



# Master Biologie cellulaire et physiopathologie



## UE physiologie intégrative

Régulation de la respiration  
TD : analyse d'article

### *High CO<sub>2</sub> chemosensitivity versus wide sensing spectrum: a paradoxical problem and its solution in cultured brainstem neurons*

J. Su, L. Yang, X. Zhang, A. Rojas, Y. Shi and C. Jiang.  
Journal of Physiology (2007). 578:831-841.

Etienne Roux

Laboratoire de Physiologie Cellulaire Respiratoire INSERM U 885  
UFR des Sciences de la Vie Université Victor Segalen Bordeaux 2  
contact: [etienne.roux@u-bordeaux2.fr](mailto:etienne.roux@u-bordeaux2.fr)  
support de cours : [e-fisio.net](http://e-fisio.net)

## position du problème et objectifs de l'étude

« CO<sub>2</sub> central chemoreceptors play an important role in cardiorespiratory control. They are highly sensitive to  $PCO_2$  in a broad range. These two sensing properties seem paradoxical as none of the known pH-sensing molecules can achieve both. Here we show that cultured neuronal networks are likely to solve the sensitivity *versus* spectrum problem with parallel and serial processes. »

question : en quoi une forte sensibilité à la  $PCO_2$  dans une large bande est une propriété paradoxale?

## matériel et méthode 1

«Studies were performed on dissociated brainstem neurons cultured on microelectrode arrays. Recordings started after a 3 week initial period of culture. »

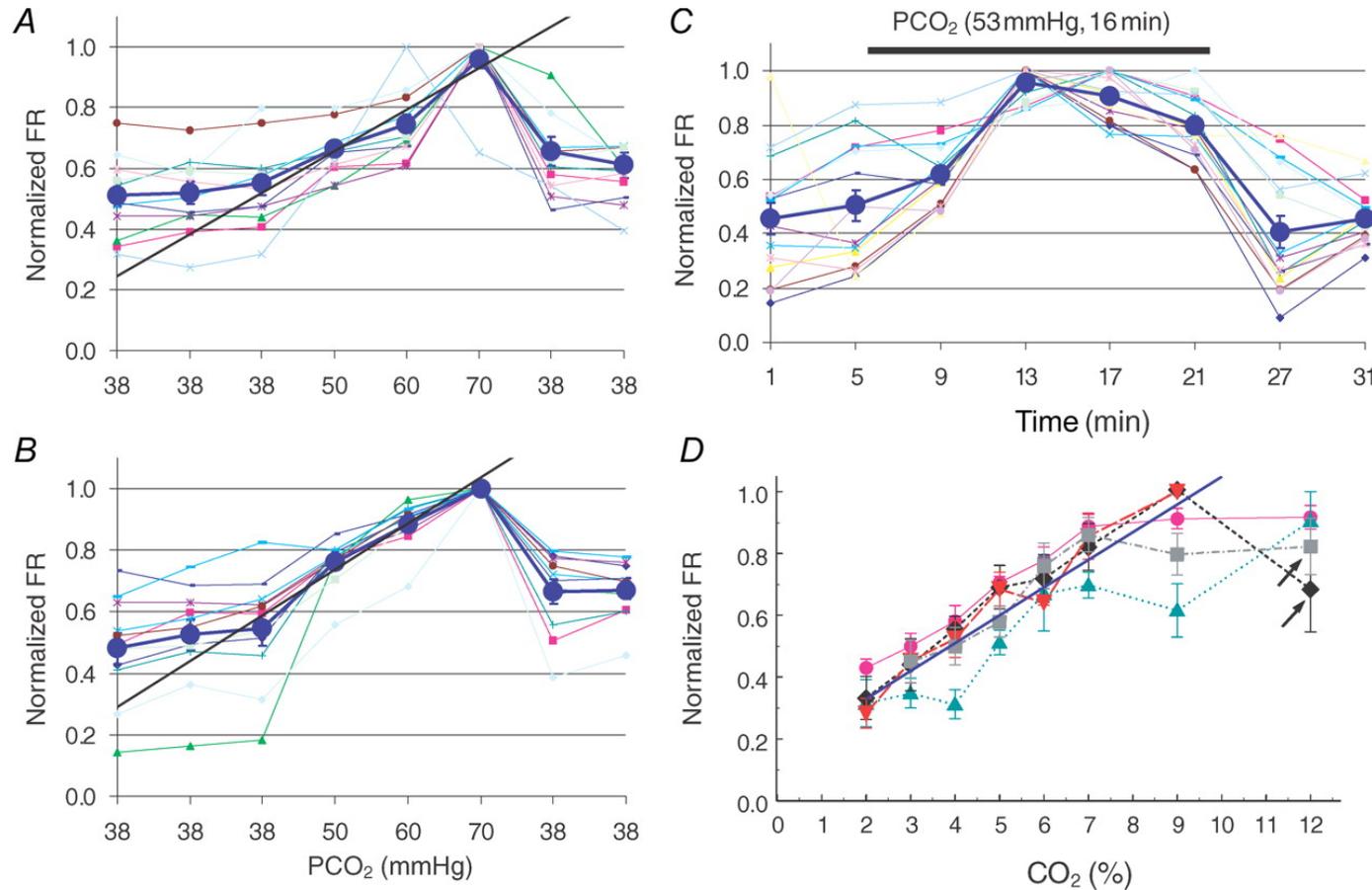
culture de neurones isolés à partir du tronc cérébral (pont et bulbe) d'embryon de rat.

