

# *La réactivité des voies aériennes*

Etienne Roux

*Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie INSERM U 1034  
UFR des Sciences de la Vie Université Bordeaux Segalen*

*contact: [etienne.roux@u-bordeaux2.fr](mailto:etienne.roux@u-bordeaux2.fr)*

système respiratoire → réponse au problème de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub>

↪ assurer les échanges gazeux (O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>) entre le milieu extérieur et l'animal

→ *interface milieu-animal : barrière alvéolo-capillaire*

↪ assurer le renouvellement du milieu au niveau de la surface d'échange

→ *pompe : ventilation ; tuyauterie : voies aériennes*

↪ assurer le transport des gaz dans l'organisme

assurer la libération et la captation d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>

→ *circulation sanguine, pigments*

↪ faire du bon travail

→ *ajuster les échanges en fonction des besoins : régulation*

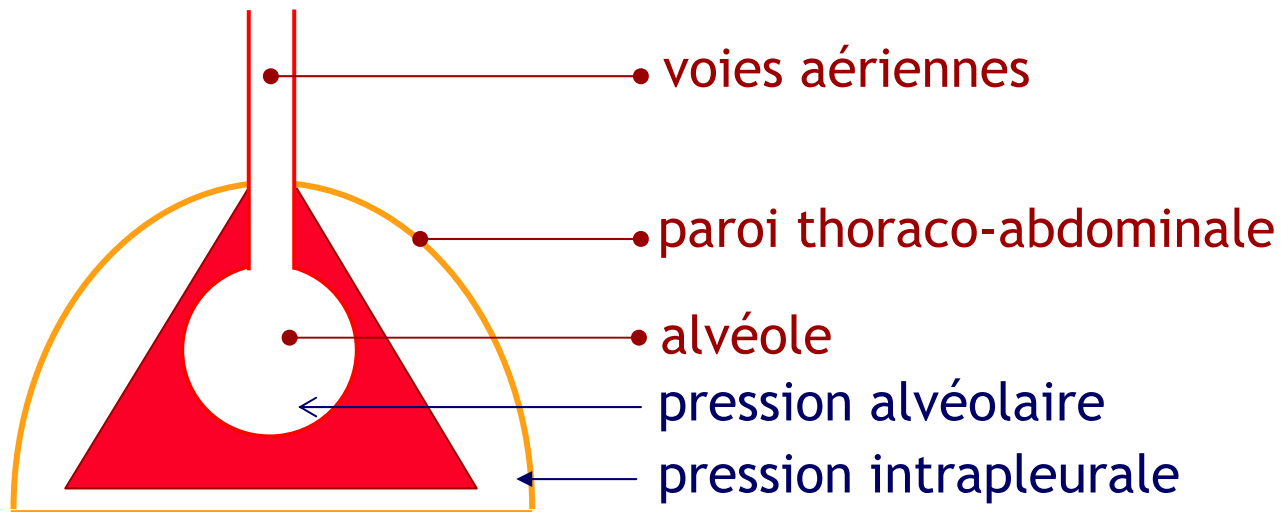
→ *optimiser les coûts*

# rappel de physiologie respiratoire la mécanique ventilatoire

---

## fonctionnement de la pompe

structure mécanique ventilatoire : structure qui, par ses propriétés et son fonctionnement, assure la ventilation

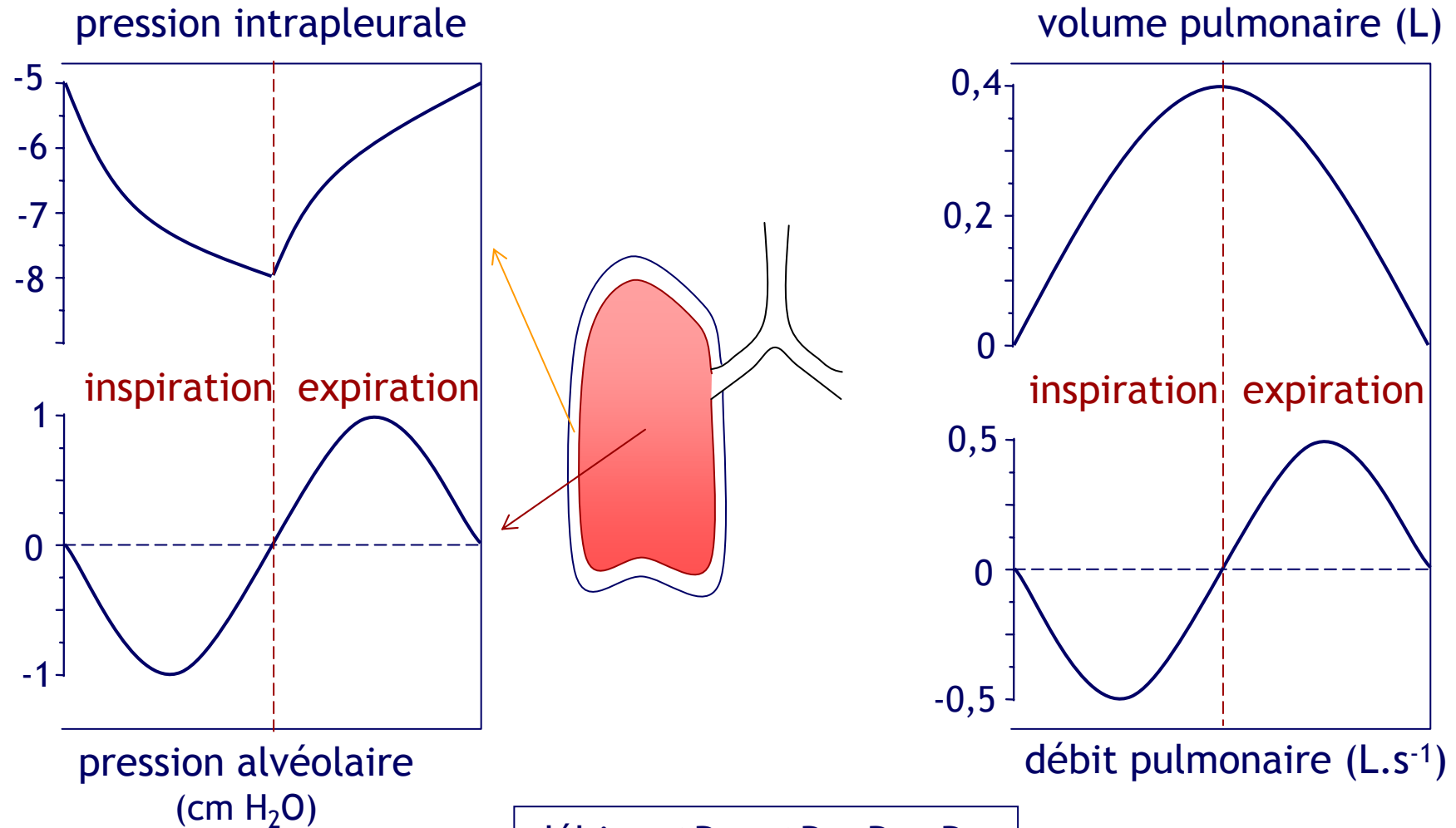


→ ensemble actif : muscles ventilatoires

→ ensemble passif : voies aériennes, poumon, paroi thoraco-abdominale

# rappel de physiologie respiratoire la mécanique ventilatoire

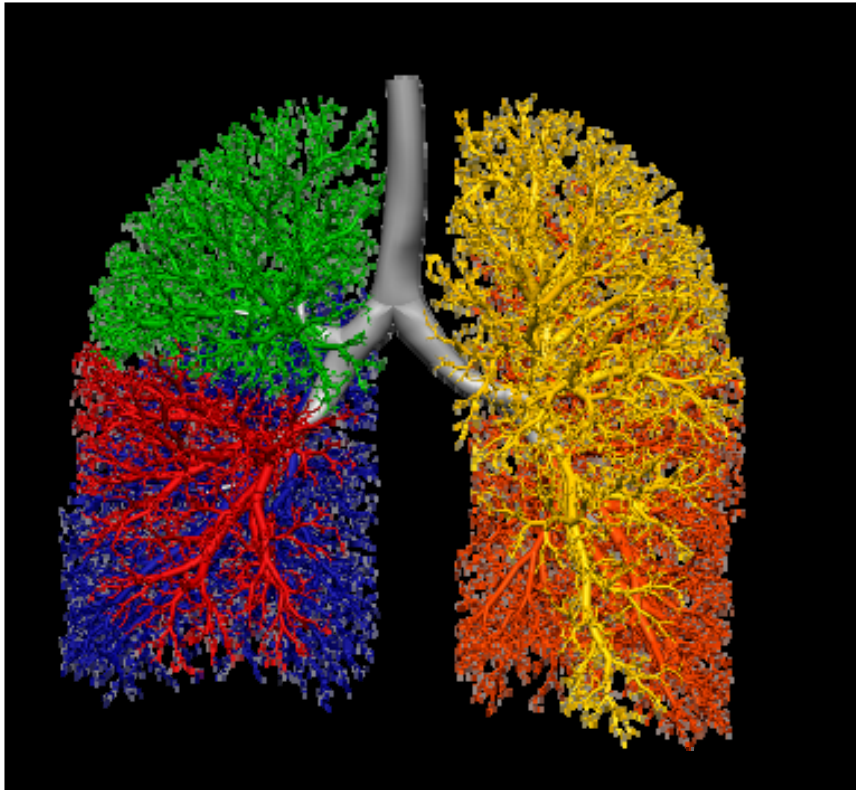
pression, volume et débit



$$\text{débit} = \frac{\Delta P}{R} \quad \Delta P = P_{\text{Alv}} - P_{\text{ext}}$$

