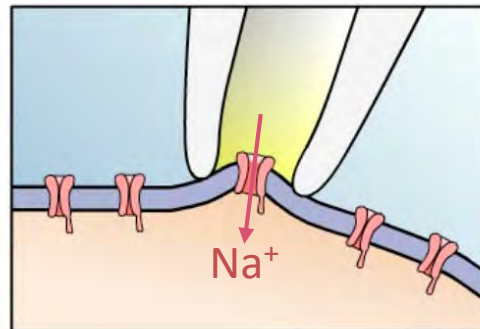
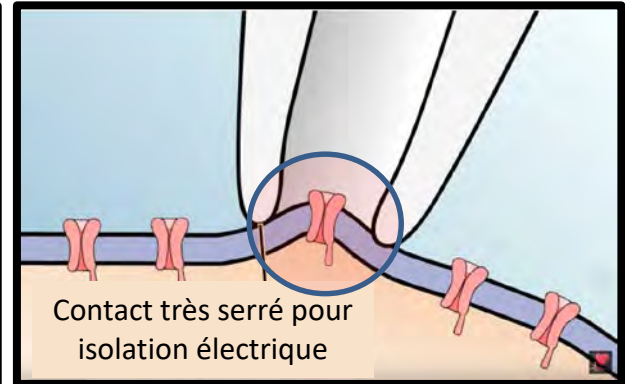
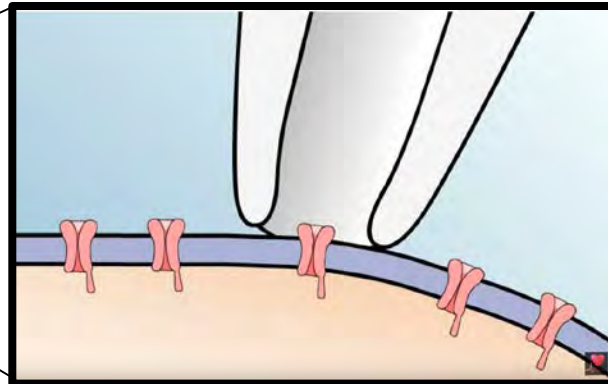
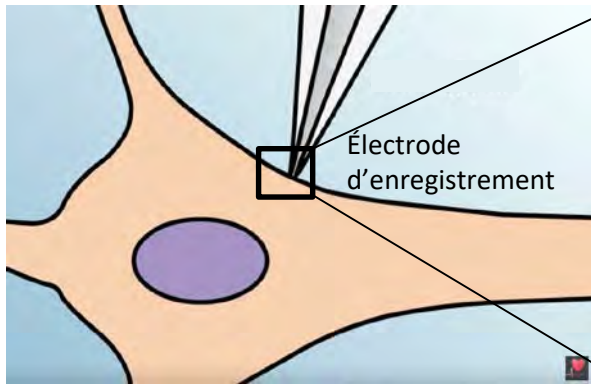
Le Patch Clamp

courants ioniques unitaires



Le Patch Clamp

courants ioniques unitaires

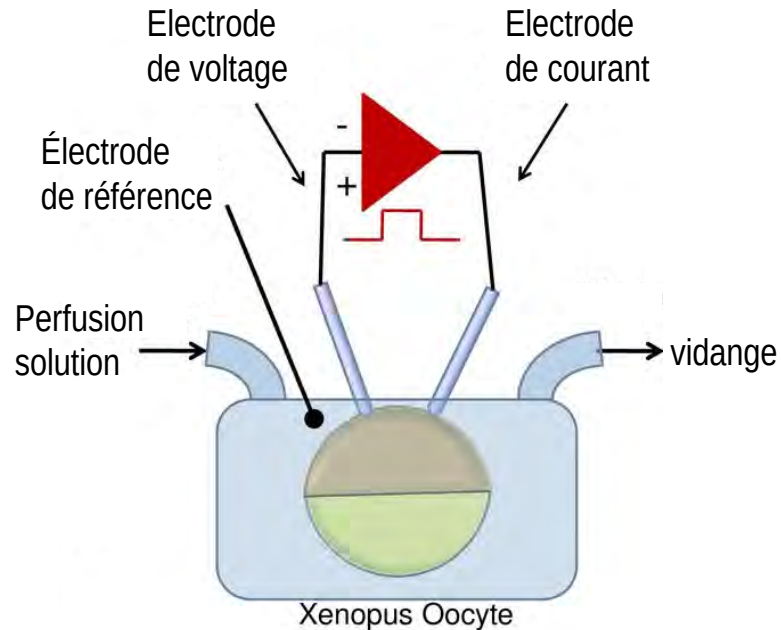
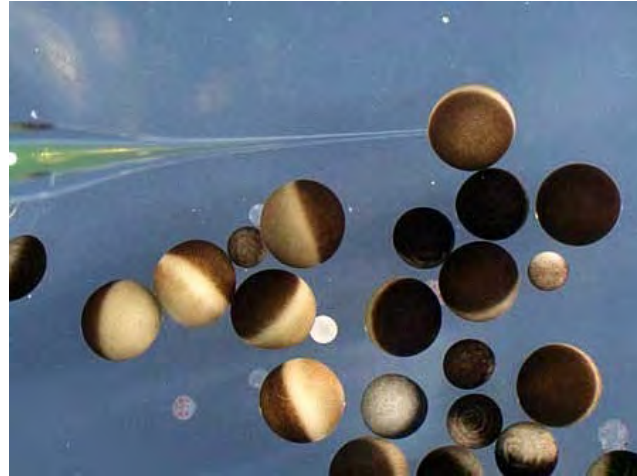


Le TEVC (*Two-Electrode Voltage Clamp*)

Xenopus laevis



Ovocytes de Xénopes

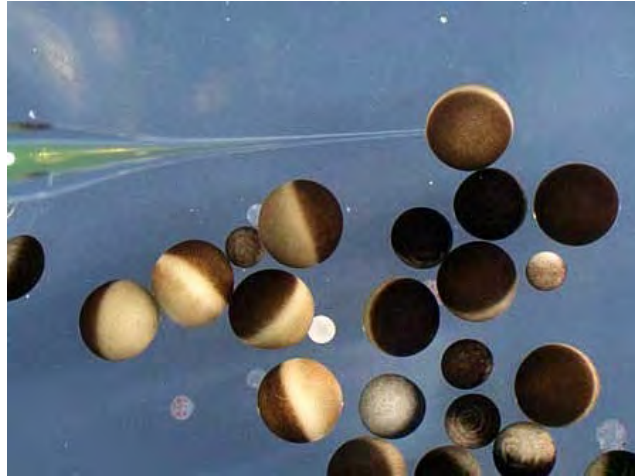


Le TEVC (*Two-Electrode Voltage Clamp*)

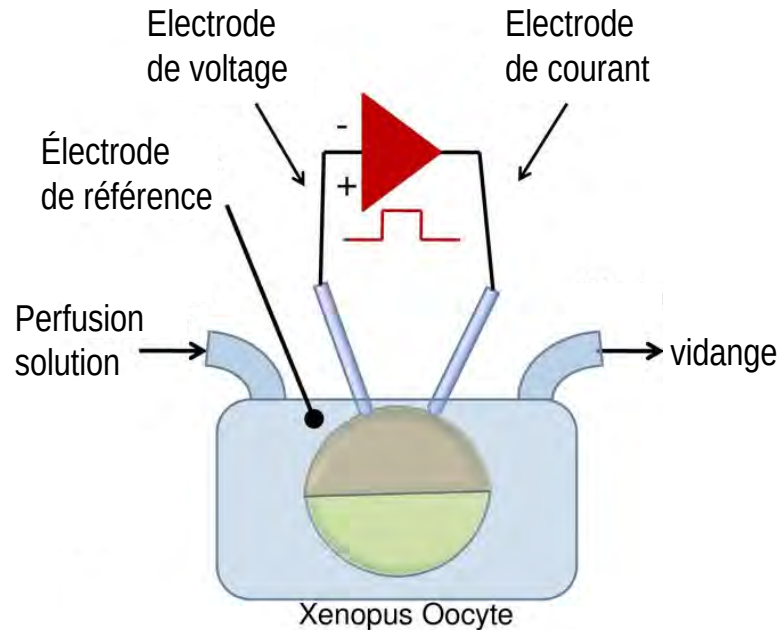
Xenopus laevis



Ovocytes de Xénopes



Injection ARN
canal ionique

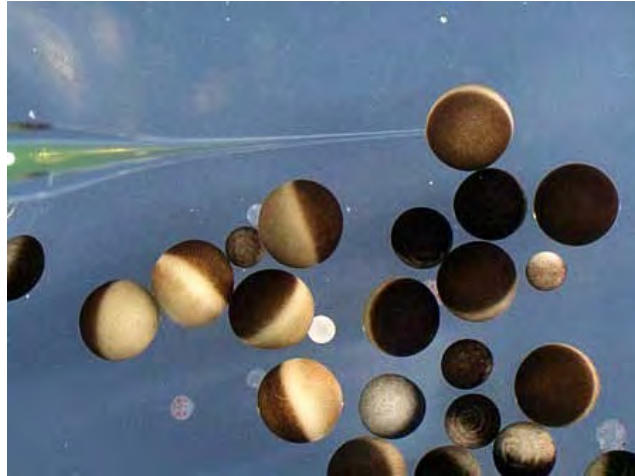


Le TEVC (*Two-Electrode Voltage Clamp*)