mise en culture pendant 3 semaines

mesures électrophysiologiques de réseaux de neurones.

exposition à des  $PCO_2$  variables.

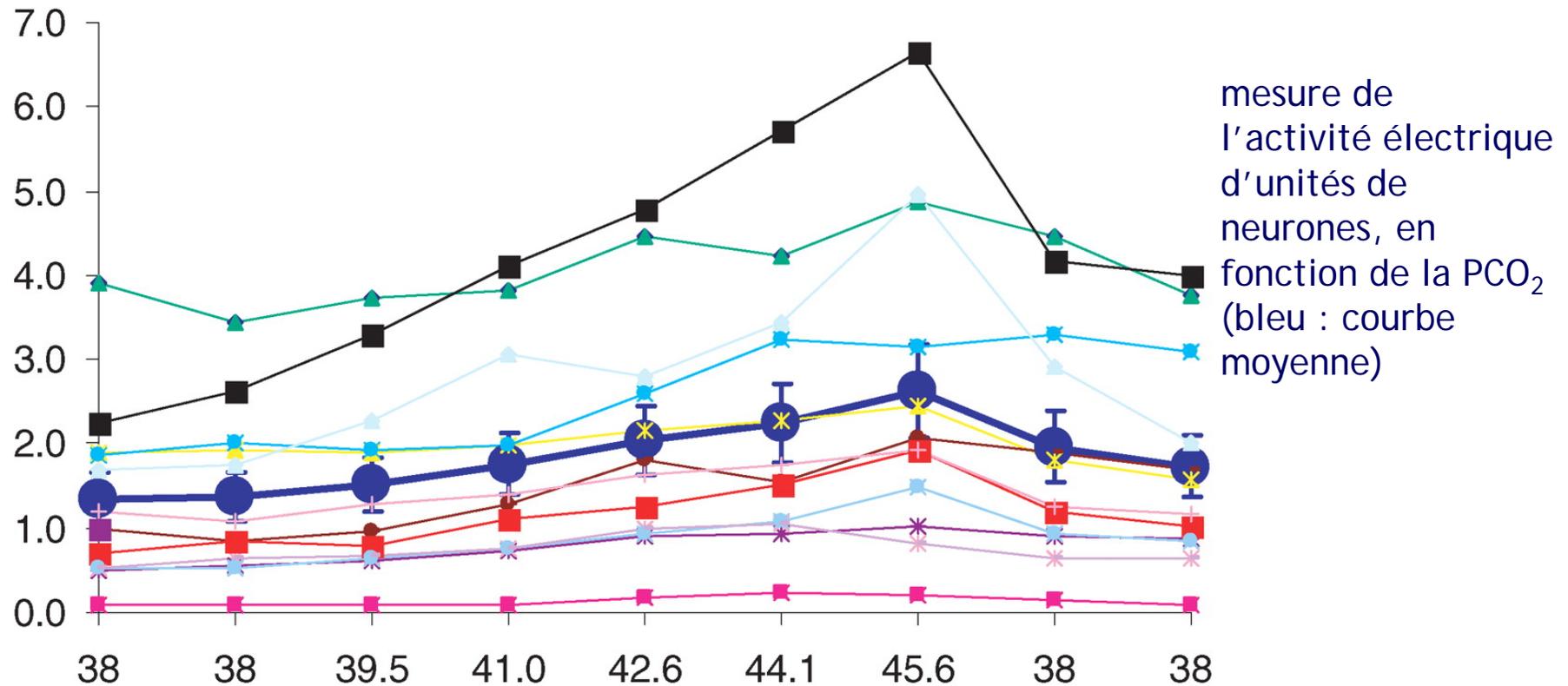
Figure 2. Characterization of CO<sub>2</sub>-stimulated units