# l'appareil respiratoire

## l'arbre bronchique



# les voies aériennes

## *structure générale*

### zone de conduction

voies aériennes centrales :  
bronches souches,  
bronches lobaires,  
bronches segmentaires,  
bronches sous-segmentaires,  
petites bronches (G10 :  $\cong 1000$ )

voies aériennes périphériques :  
bronchioles,  
bronchioles terminales,

bronchioles respiratoires,

canaux alvéolaires

alvéoles

échanges gazeux

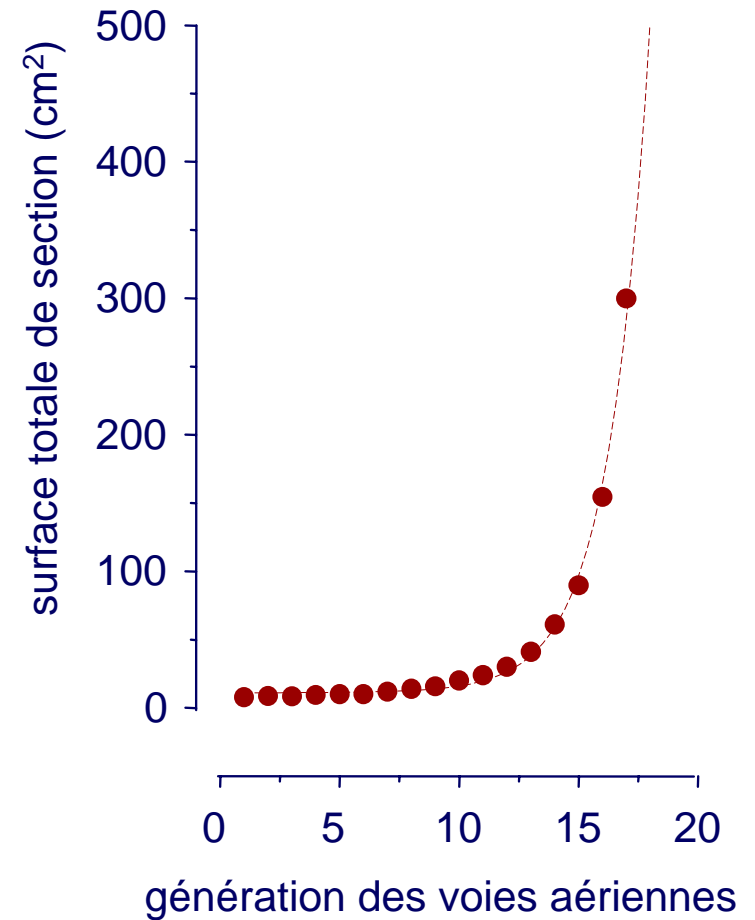
# l'appareil respiratoire

## l'arbre bronchique

zone de conduction	trachée	0
	bronches extrapulmonaires	1
	bronches intrapulmonaires	2
		3
	bronches	4 ...
	bronchioles	...
	bronchioles terminales	16
zone de transition et d'échange respiratoire		17
	bronchioles respiratoires	18
		19
		20
	canaux alvéolaires	21
		22
	sacs alvéolaires	23

# les voies aériennes

## structure générale



# rappel de physiologie respiratoire

# les voies aériennes

## l'arbre bronchique

## débit et résistance

### résistance des voies aériennes

$$\text{débit} = \frac{\Delta P}{R} \quad \Delta P = P_{\text{Alv}} - P_{\text{ext}}$$

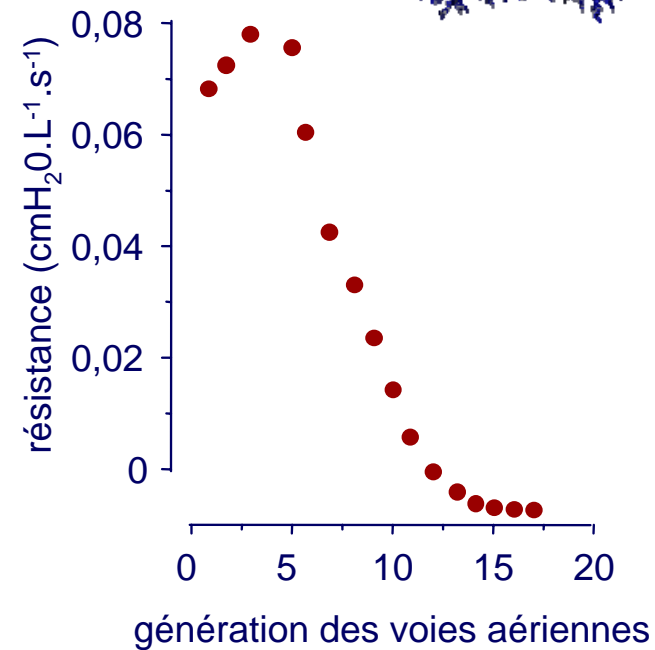
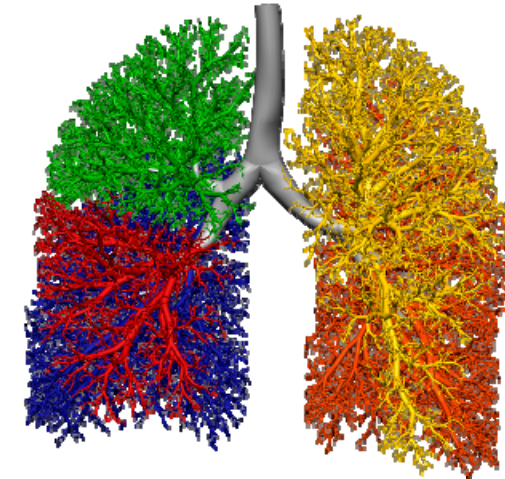
### cause des résistances :

- Diamètre de débit
- Types d'écoulement :  
laminaire ou turbulent

### sièges des résistances

$$R = \frac{8\eta L}{r^4} \quad (\text{flux laminaire})$$

$\eta$  : viscosité  
 $L$  : longueur  
 $r$  : rayon



## résistance et réactivité

- ◆ résistance

  - mécanismes passifs

    - structure des voies aériennes

  - mécanismes actifs physiologiques

    - modulation du diamètre des voies aériennes

- ◆ réactivité des voies aériennes:

  - mécanisme physiologique: propriété des voies aériennes des sujets sains à développer une obstruction bronchique modérée en réponse à une stimulation non spécifique (physique, pharmacologique, etc.)

    - diminution du diamètre

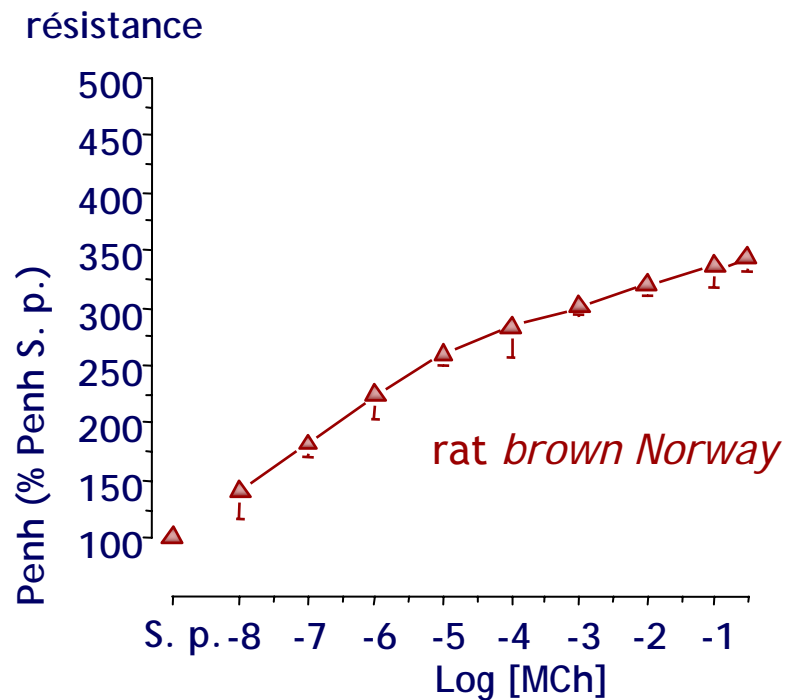
      - augmentation des résistances

      - diminution du débit ventilatoire



réactivité bronchique (propriété physiologique)

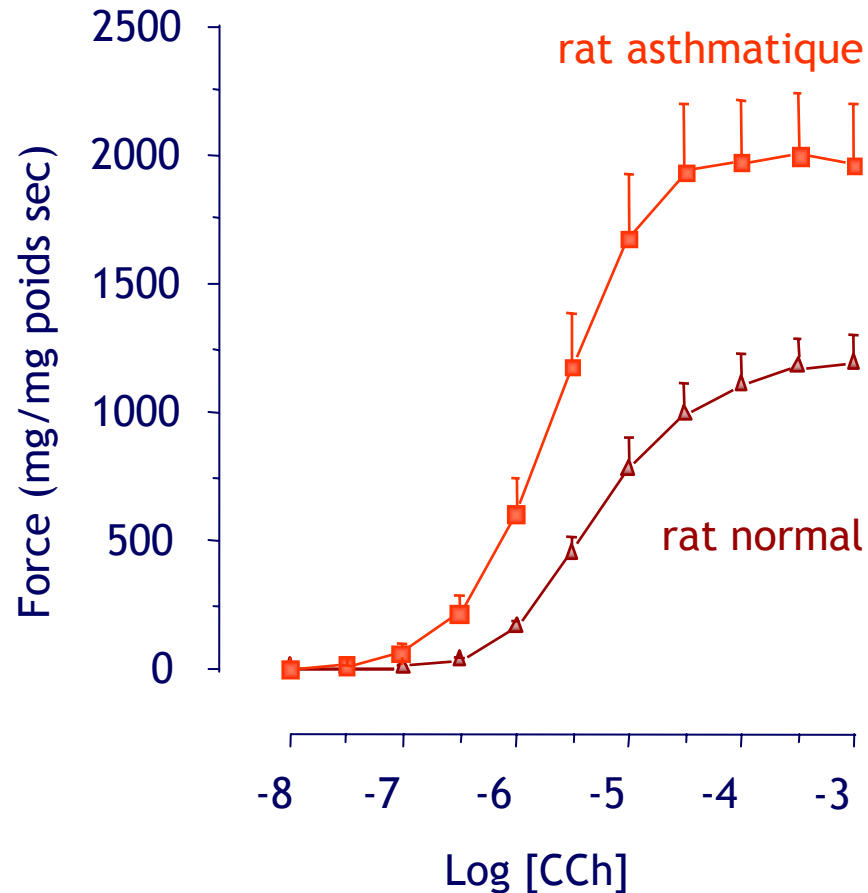
augmentation modérée des résistances des voies aériennes en réponse à un stimulus non spécifique (physique, pharmacologique) par une diminution modérée du diamètre des voies aériennes



signification physiologique ?  
protection des voies aériennes ?  
modulation locale du  $V_A/Q$  ?  
rôle dans la morphogénèse pulmonaire ?  
vestige phylogénétique ?