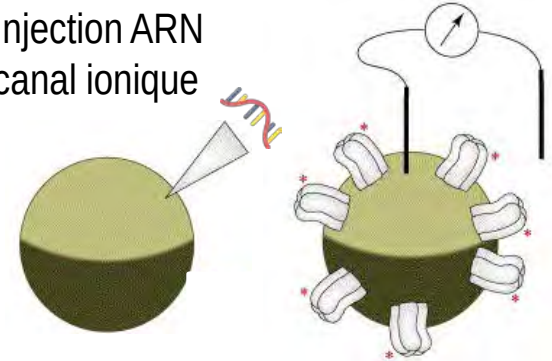
Xenopus laevis



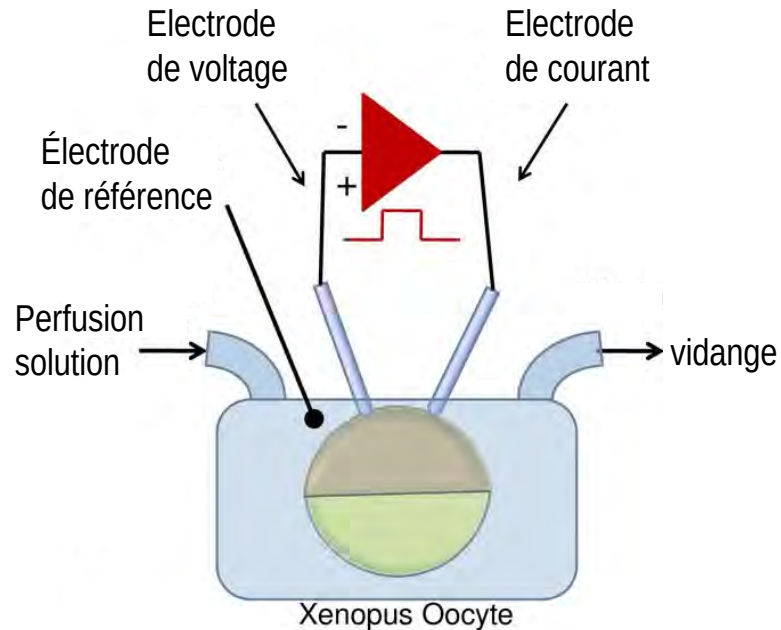
Ovocytes de Xénopes



Injection ARN
canal ionique



Expression de très nombreux
canaux ioniques identiques

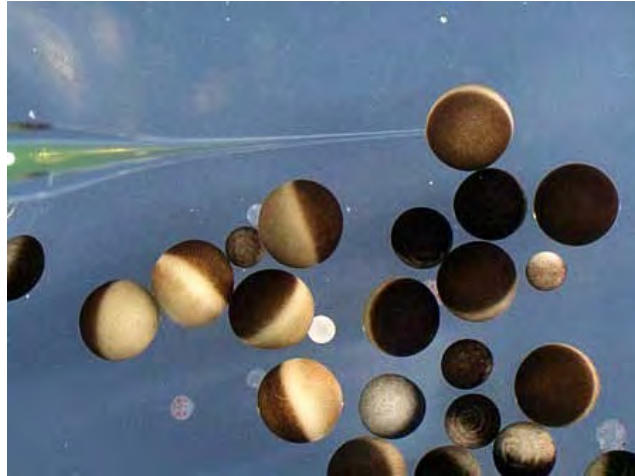


Le TEVC (*Two-Electrode Voltage Clamp*)

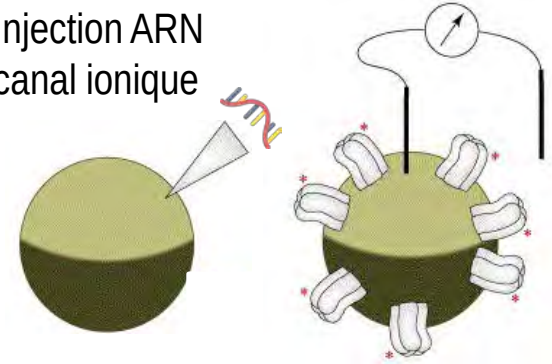
Xenopus laevis



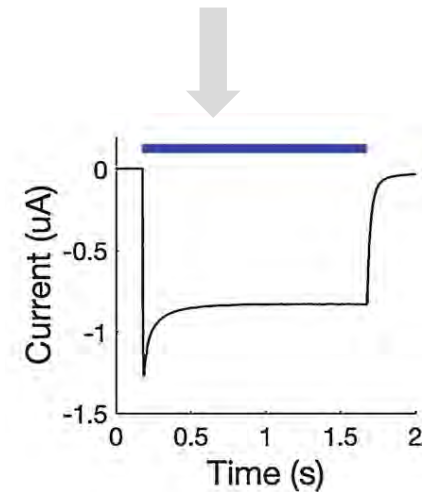
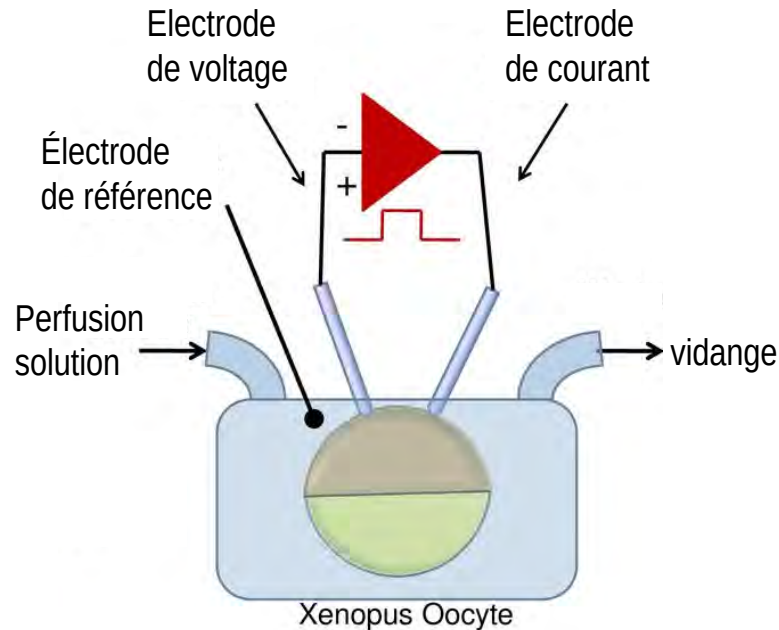
Ovocytes de Xénopes



Injection ARN
canal ionique



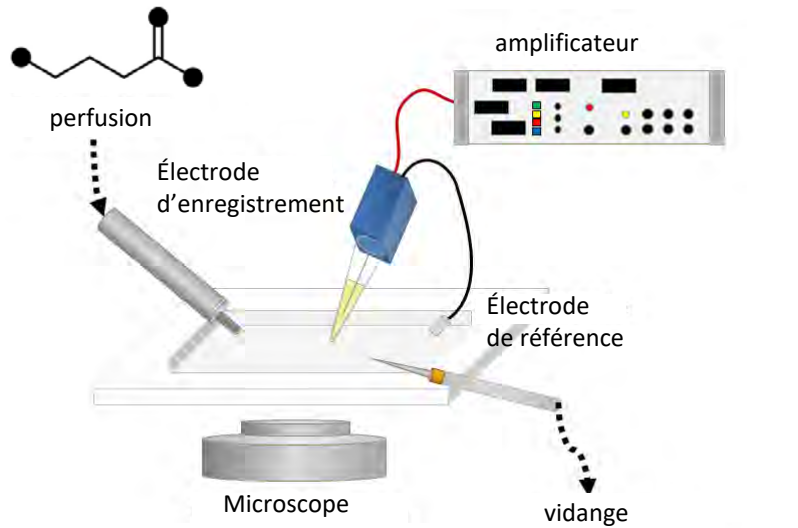
Expression de très nombreux
canaux ioniques identiques