mesure de l'activité électrique d'unités de neurones, en fonction de la PCO<sub>2</sub> (bleu : courbe moyenne)

question : qu'est-ce qui permet de conclure que les unités étudiées sont sensibles à la PCO<sub>2</sub> ? Quel est le type de relation entre PCO<sub>2</sub> et activité des neurones? Quelle est le spectre de sensibilité?

Figure 3. Change in firing activity with modest CO<sub>2</sub> changes



question : qu'est-ce qui permet de conclure que les unités étudiées sont hautement sensibles à la PCO<sub>2</sub> ?

Figure 4. Selective suppression of neuronal response to fractional PCO<sub>2</sub>

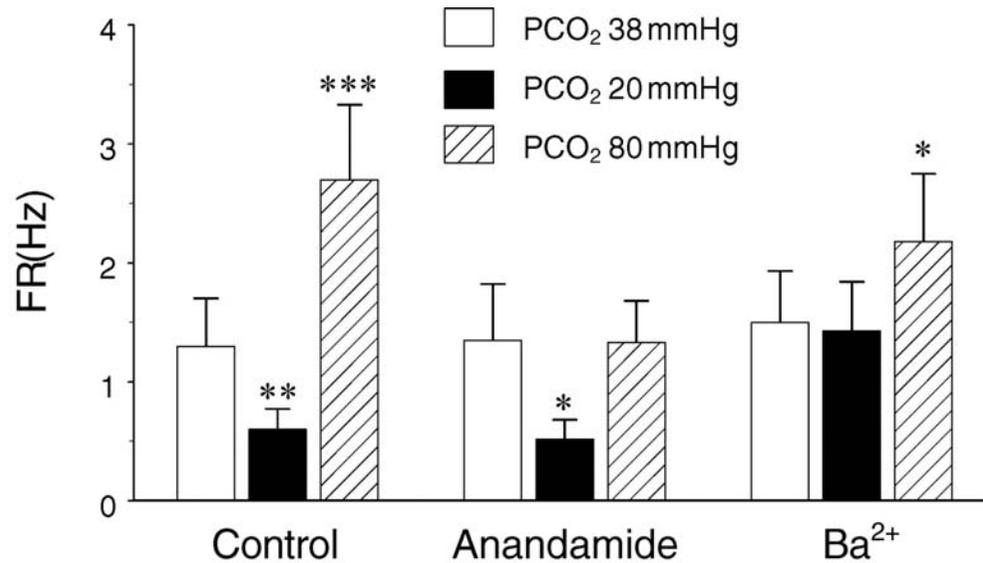
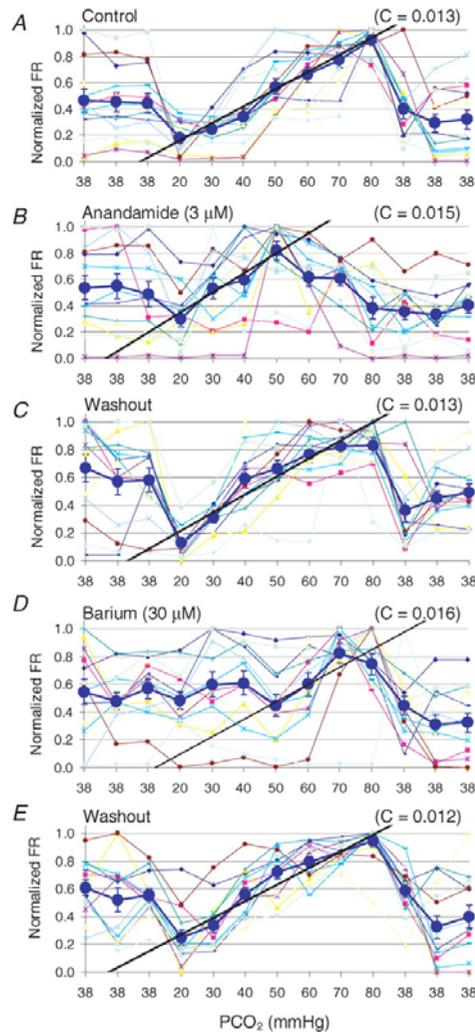


Figure 5. Summary of unit responses in the presence of anandamide and Ba<sup>2+</sup>

anandamide (3 μM) : inhibition des TASK

Ba<sup>2+</sup> (BaCl<sub>2</sub> : 30 μM) : inhibition des Kir

question : quel est la participation des canaux TASK et Kir à la chémosensibilité au CO<sub>2</sub> ?

## objectif

mesure de la sensibilité des canaux Kir et TASK au pH.