# réactivité des voies aériennes

# hyperréactivité



pathologie : hyperréactivité

*ex:*

asthme

pollution atmosphérique

bronchopathie obstructive chronique (BPCO)

conséquence sur la ventilation:  
augmentation pathologique de la contraction des voies aériennes →  
diminution l'efficacité de la ventilation

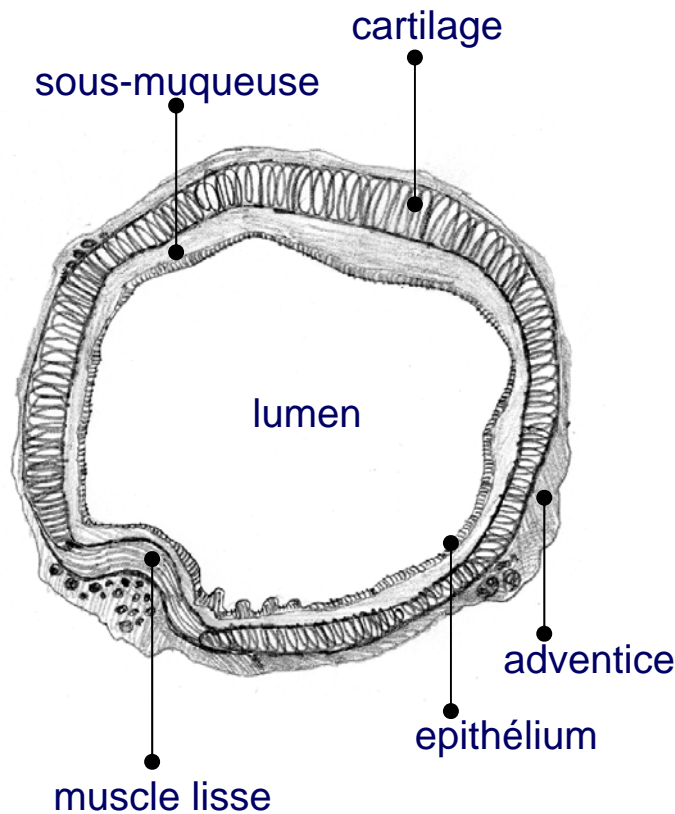
→ détresse respiratoire

mesure de la contraction isométrique de bronche intrapulmonaire de rat *brown Norway*

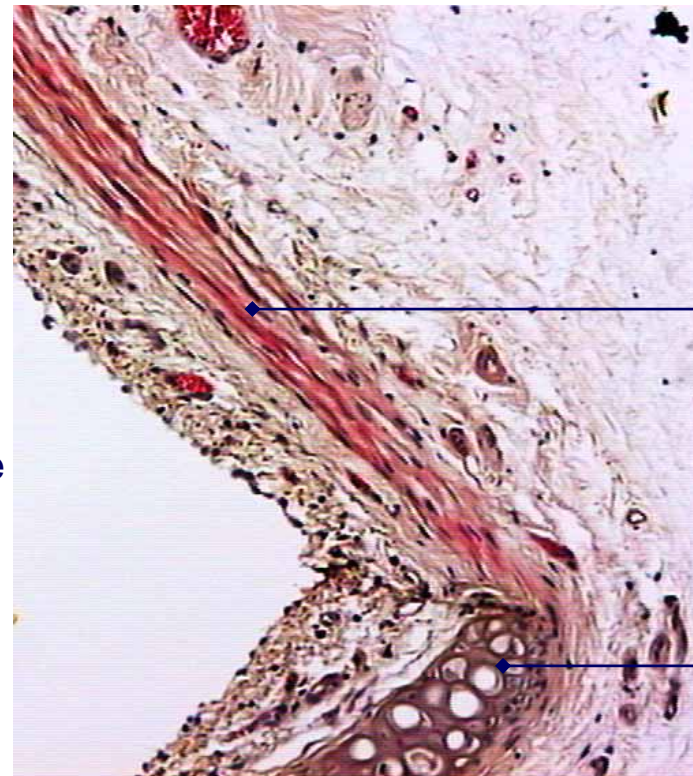
# réactivité des voies aériennes

# structure et histologie

## trachée, bronches extrapulmonaires



armature cartilagineuse en fer à cheval fermée par une membrane musculaire



coupe de trachée de rat *brown Norway*

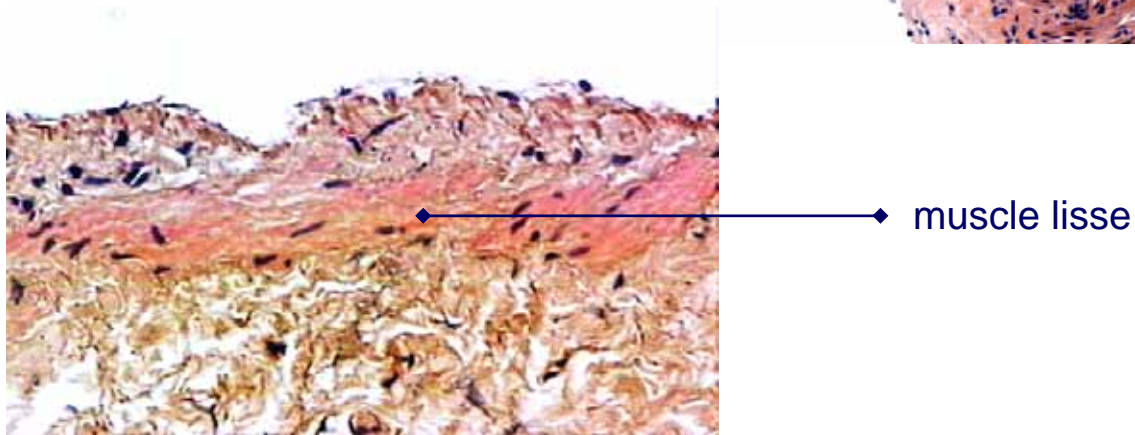
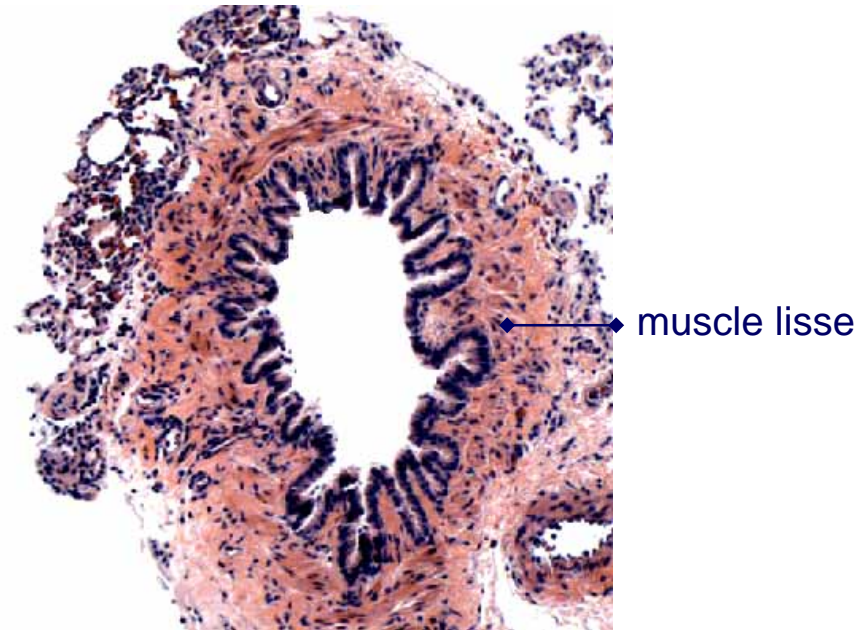
# réactivité des voies aériennes

# structure et histologie

## bronches intrapulmonaires

grosses bronches: cartilage irrégulier et couche musculaire importante

bronches périphériques: cartilage absent, couche musculaire présente





## conséquences mécaniques

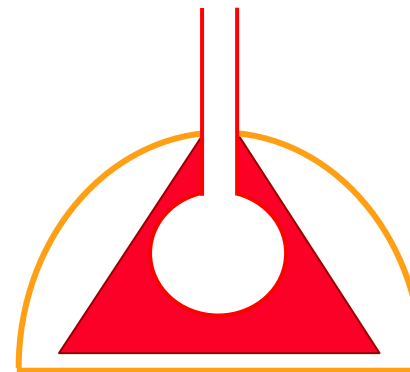
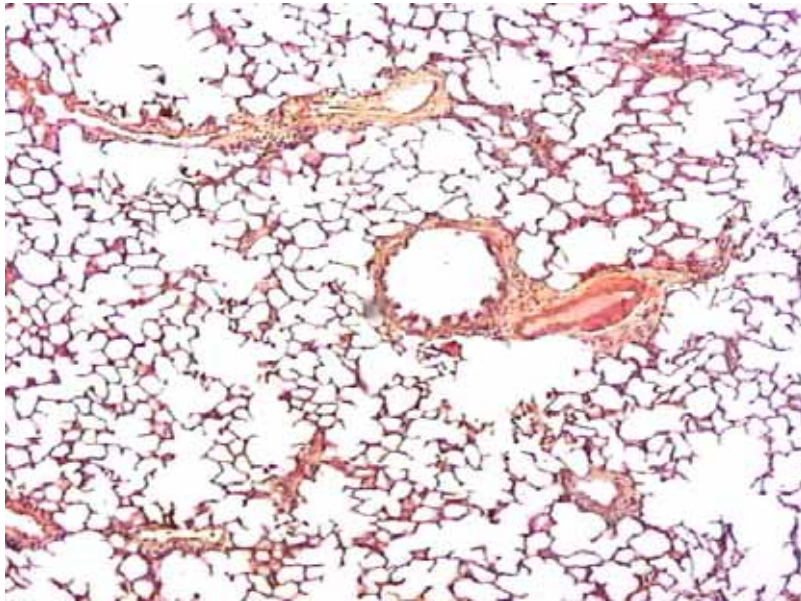
variation du diamètre:

élément actif : muscle lisse

éléments passifs:

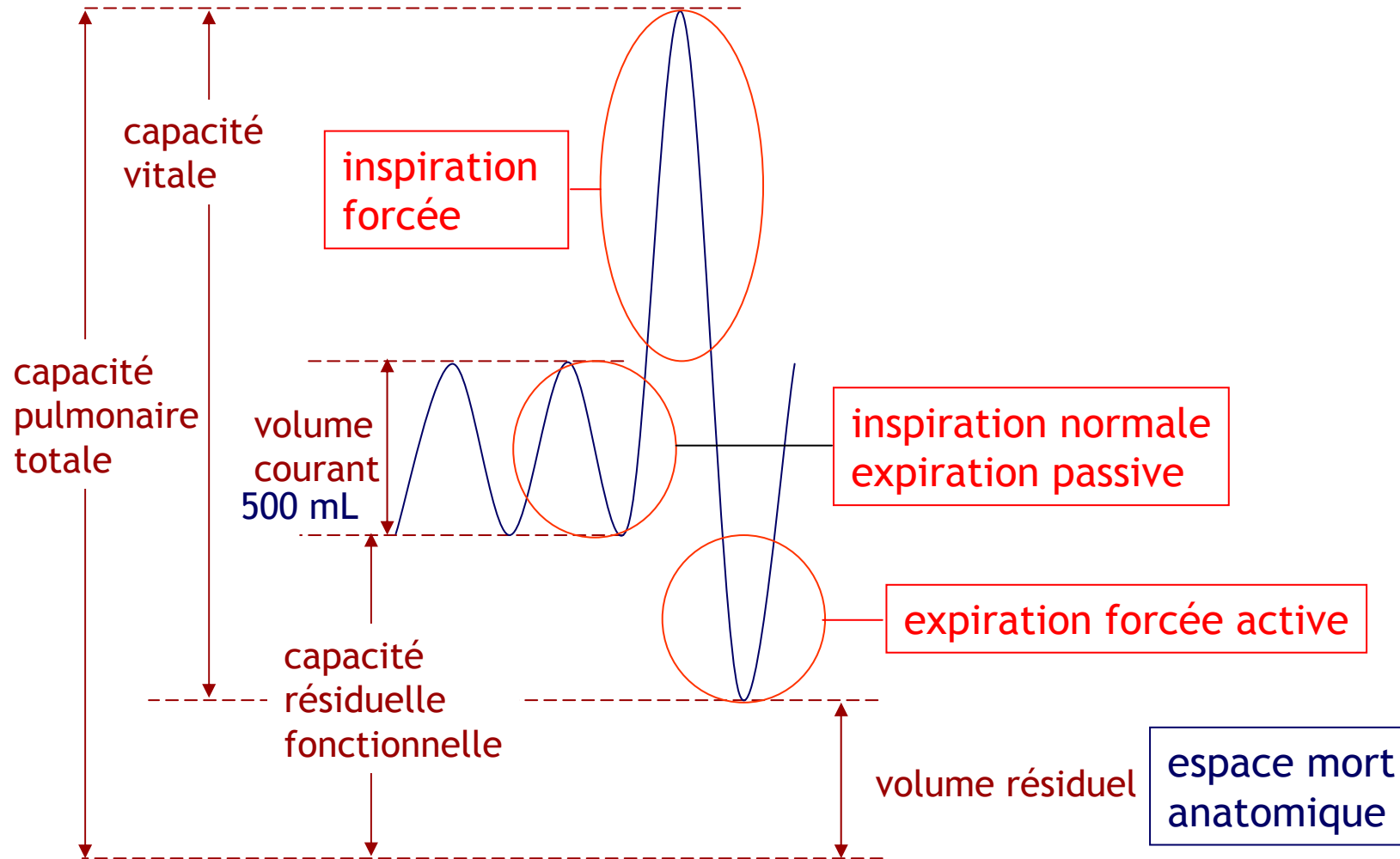
paroi bronchique (cartilage, épithélium, muscle lisse, adventice)

parenchyme pulmonaire (étirement à l'inspiration)



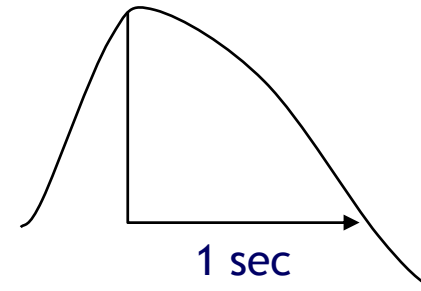
→ les résistances sont plus importantes à l'expiration

## les volumes et débits ventilatoires



## estimation par spirométrie

VEMS : volume expiratoire maximale en 1 seconde  
inspiration forcée puis expiration forcée  
mesure du volume expiré  
rapport de Tiffeneau :  $VEMS/CV$



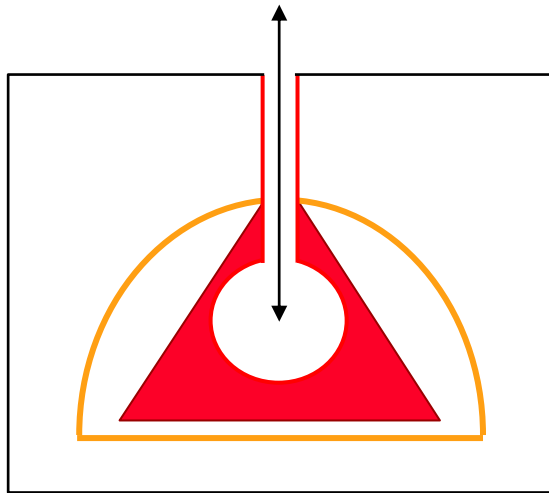
débit de pointe:  
débit expiratoire maximal lors d'une expiration forcée

## mesure par pléthysmographie

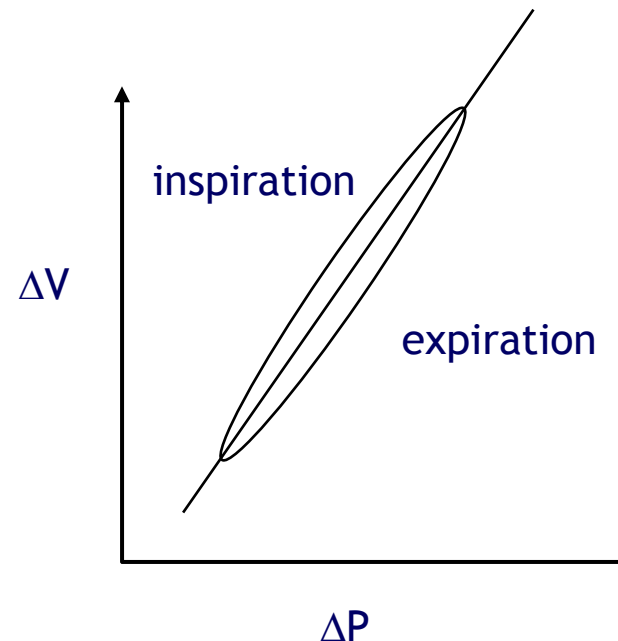
### pléthysmographie

individu dans une chambre à volume constant

mesure du volume inspiré-expiré ( $\Delta V$ )



mesure des variations de pression dans le pléthysmographe ( $\Delta P$ )

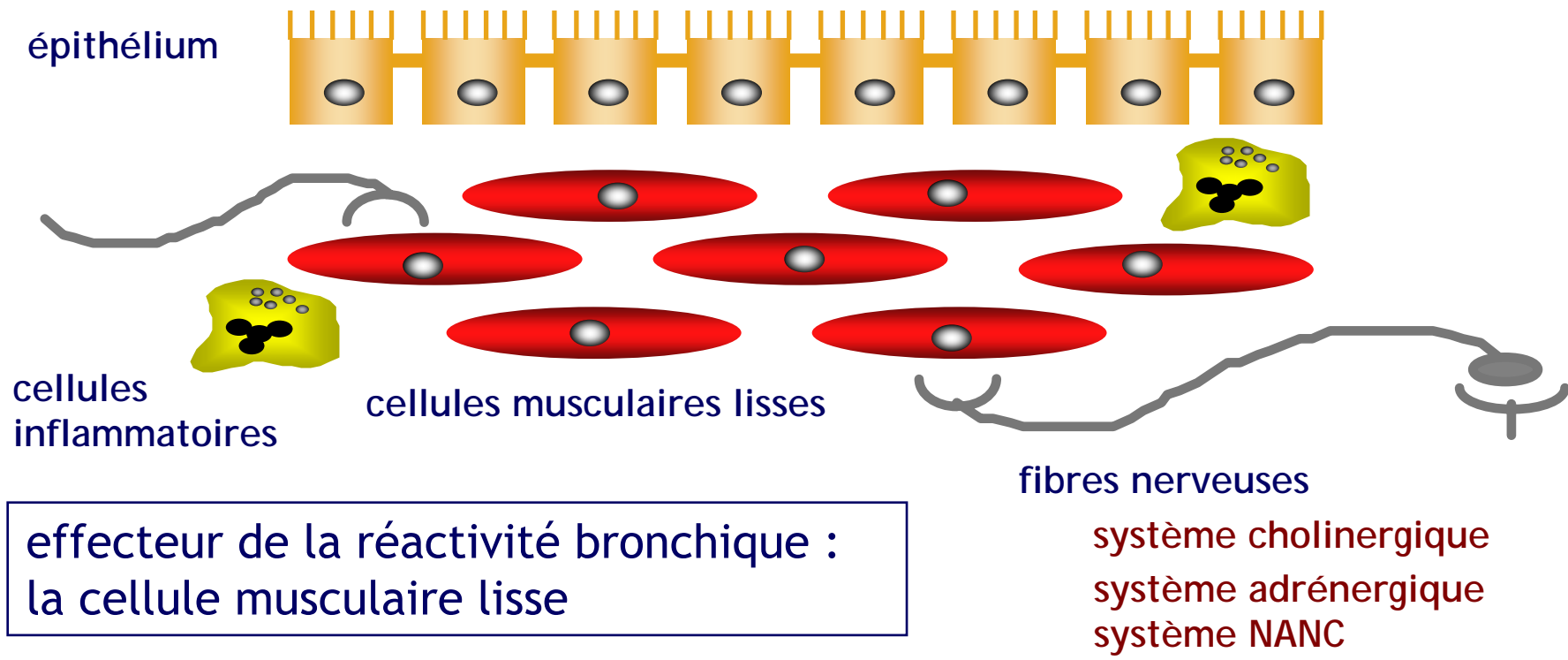
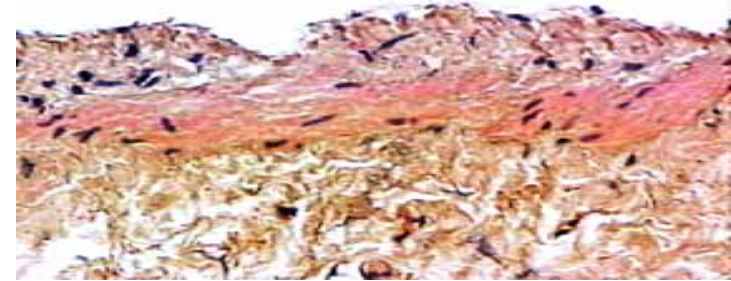


pente de la relation pression-  
volume inversement  
proportionnelle à la résistance