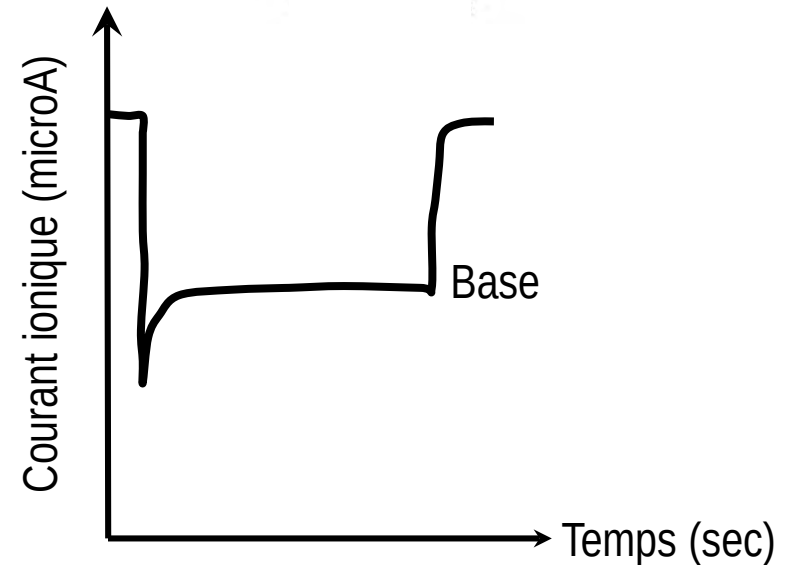
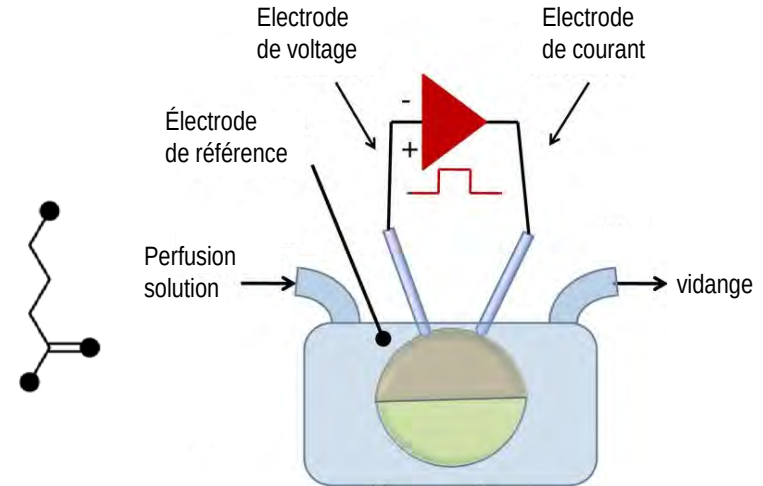
« Gros » courants ioniques
(micro Ampères vs pico Ampères pour le
patch clamp)

Tests de nouvelles molécules

Patch Clamp sur neurones

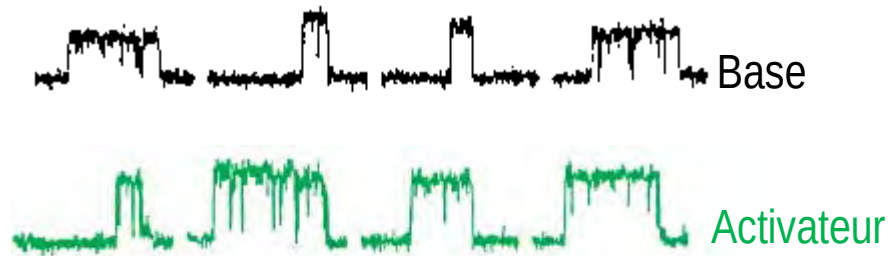
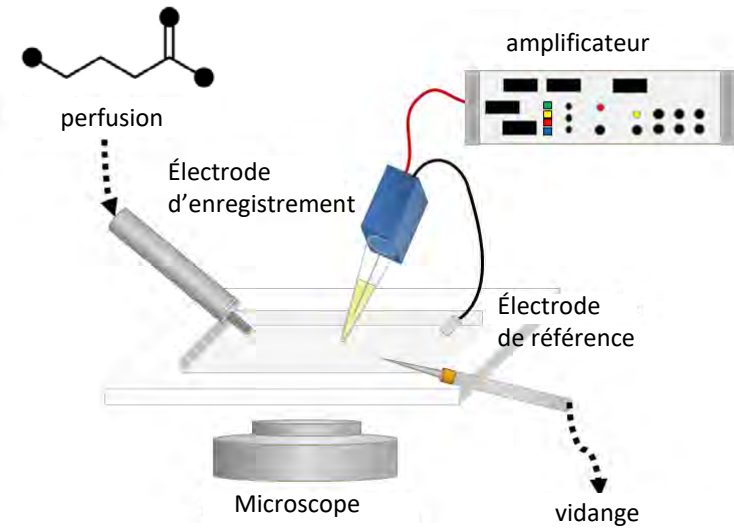


TEVC sur ovocytes

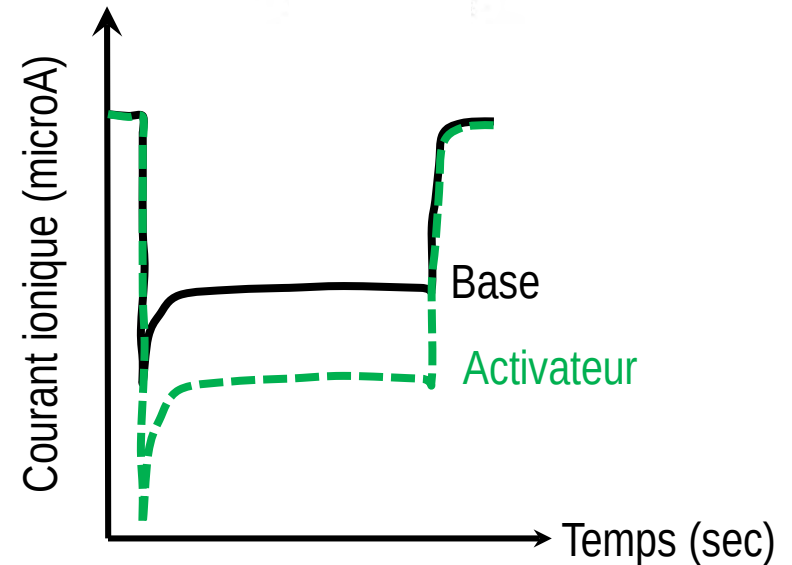
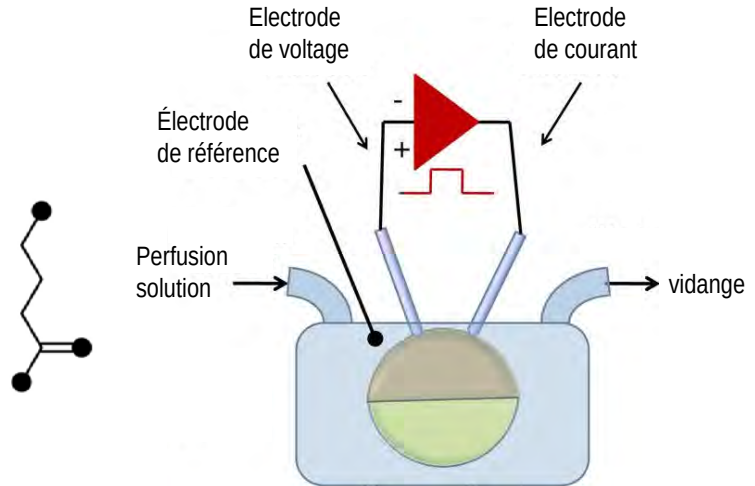