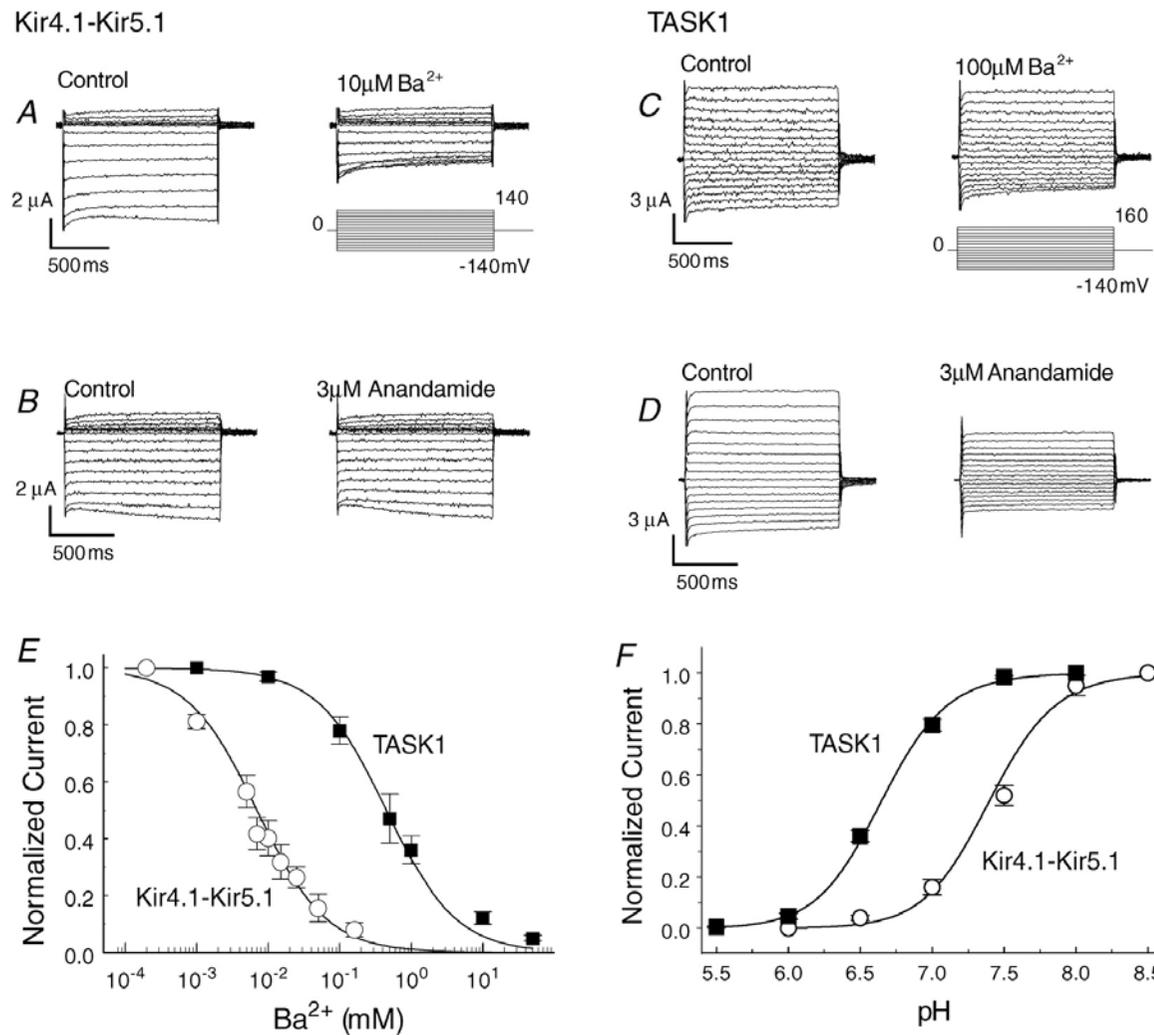
«  $pK_a$  values measured for these  $K^+$  channels in a heterologous expression system. »

## matériel et méthode 2

expression des TASK et de Kir4.1 et Kir5.1 dans des oocytes de Xenope.

électrophysiologie : voltage-clamp sur cellule entière

Figure 6. Differential sensitivities of Kir4.1-Kir5.1 channel and TASK 1 channel to K<sup>+</sup> channel blockers and pH



question : les résultats des mesures sur les oocytes de xenope exprimant TASK et Kir sont-ils en accord avec ceux obtenus précédemment sur les réseaux de neurones ?

## objectif

rôle des connexions neuronales dans la chémosensibilité au CO<sub>2</sub>

## hypothèse :

rôle des récepteurs :

sérotoninergiques

glutamatergiques AMPA/kainate

aux tachykinines : NK1

purinergiques: P2X

## matériel et méthode

effet des inhibiteurs :