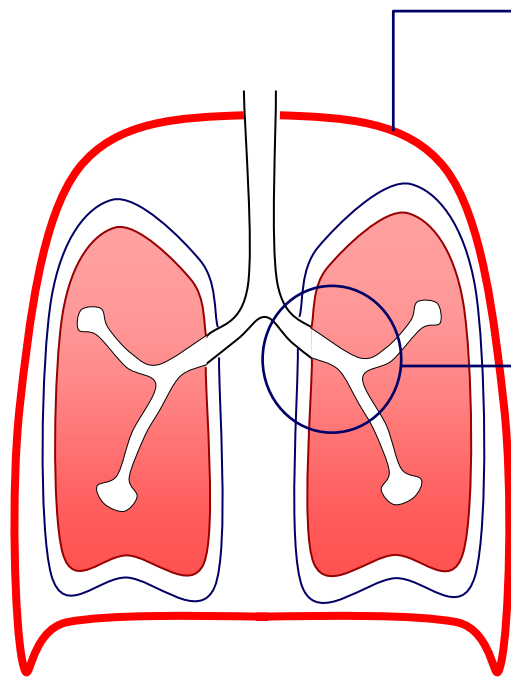


# contrôle de la réactivité

# cellules de la paroi bronchique



contrôle : S. N . autonome, médiateurs endocrines, paracrines, autocrines



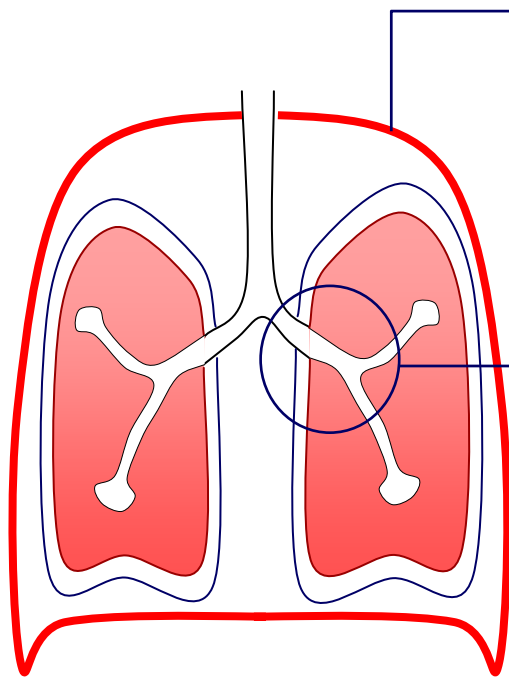
ventilation  
*variation de volume de la cavité thoracique*  
amplitude  
fréquence

réactivité bronchique  
*variation de diamètre des voies aériennes*  
résistance

interface avec d'autres systèmes  
pH  
déglutition  
phonation  
locomotion

rapport ventilation-perfusion  
général  
local  
*réactivité vasculaire*





ventilation  
*variation de volume de la cavité thoracique*  
amplitude  
fréquence

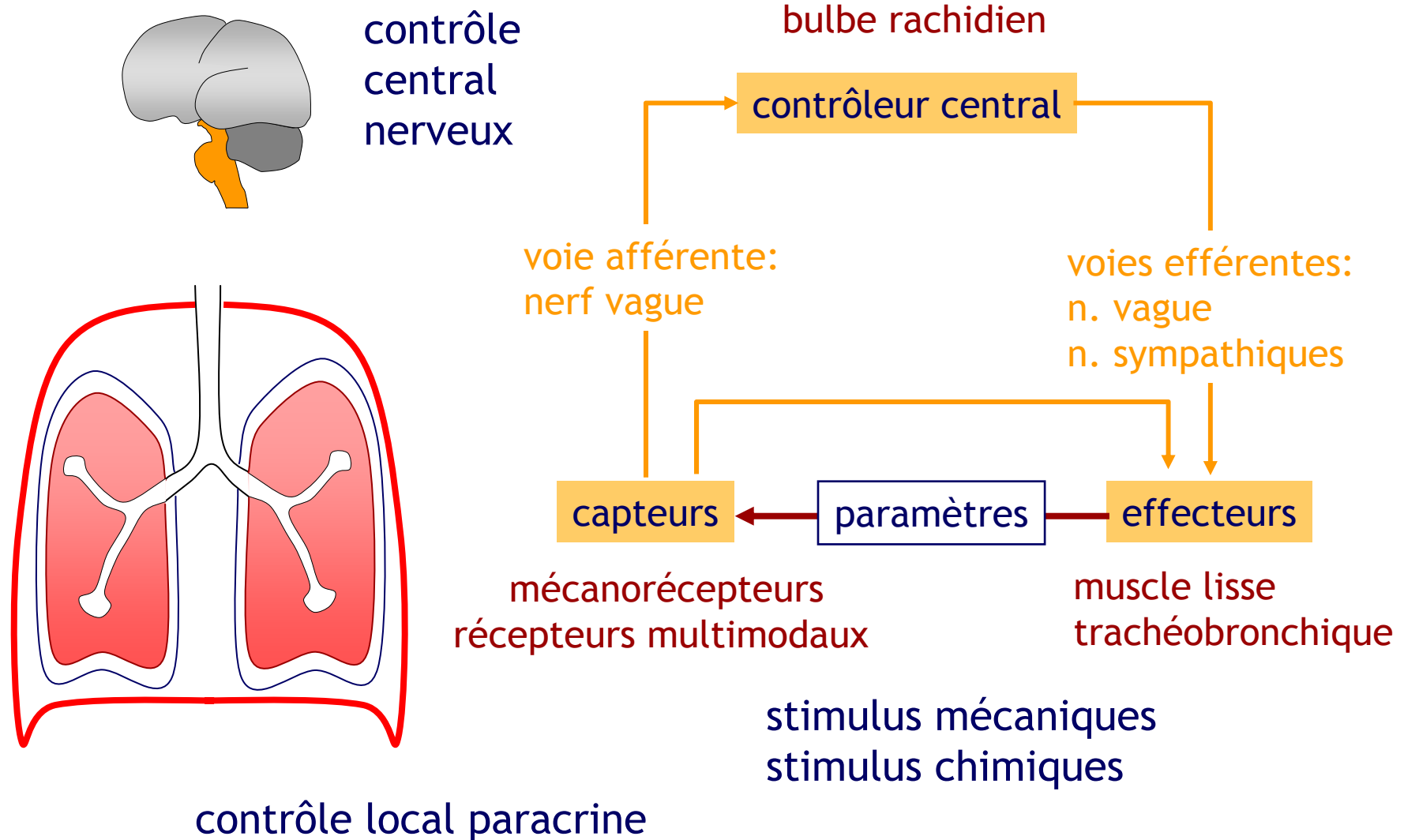
réactivité bronchique  
*variation de diamètre des voies aériennes*  
résistance

interface avec d'autres systèmes  
pH  
déglutition  
phonation  
locomotion

rapport ventilation-perfusion  
général  
local  
*réactivité vasculaire*

# contrôle de la réactivité

# boucles de contrôle



## voies efférentes et afférentes: schéma général

### voies efférentes

- ◆ voie cholinergique  
bronchoconstriction
- ◆ voie adrénergique  
bronchorelaxation
- ◆ voie non adrénergique non cholinergique (NANC)  
NANC excitateur : bronchoconstriction  
NANC inhibiteur : bronchorelaxation

### voies afférentes sensibles

pas de structure histologique spécifique. Fibres sensibles disséminées dans la paroi des voies aériennes

- ◆ mécanorécepteurs  
muscle lisse bronchique
- ◆ récepteurs polymodaux  
épithélium

---

## récepteurs

*mécanorécepteurs musculaires*

- ◆ localisation

muscle lisse bronchique

- ◆ sensibilité

étirement des voies aériennes et distension pulmonaire

↑tensiorécepteurs à activation lente

- ◆ afférences et effets

afférence : nerf vague → tronc cérébral

effets sur la réactivité des voies aériennes:

inhibition de la contraction (inhibition de la voie cholinergique)

- ◆ localisation

épithélium bronchique et alvéolaire  
(du larynx aux alvéoles)

- ◆ sensibilité

fibres B: sensibles à l'irritation mécanique ou chimique  
fibres C: sensibles à la température; la  $PCO_2$

- ◆ afférences et effets

afférence : nerf vague → tronc cérébral  
bronchoconstriction

## système cholinergique

système parasympathique; nerf vague

- ◆ fibres pré-ganglionnaires

ganglions parasympathiques : surtout voies aériennes extrapulmonaires  
quelques ganglions de faible taille (1 à 3 neurones) aux bifurcations des bronches intrapulmonaires

- ◆ ganglions : lieux d'intégration:

- tonus des voies aériennes (y compris tonus basal)
- épithélium et glandes sous-muqueuses
- vascularisation pulmonaire

- ◆ fibres post-ganglionnaires : innervation du muscle lisse bronchique  
densité maximale chez l'homme : 4<sup>e</sup> à 7<sup>e</sup> générations



# contrôle de la réactivité

# voies nerveuses

## système cholinergique

neuromédiateur : acétylcholine

◆ libération pré-ganglionnaire

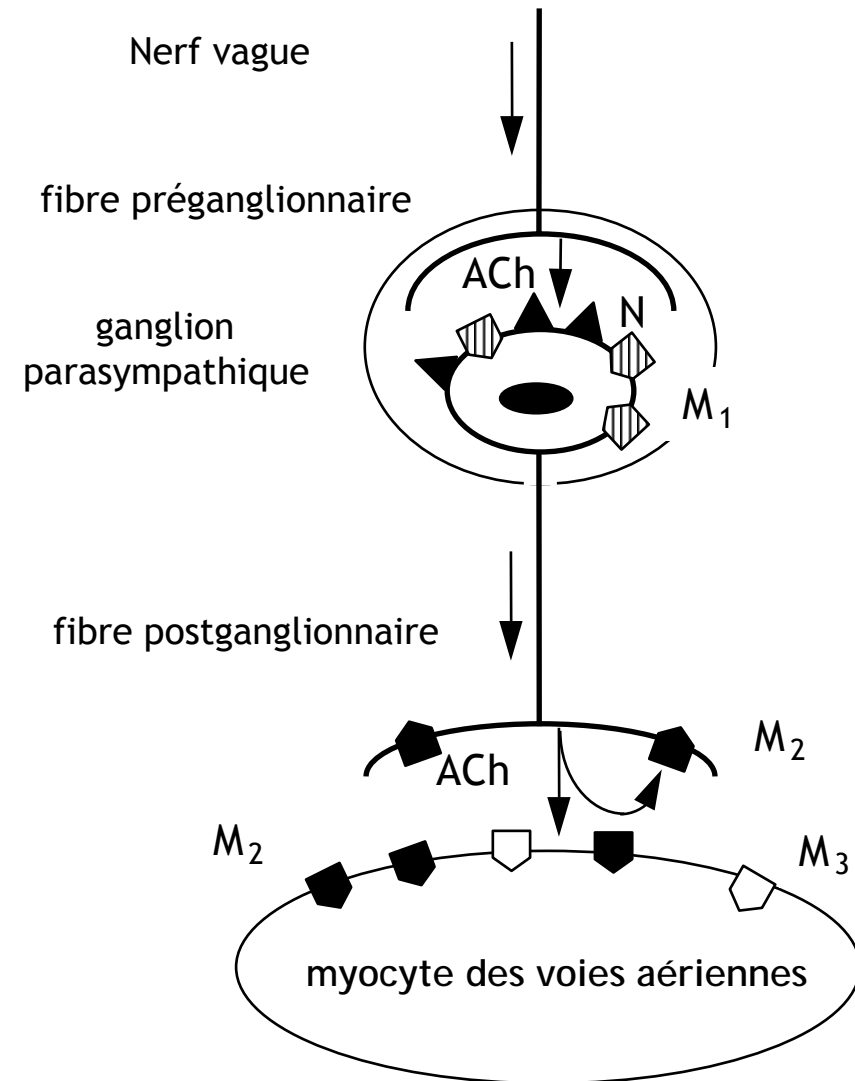
→ récepteurs nicotiques  
conduction nerveuse

→ récepteurs muscariniques  
rétrocontrôle

◆ libération post-ganglionnaire  
(jonction neuromusculaire)

→ récepteurs muscariniques  
post-jonctionnels : contraction

pré-jonctionnels : rétrocontrôle



# contrôle de la réactivité

# voies nerveuses

## système adrénergique

système sympathique; nerf vague

◆ fibres pré-ganglionnaires

◆ ganglions :

ganglions sympathiques cervicaux et paravertébraux thoraciques

◆ fibres post-ganglionnaires :

épithélium et glandes sous-muqueuses

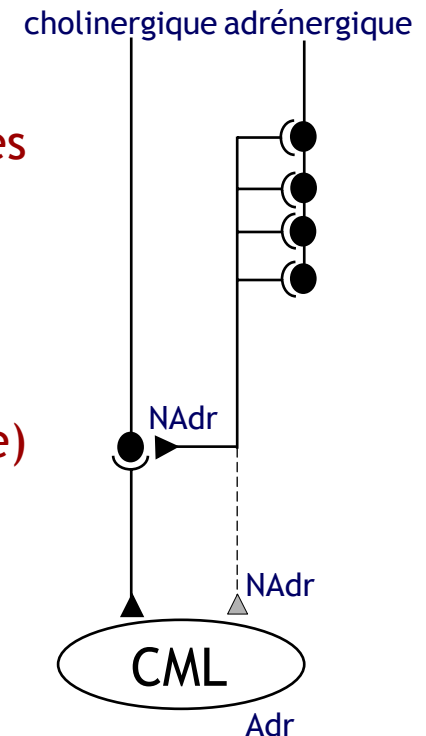
vascularisation pulmonaire

muscle lisse des des voies aériennes centrales (trachée)

ganglions parasympathiques

innervation adrénergique du muscle lisse des VA faible ou nulle

hormone: adrénaline (corticosurrénales)



## système non adrénérgique non cholinérgique

système NANC : composant du système nerveux autonome

agonistes : ni ACh ni noradrénaline (surtout peptides):

neuropeptide Y

substance P

calcitonin gene related peptide (CGRP)

neurokinines A, B, P,  $\gamma$

neuropeptide Y

vasoactive intestinal peptide (VIP)

peptide histidine isoleucine (PHI)

ATP

libération : fibres efférentes cholinérgique (adrénérgique)  
fibres afférentes sensibles (libération antidromique)

effet : NANC excitateur → contraction  
NANC inhibiteur → relaxation

## contrôle de la réactivité

## voies nerveuses

---

système non adrénérgique non cholinérgique

*excitateur*

### principaux médiateurs

fibres C amyéliniques (fibres afférentes)

neuropeptide Y

substance P

CGRP

NKA, NKB, NKP, NK $\gamma$

neuropeptide Y

fibres efférentes parasympathiques (colibération avec ACh)

ATP (effet contractant)

## contrôle de la réactivité

## voies nerveuses

---

système non adrénérgique non cholinérgique

*inhibiteur*

principaux médiateurs

vasoactive intestinal peptide (VIP)  
peptide histidine isoleucine (PHI)  
peptide histidine méthionine (PHM)  
ATP (effet relaxant)  
NO?

libération

fibres efférentes parasympathiques

colibération avec ACh (ACh/VIP) (ACh/ATP)  
fibres post-ganglionnaires spécifiques (VIP)

fibres efférentes adrénérgiques?

colocalisation avec NAdr (NAdr/VIP)

fibres C afférentes? (SP/VIP)

## cellules

cellules inflammatoires: mastocytes, éosinophiles

cellules épithéliales

CML

## agonistes

histamine (effet direct/indirect)

sérotonine (effet direct/indirect)

métabolites de l'acide arachidonique

prostaglandines (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)

leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>)

agonistes purinergiques

EP, ADP, UTP

endothéline

*contrôle neurohormonal : neurotransmetteurs et hormone*

◆ cholinergique

nerf vague : acétylcholine

◆ adrénérgique

nerfs sympathiques thoraciques:  
noradrénaline

médullosurrénale : adrénaline

◆ Non adrénérgique non cholinergique (NANC)

*excitateur : fibres C amyéliniques*

SP

NK

*inhibiteur : nerf vague*

VIP

ATP (excitateur/inhibiteur)

*Médiateurs paracrines*

éicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines)

histamine

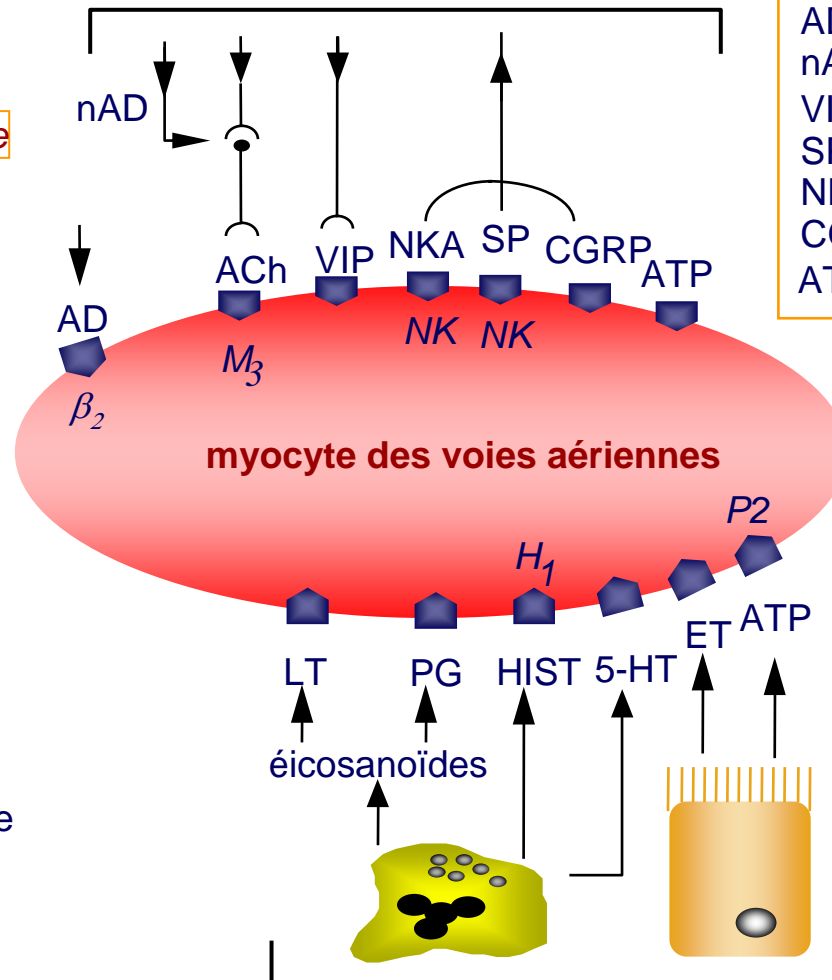
sérotonine (5-HT)

endothéline

purinergiques (ATP, UTP, ADP, AMP, ADO)