Tests de nouvelles molécules

Patch Clamp sur neurones

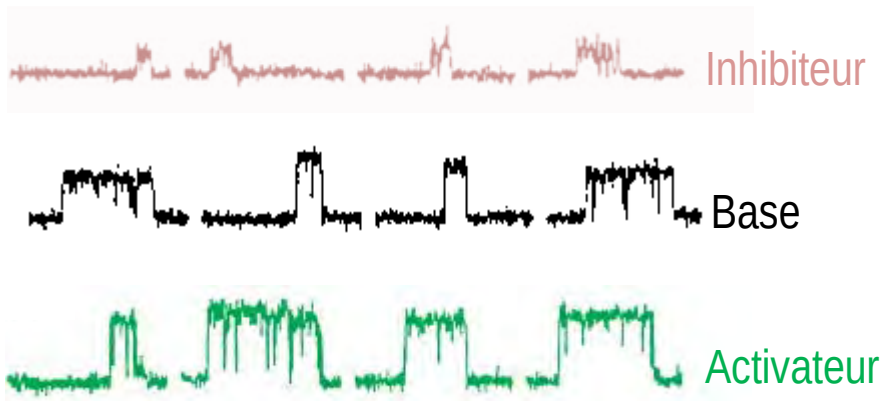
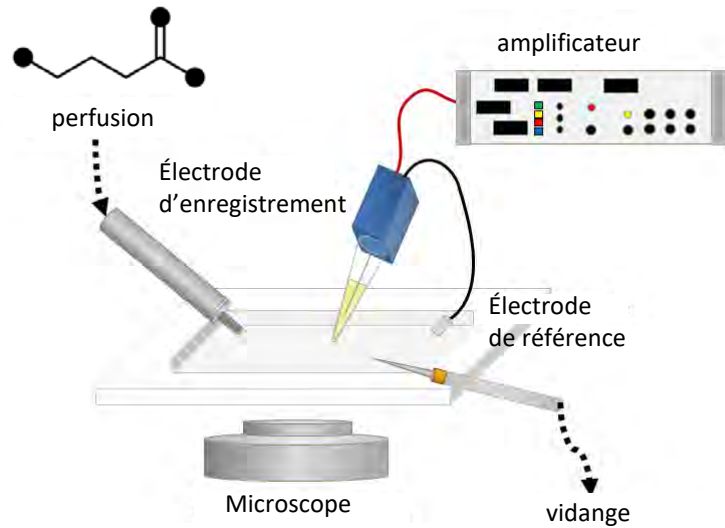


TEVC sur ovocytes

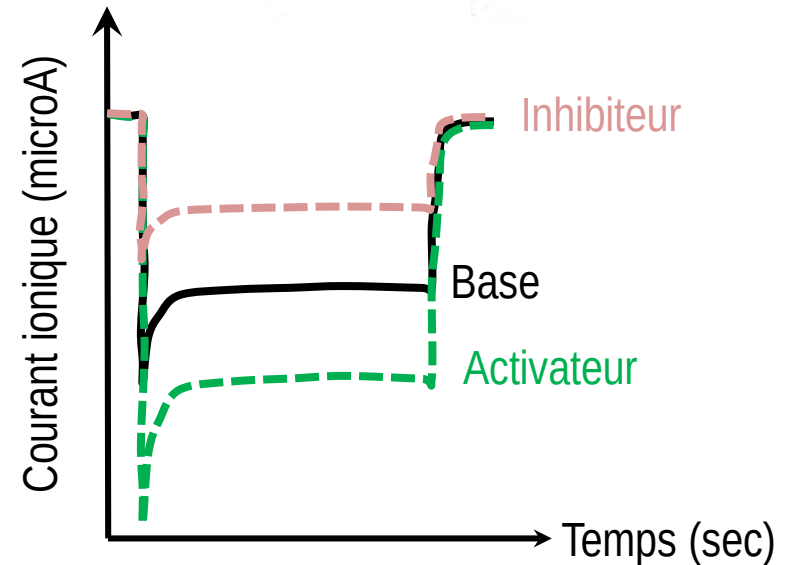
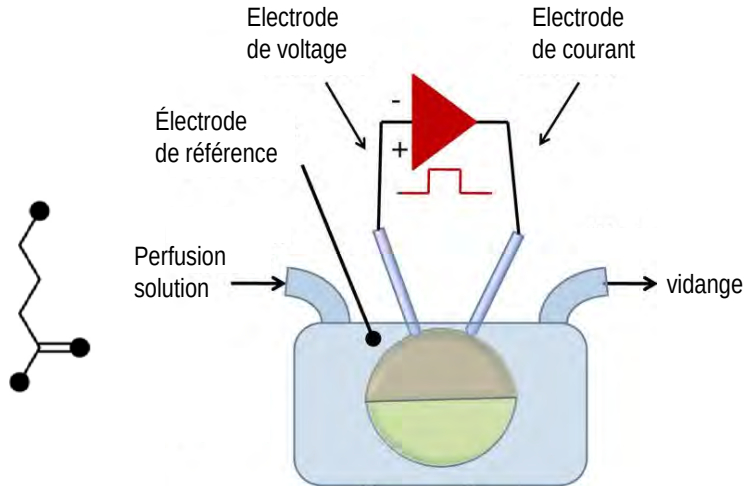


Tests de nouvelles molécules

Patch Clamp sur neurones

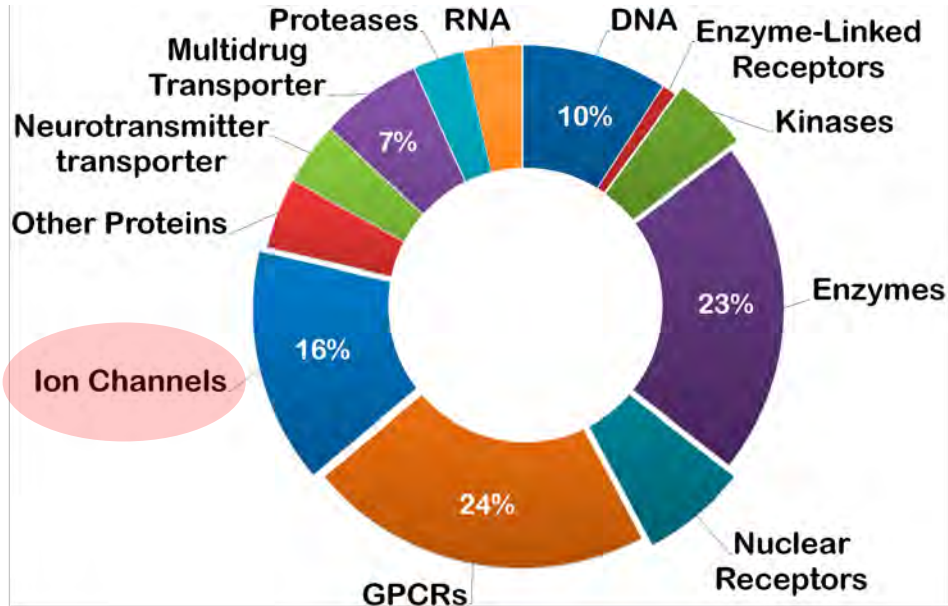


TEVC sur ovocytes



Médicaments qui ciblent les canaux ioniques

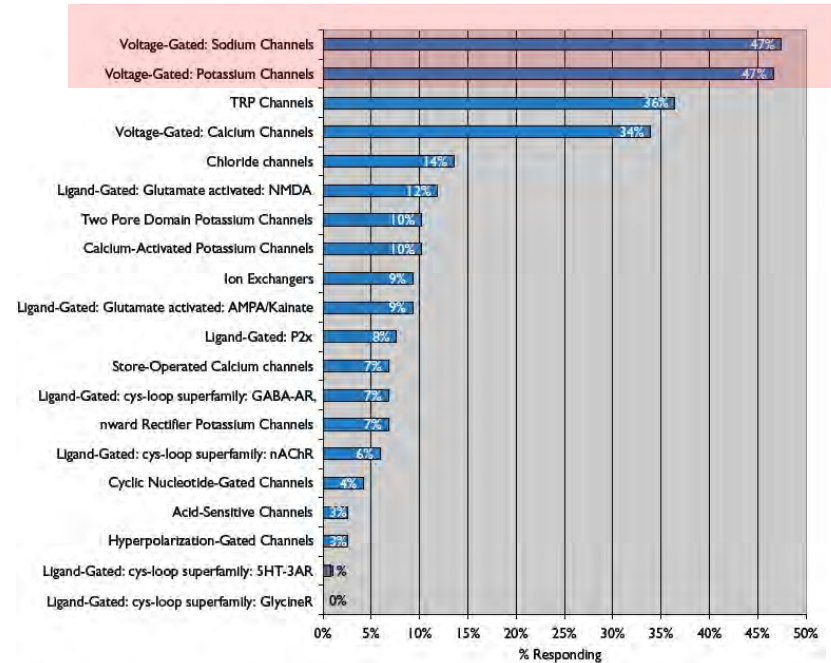
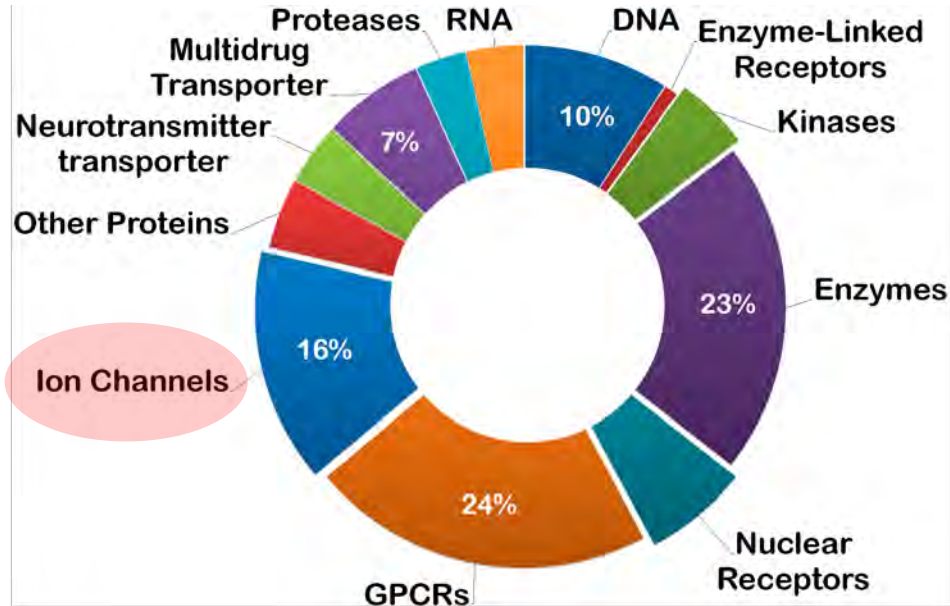
3^{ème} cible pharmacologique