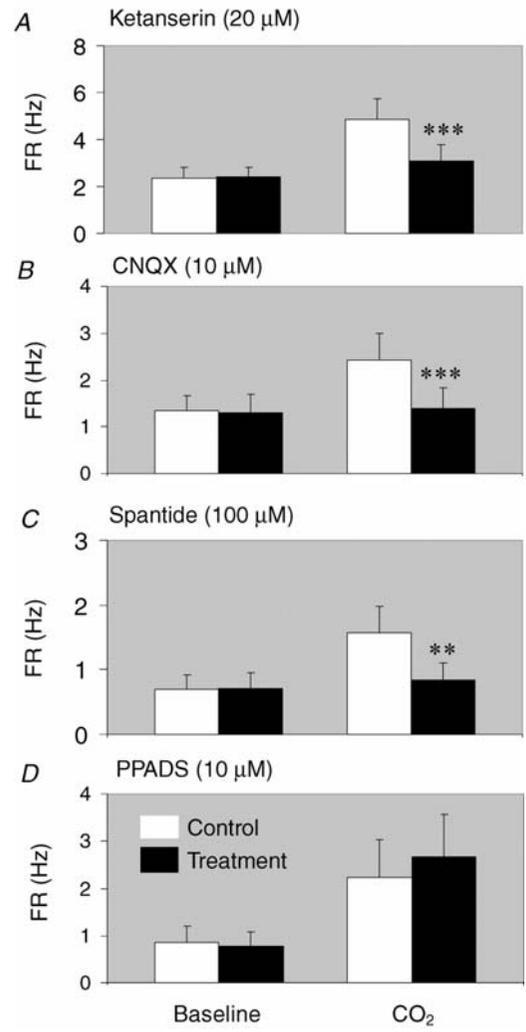
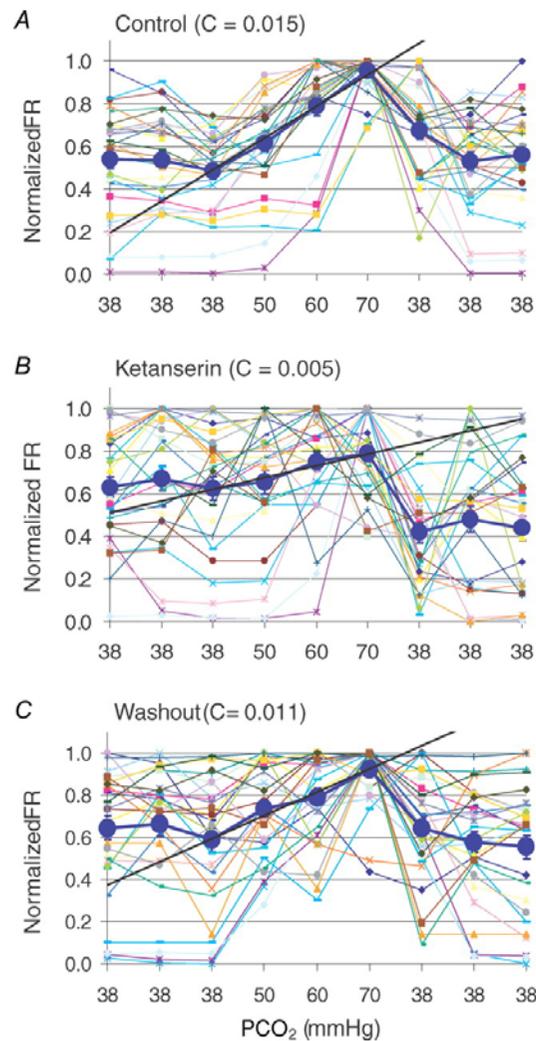
kétansérine : inhibiteur des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>

CNQX : inhibiteur des récepteurs non-NMDA

spantine : inhibiteur des récepteurs NK1

PPADS : inhibiteur des récepteurs P2X

Figure 7. Changes in neuronal CO<sub>2</sub> sensitivity before, during and after ketanserin (20 {micro}M) exposure in two MEA dishes



question : quelle est la participation des différences connexions synaptiques à la chémosensibilité au CO<sub>2</sub>?

Figure 8. Effects of synaptic blockade on neuronal CO<sub>2</sub> sensitivity

## conclusion

«These results therefore strongly suggest that the physiological  $PCO_2$  range appears to be covered by multiple sensing molecules, and that the high sensitivity may be achieved by cellular mechanisms via synaptic amplification in cultured brainstem neurons.»

question : pensez-vous que les résultats expérimentaux justifient la conclusion des auteurs ?