## Neurotransmetteurs

médullosurrénale



ACh : acétylcholine  
 AD : adrénaline  
 nAD : noradrénaline  
 VIP : peptide intestinal vasoactif  
 SP : substance P  
 NKA : neurokinine A  
 CGRP : calcitonine gene related peptide  
 ATP : purinergique

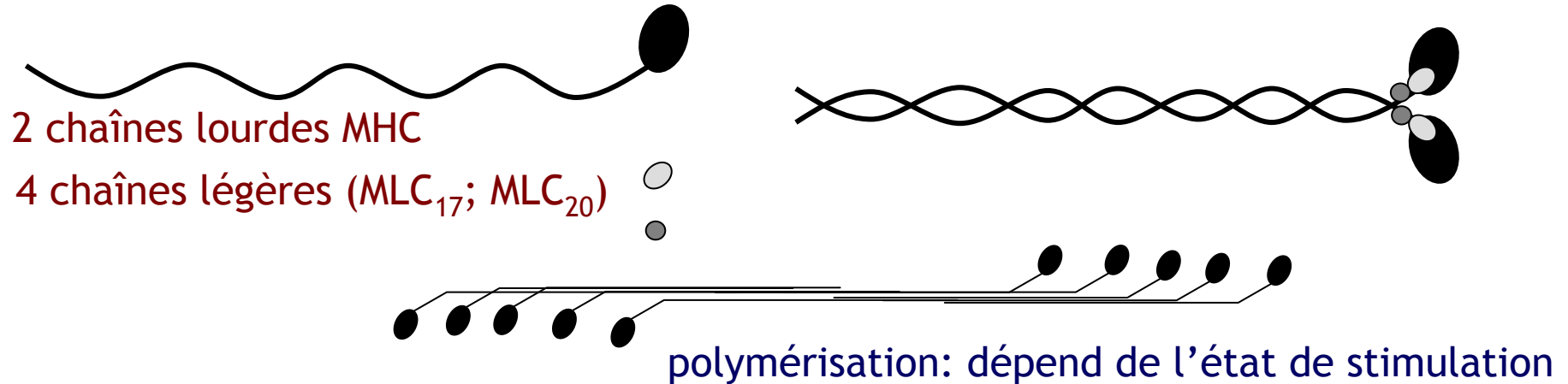
ATP : purinergique  
 LT : leucotriène  
 PG : prostaglandine  
 HIST : histamine  
 5-HT : sérotonine  
 ET : endothéline  
 EpDRF : facteur relaxant dérivé de l'épithélium

Médiateurs paracrines



## myofilaments

### ◆ filament épais



### ◆ filament fin

actine

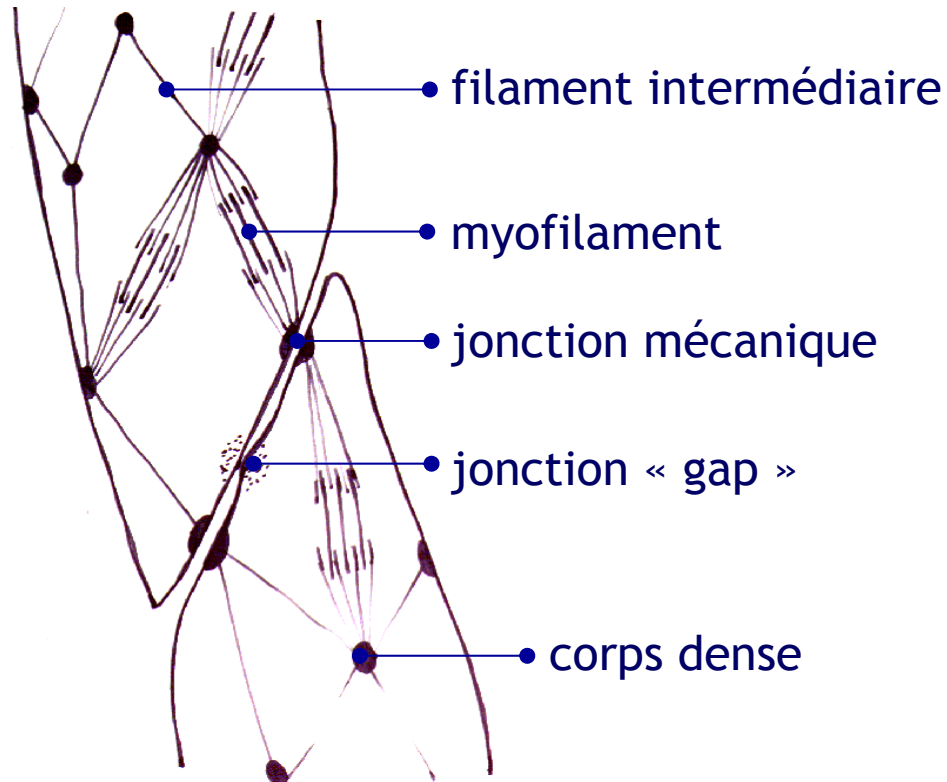
tropomyosine



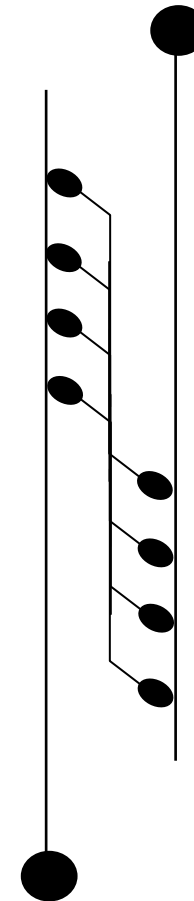
caldesmone  
calponine

un filament épais pour 20-30 filaments fins

architecture cellulaire



*schéma de l'organisation du muscle lisse*



« side-polar » organization

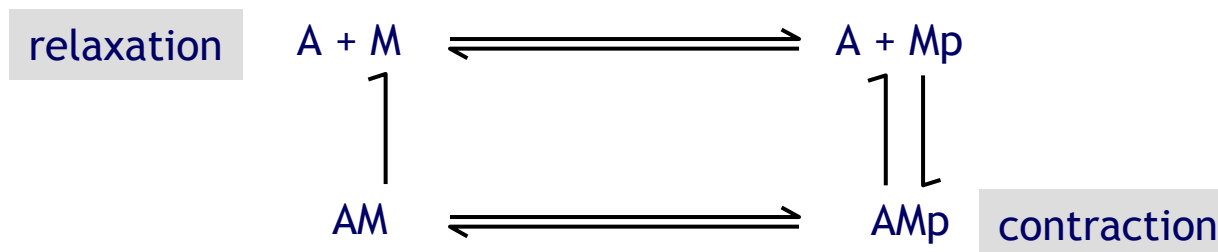
## formation des ponts actomyosiques

- ◆ régulation du filament épais

formation du pont AM : nécessite la phosphorylation de la  $MLC_{20}$   
une fois formé, le pont AM peut se maintenir si  $MLC_{20}$  déphosphorylée