- 16% des médicaments actuels ciblent des canaux ioniques
- Valeur sur le marché = 12 milliards de dollars/an
- Seulement 8% des canaux ioniques sont ciblés (canaux Na^+ et K^+ étant les cibles privilégiées)

Médicaments qui ciblent les canaux ioniques

3^{ème} cible pharmacologique



- 16% des médicaments actuels ciblent des canaux ioniques
- Valeur sur le marché = 12 milliards de dollars/an
- Seulement 8% des canaux ioniques sont ciblés (canaux Na⁺ et K⁺ étant les cibles privilégiées)

Principales molécules qui ciblent les canaux ioniques



Principales molécules qui ciblent les canaux ioniques



Canaux Na^+ :

- Anesthésiques locaux (Benzocaine, Lidocaine)
- Anti-arythmique (Procainamide, Quinidine)
- Anti-convulsant (Phenytoin, Lamotrigine...)
- Diurétique (Amiloride)



Principales molécules qui ciblent les canaux ioniques



Canaux Na⁺:

- Anesthésiques locaux (Benzocaine, Lidocaine)
- Anti-arythmique (Procainamide, Quinidine)
- Anti-convulsant (Phenytoin, Lamotrigine...)
- Diurétique (Amiloride)

Canaux K⁺:

- Vasodilatateurs (Diazoxide, Minoxidil, Nicorandil)
- Anti-arythmiques (Dofetilide, Amiodarone...)
- Diabète (Tolbutamide, Glibenclamide, Gliclazide)
- Anti-convulsant (Rétigabine)
- Sclérose en plaque (Dalfampridine)
- Analgésique et myorelaxant (Flupirtine)



Principales molécules qui ciblent les canaux ioniques



Canaux Na^+ :

- Anesthésiques locaux (Benzocaïne, Lidocaïne)
- Anti-arythmique (Procainamide, Quinidine)
- Anti-convulsant (Phenytoin, Lamotrigine...)
- Diurétique (Amiloride)

Canaux K^+ :

- Vasodilatateurs (Diazoxide, Minoxidil, Nicorandil)
- Anti-arythmiques (Dofetilide, Amiodarone...)
- Diabète (Tolbutamide, Glibenclamide, Gliclazide)
- Anti-convulsant (Rétigabine)
- Sclérose en plaque (Dalfampridine)
- Analgésique et myorelaxant (Flupirtine)

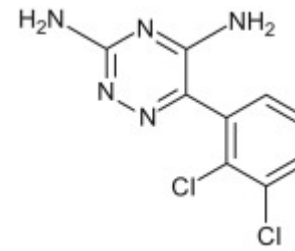
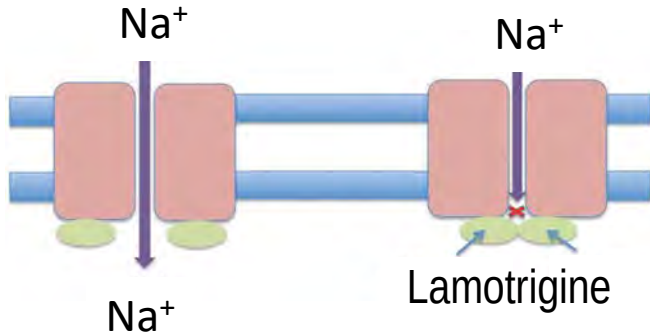
Canaux Ca^{2+} :

- Anti-hypertension (Amlodipine, Nifedipine, Isradipine, Verapamil, Diltiazem, Nicardipine)
- Anti-arythmiques (Verapamil, Diltiazem)
- Analgésique (Ziconotide)
- Anticonvulsant (Ethosuximide)



Lamotrigine

Bloqueur des canaux Na^+

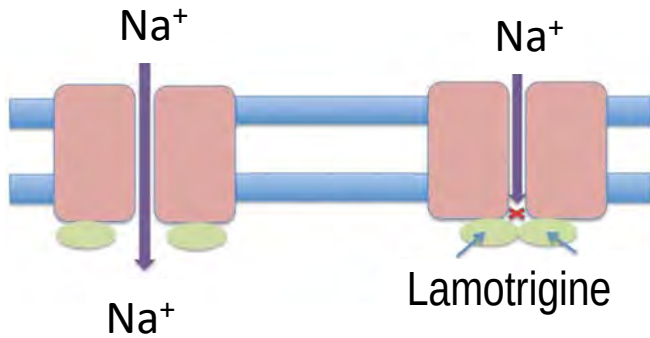
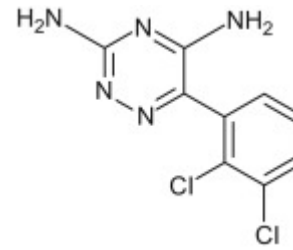


Indications:

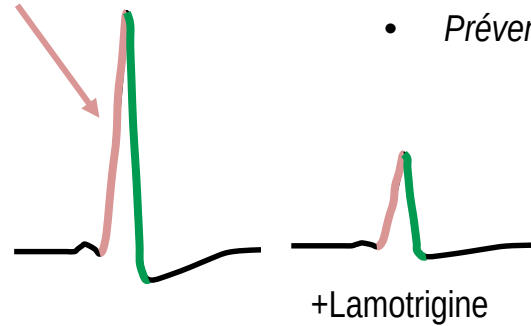
- Prévention des crises épileptiques
- *Prévention des troubles bipolaires*

Lamotrigine

Bloqueur des canaux Na^+



Dépolarisation

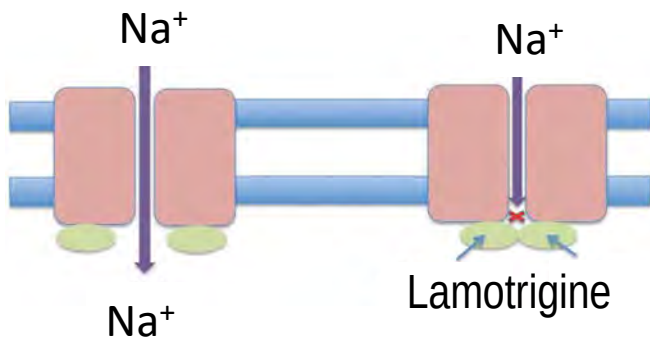
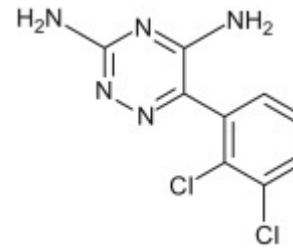


Indications:

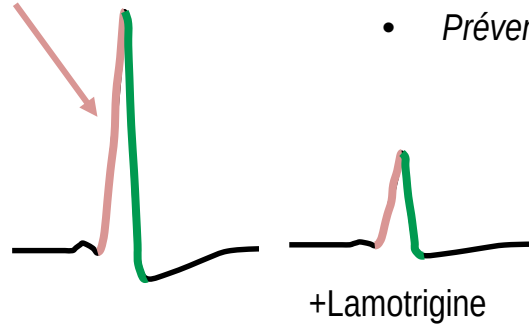
- Prévention des crises épileptiques
- *Prévention des troubles bipolaires*

Lamotrigine

Bloqueur des canaux Na^+

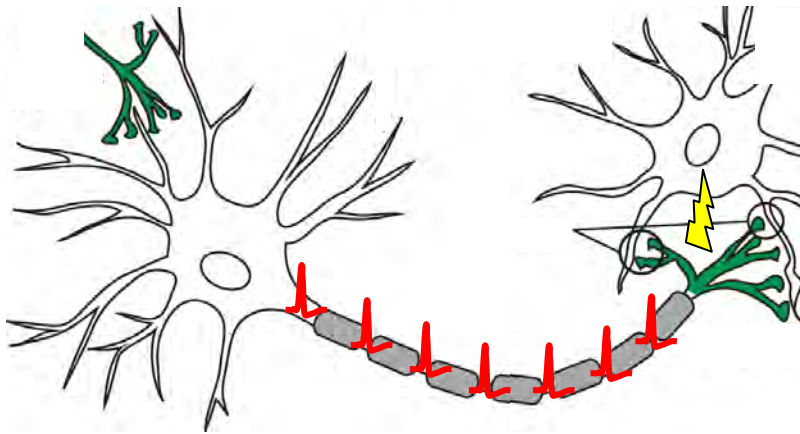


Dépolarisation

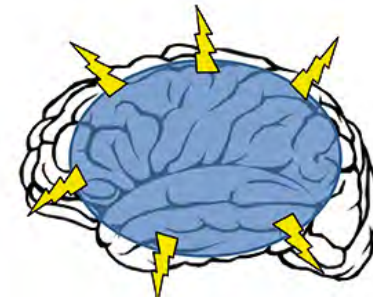


Indications:

- Prévention des crises épileptiques
- *Prévention des troubles bipolaires*



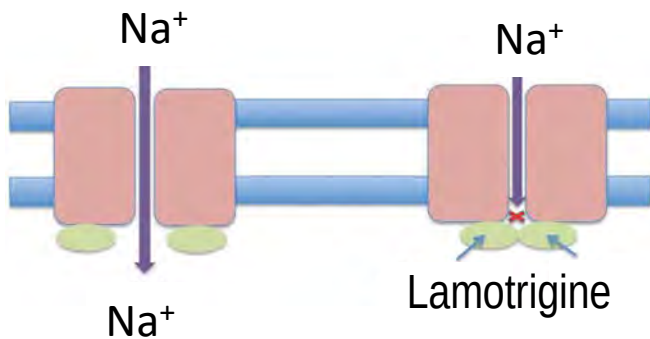
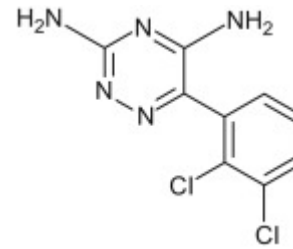
Excitabilité



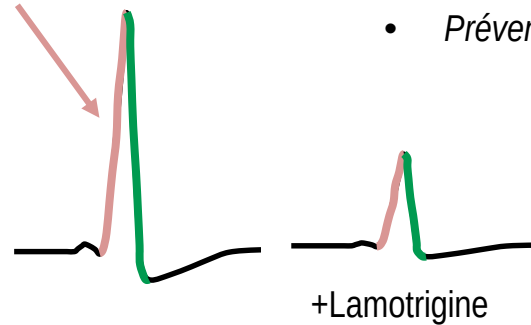
épilepsie

Lamotrigine

Bloqueur des canaux Na^+

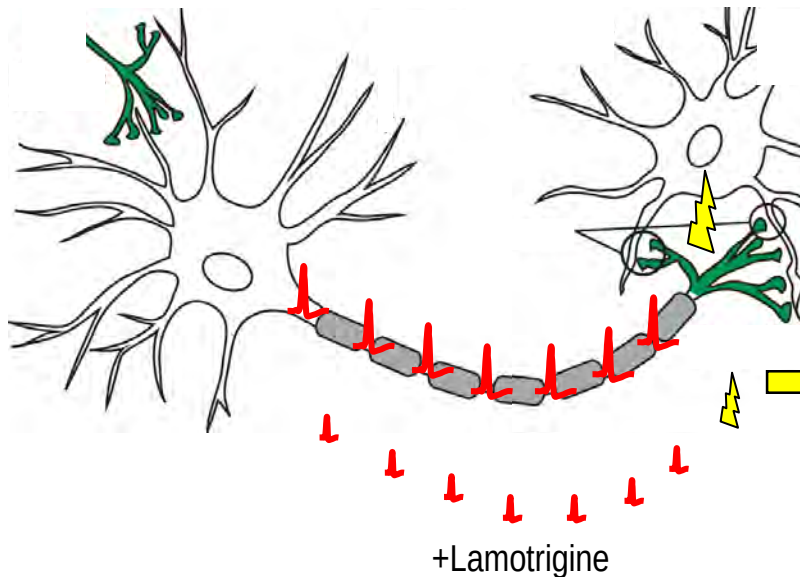


Dépolarisation

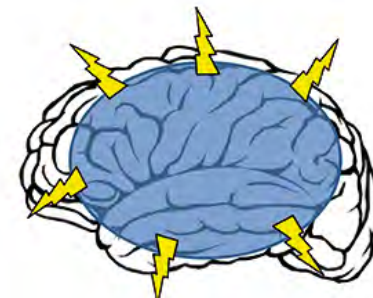


Indications:

- Prévention des crises épileptiques
- *Prévention des troubles bipolaires*



Excitabilité

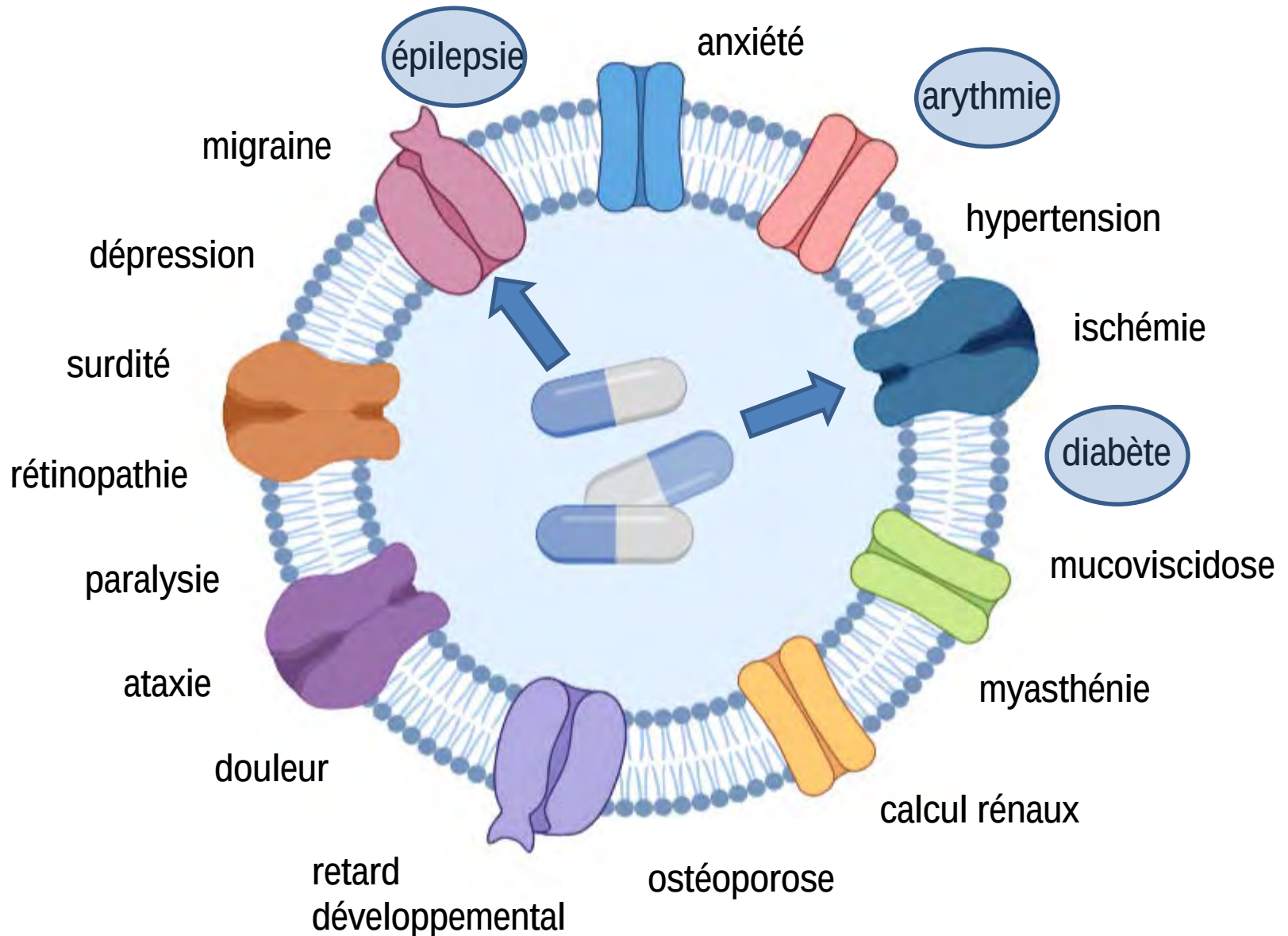


épilepsie

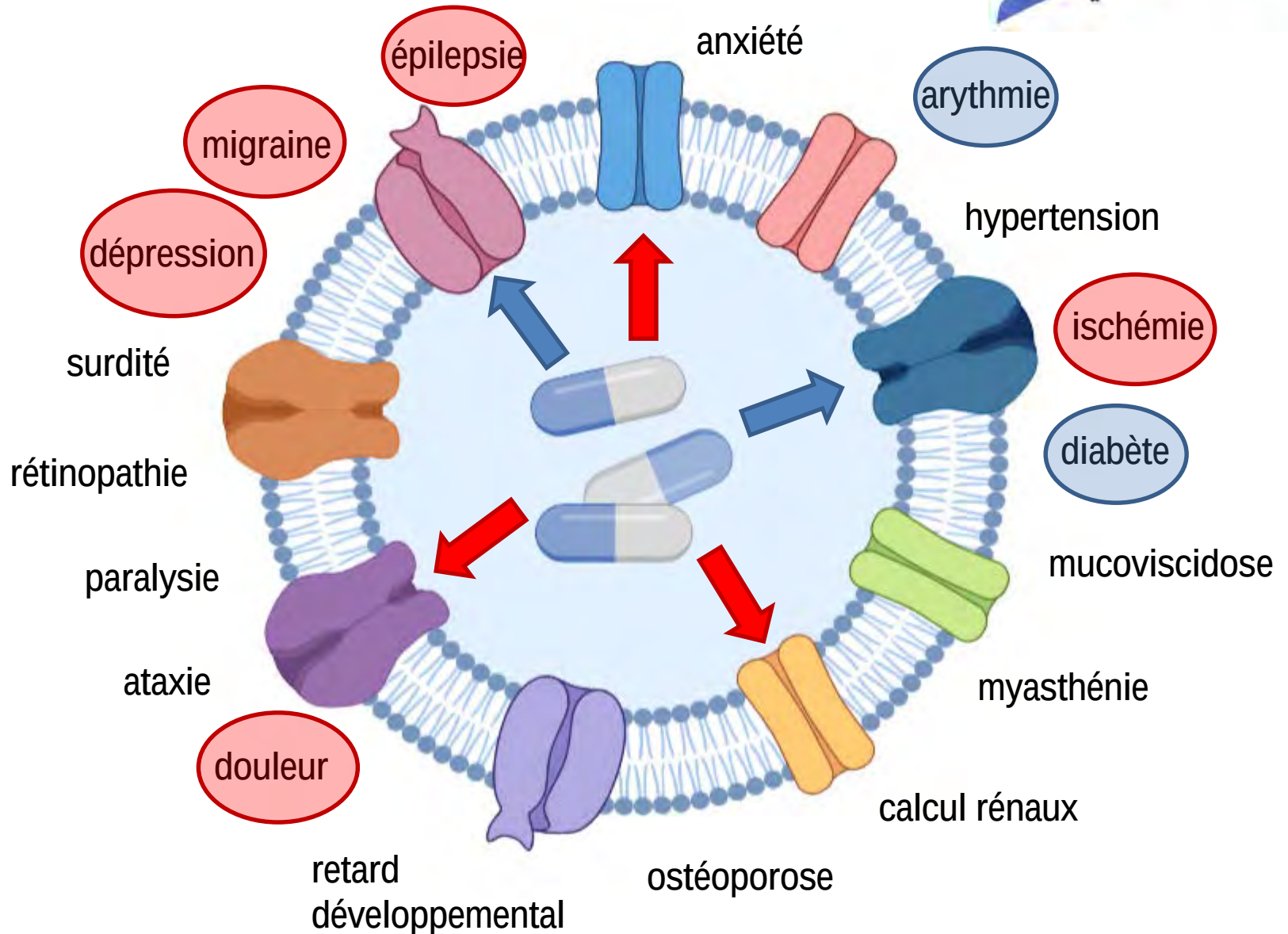
Moins d'excitabilité



Quels nouveaux médicaments ?



On y travaille...



La formation en biologie à l'Université Côte d'Azur

Campus de Valrose



ÉTABLISSEMENT

Initiative d'Excellence (IDEX)
depuis 2016

Institut interdisciplinaire
d'intelligence artificielle

Université européenne

4.600 personnels permanents
dont 1600 enseignants/chercheurs,
1200 administratifs auxquels se rajoutent
environ 1800 intervenants en formation
et les collègues chercheurs
CNRS, INSERM, OCA, INRIA, INRAE,...

+300.000 diplômés

19 sites
répartis sur les départements des Alpes-Maritimes et du Var.

FORMATION

+32.000 étudiants

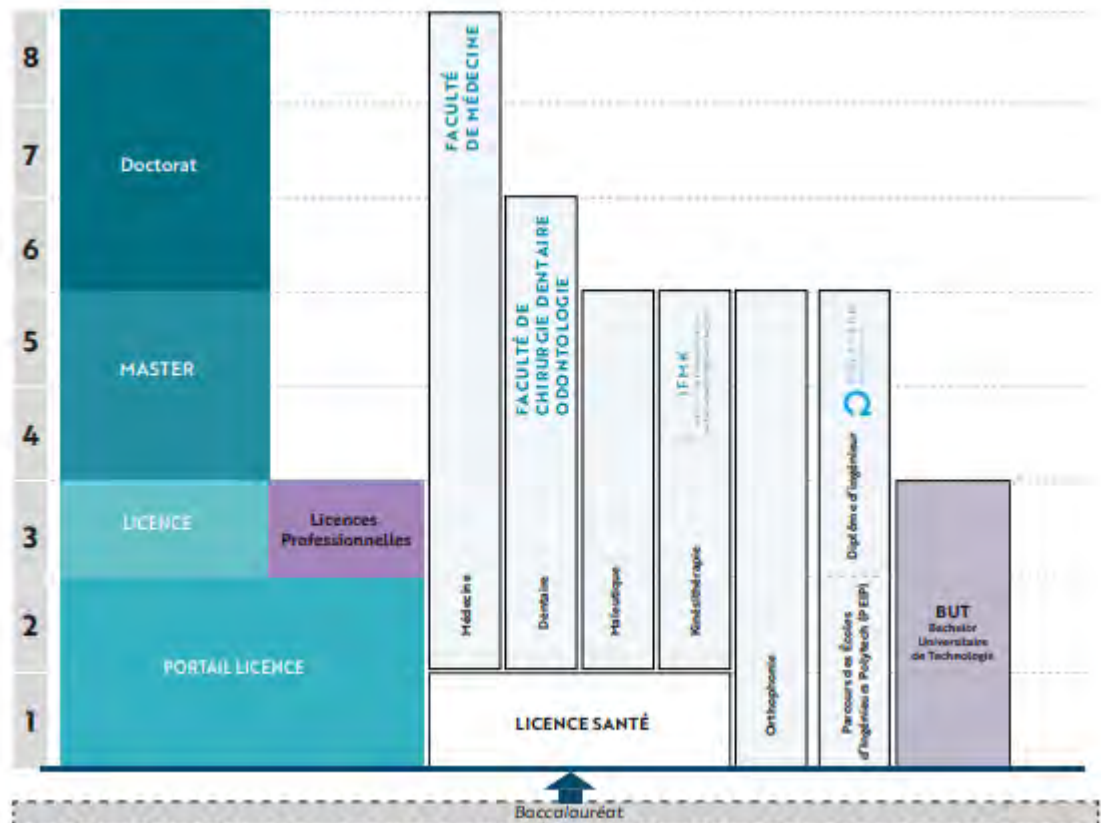
21 composantes de formation
dont 8 Ecoles Universitaires de Recherche et 6 composantes dérogatoires

300 formations diplômantes
dont 34 Licences, 27 Licences Pro et 150 parcours de Master

82% de taux d'insertion à 12 mois pour les Licences

90% de taux d'insertion à 18 mois pour les Masters

+1.500 étudiants en Alternance



La recherche en biologie à l'Université Côte d'Azur

RECHERCHE / INNOVATION

+ 4.000 personnes impliquées

+ 50 laboratoires et unités de recherche

6 écoles doctorales

4 labels LABEX « Laboratoires d'excellences »

1.138 doctorants en cours
(dont 51% internationaux) et 324 docteurs diplômés 2020

2.752 articles scientifiques publiés en 2020

INTERNATIONAL

20% étudiants internationaux avec 144 nationalités

+100 partenaires internationaux répartis dans 68 pays

PLAN DE RELANCE

54 Millions € pour la rénovation et la transition énergétique des campus

IMPACT ÉCONOMIQUE ET SOCIÉTAL

1,9 Milliards € de valeur ajoutée à la Région Sud (rapport Biggar 2010)

périmètre
Galaxie

Biologie, Médecine et Santé :

> CENTRE MÉDITERRANÉEN DE MÉDECINE
MOLÉCULAIRE - C3M (UMR UCA INSERM)
dirigé par Patrick AUBERGER
L'Archet 2

> COGNITION BEHAVIOUR TECHNOLOGY -
COBTEK (UPR UCA)
dirigé par Philippe ROBERT
Institut Claude Pompidou

> INSTITUT DE BIOLOGIE VALROSE - iBV
(UMR UCA INSERM CNRS)
dirigé par Stéphane NOSELLI
Campus Valrose

> INSTITUT DE PHARMACOLOGIE
MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE (IPMC)
(UMR UCA INSERM CNRS)
dirigé par Jean-Louis NAHON
Sophia-CNRS

> INSTITUT DE RECHERCHE SUR LE CANCER
ET LE VIEILLISSEMENT, NICE - IRCAN
(UMR UCA INSERM CNRS)
dirigé par Éric GILSON
Campus Pasteur

> FÉDÉRATION CLAUDE LALANNE (FR UCA)
dirigé par Jean-Michel HANNOUN-LEVI

> FÉDÉRATION DE RECHERCHE
INTERVENTIONS EN SANTÉ - FRIS (FR UCA)
dirigé par Bruno DE CARA et Philippe
ROBERT

> INSTITUT FÉDÉRATIF DE RECHERCHE
RESSOURCES MARINES - MARRES (FR UCA)
dirigé par Éric ROUILLER

> LABORATOIRE MOTRICITÉ HUMAINE,
EXPERTISE, SPORT, SANTÉ - LAMHES
(UPR UCA)
dirigé par Raphaël ZORY
Campus STAPS

> LABORATOIRE DE PHYSIOMÉDECINE
MOLÉCULAIRE - LP2M (UMR UCA CNRS)
dirigé par Laurent COUNILLON
Campus Pasteur

> MICROBIOLOGIE ORALE,
IMMUNOTHÉRAPIE ET SANTÉ - MICORALIS
(UPR UCA)
dirigé par Alain DOGLIO
Campus St Jean d'Angély

> RISQUES, ÉPIDÉMIOLOGIE, TERRITOIRES,
INFORMATIONS, ÉDUCATION ET SANTÉ -
RETINES (URE UCA)
dirigé par Pascal STACCINI
Campus Pasteur

> TRANSPORTEURS EN IMAGERIE ET
RADIOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE - TIRO-
MATOs (UMR UCA CEA)
dirigé par Thierry POURCHER
Campus Pasteur

Le labo

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire



Centre de recherche plurithématique en Biologie
sous la tutelle du Centre National de la Recherche
Scientifique (CNRS) et de l'Université Côte
d'Azur (UCA).



20 équipes de recherche
62 chercheurs CNRS/INSERM
17 enseignants et professeurs
d'université
18 post-doctorants
33 doctorants
71 personnels techniques et
administratifs

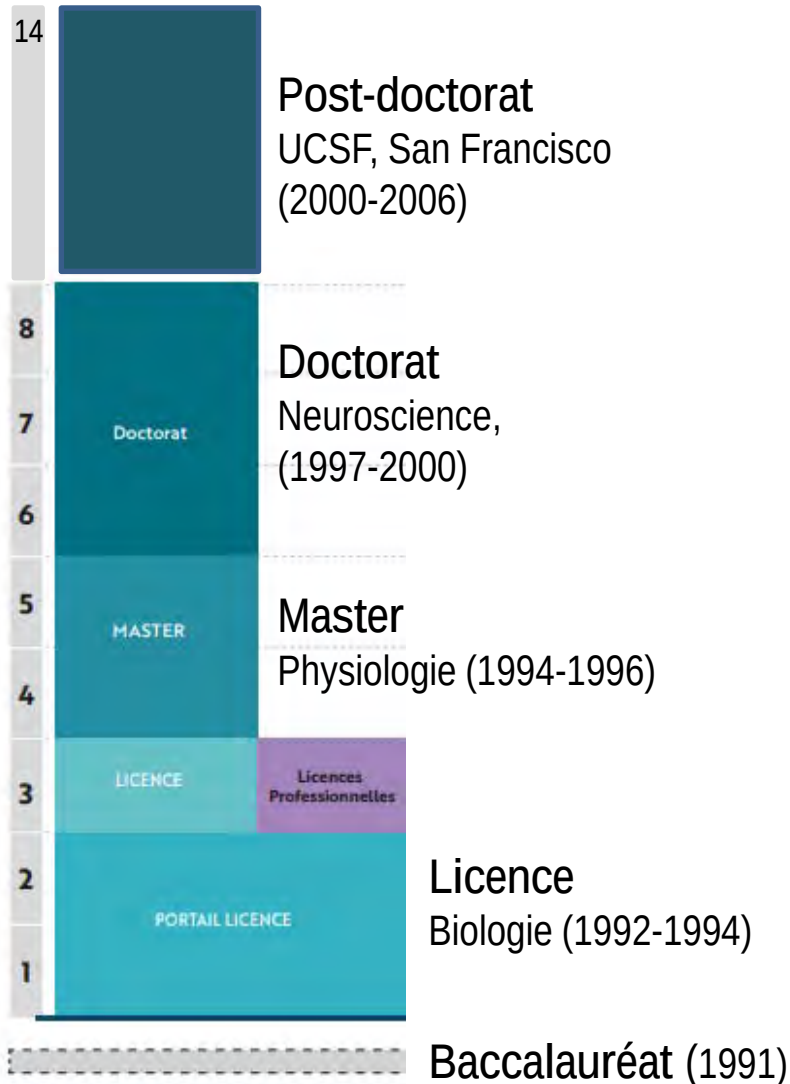
Axes scientifiques

1. Neurosciences computationnelle et comportementale
2. Neuro-endo/immuno-pharmacologie
3. Pharmacologie cellulaire
4. Pharmaco-génomique



Le métier

chercheuse au CNRS



Concours de la
fonction publique



Activités très diversifiées :

Définir des sujets de recherche, élaborer des protocoles, réaliser des expériences, rédiger des articles, participer à des congrès...

Tous les domaines scientifiques :

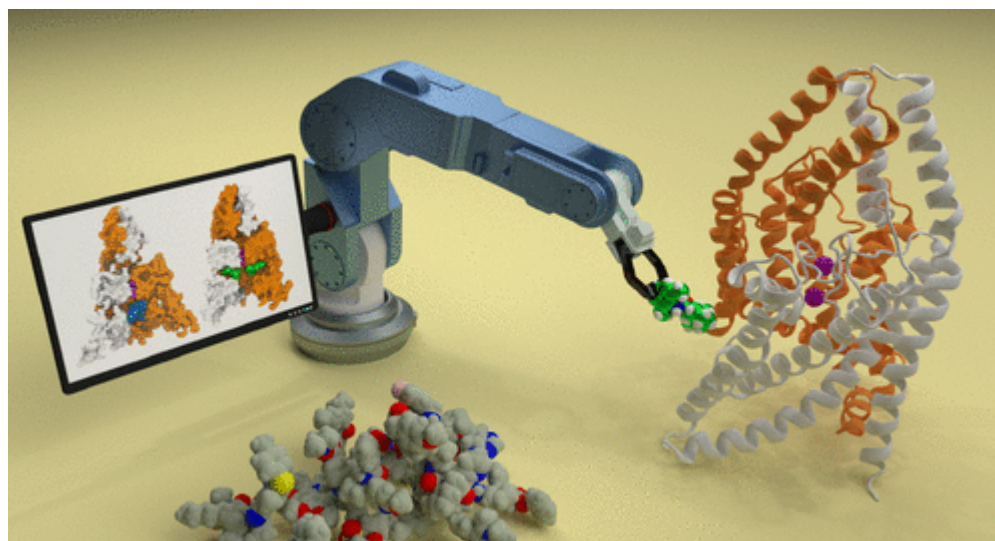
Biologie, Chimie, Physique, Mathématiques...

Vivant, matière, cosmos, information...

Missions :

Chercher, découvrir, diffuser et former

Merci pour votre attention



bichet@ipmc.cnrs.fr