→ cycle phosphorylé rapide

→ cycle partiellement déphosphorylé lent



- ◆ régulation du filament fin

protéines régulatrices: caldesmone, calponine

liaison à l'actine, la tropomyosine, la calmoduline

inhibent la liaison de l'actine à la myosine

inhibition levée si phosphorylation

schéma général

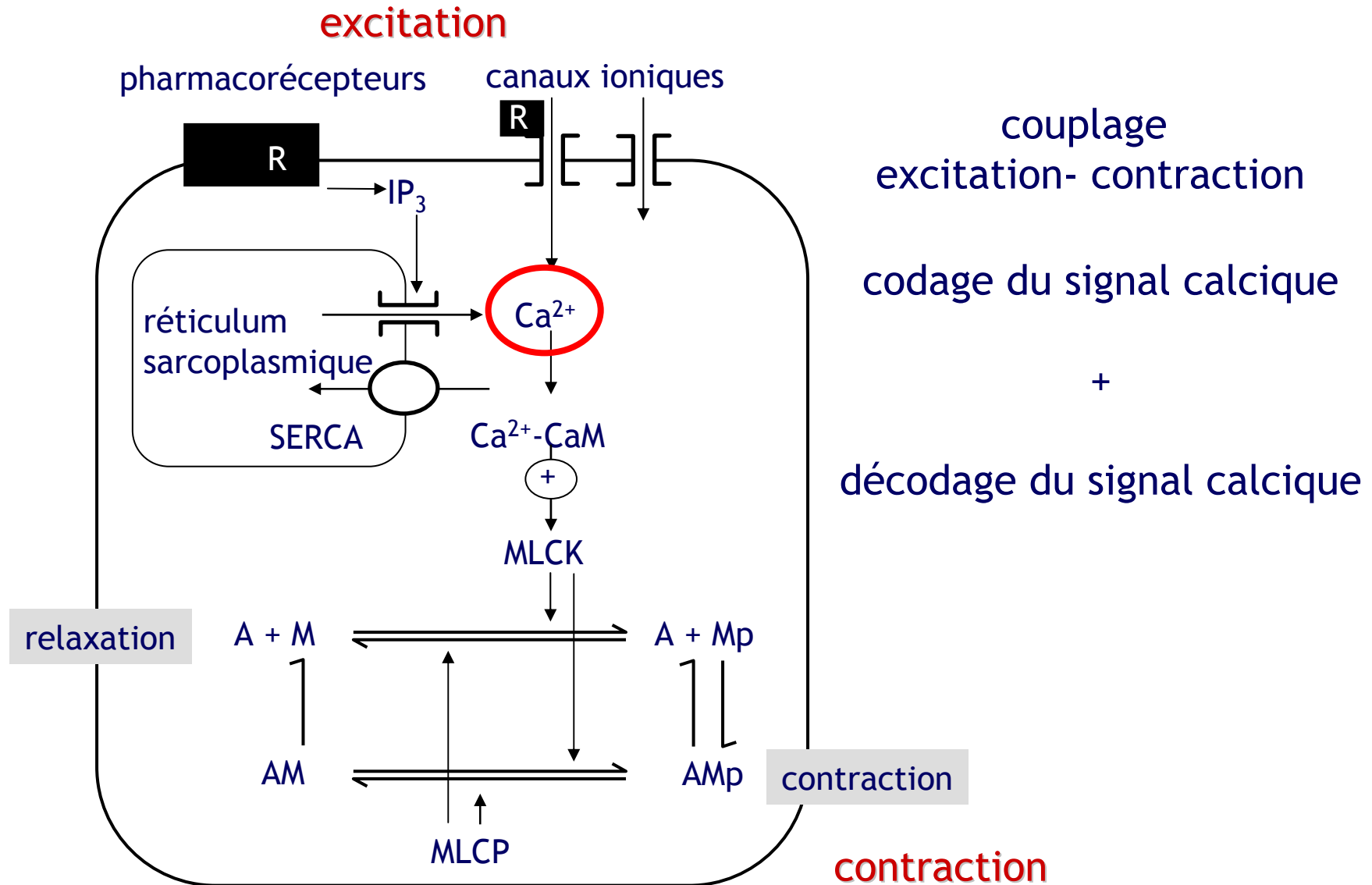
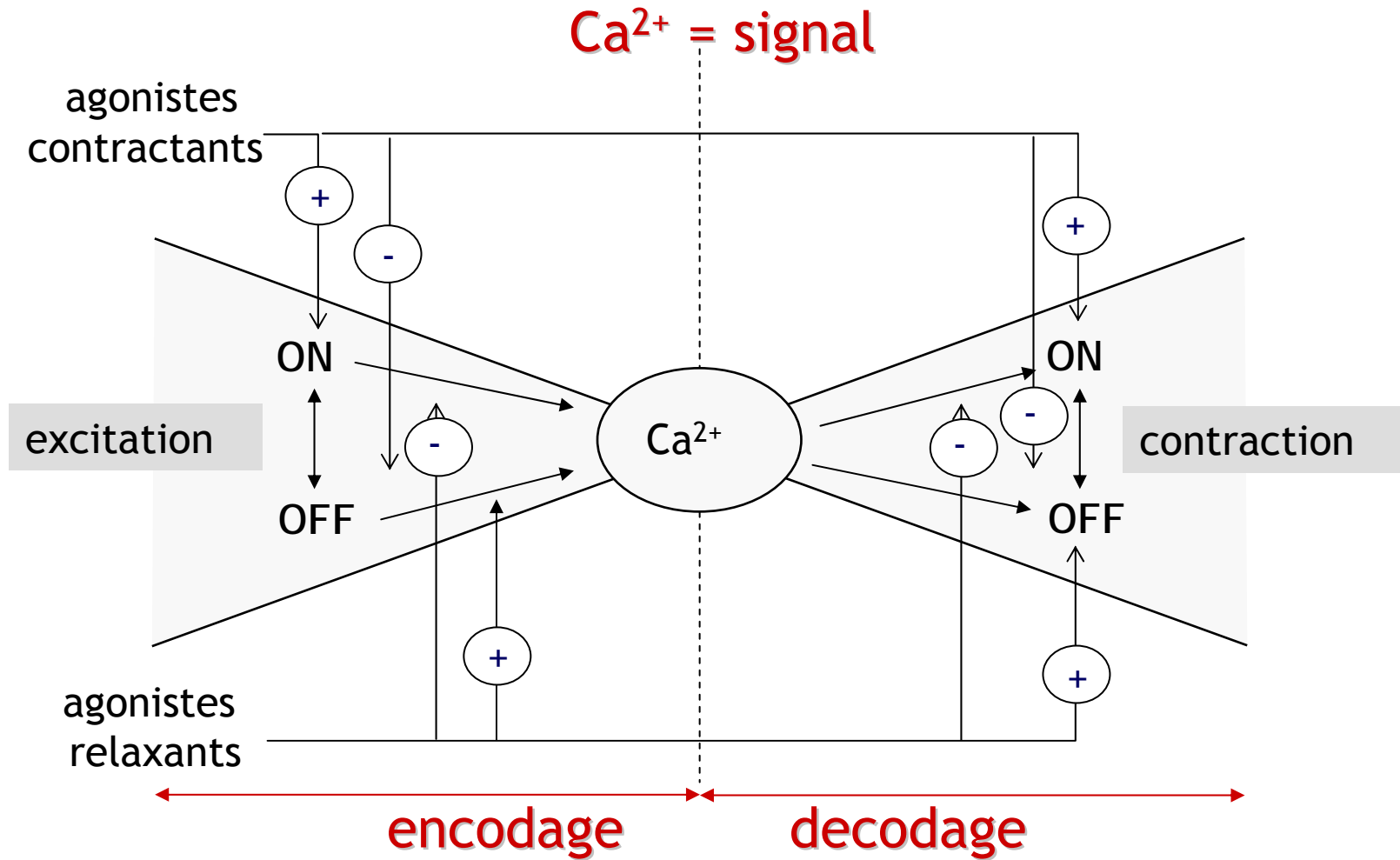


schéma général



## codage du signal calcique

*mécanismes « ON »*

libération de  $\text{Ca}^{2+}$  du RS

récepteurs à l' $\text{IP}_3$

récepteurs à la ryanodine

influx de  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire

canaux calciques L dépendants du potentiel

modulation du potentiel de membrane

dépolarisation : influx  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$

hyperpolarisation : canaux  $\text{K}^+$

récepteurs canaux dépendants de l'action d'un agoniste

« receptor-operated channels » (ROC) cationiques non spécifiques

canaux activés par la vidange du RS

« store-operated channels » (SOC)

---

## codage du signal calcique

*mécanismes « OFF »*

extrusion du  $\text{Ca}^{2+}$

PMCA

échangeur  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  (NCX)

captation du  $\text{Ca}^{2+}$  dans les réservoirs calciques intracellulaires

RS : SERCA

mitochondries: uniport calcique

liaison aux protéines cytosoliques fixant le  $\text{Ca}^{2+}$

Protéines tampons (buffering proteins)

cinétique lente

forte affinité

Protéines signal (signalling proteins)

cinétique rapide

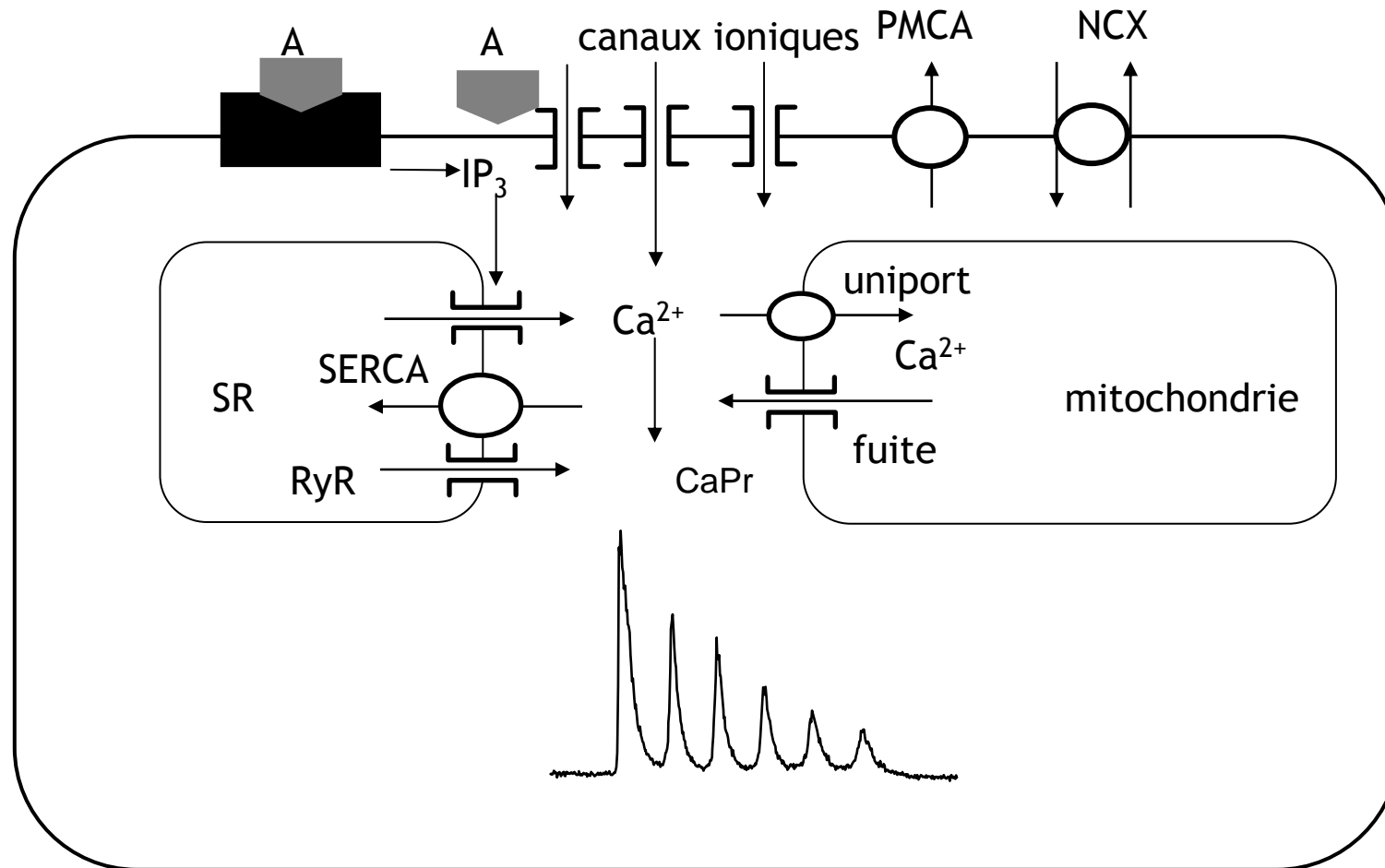
faible affinité

# mécanismes cellulaires

# couplage excitation-contraction

## codage du signal calcique

*schéma global*



profil calcique : résultante de l'interaction des mécanismes de l'homéostasie calcique



# mécanismes cellulaires

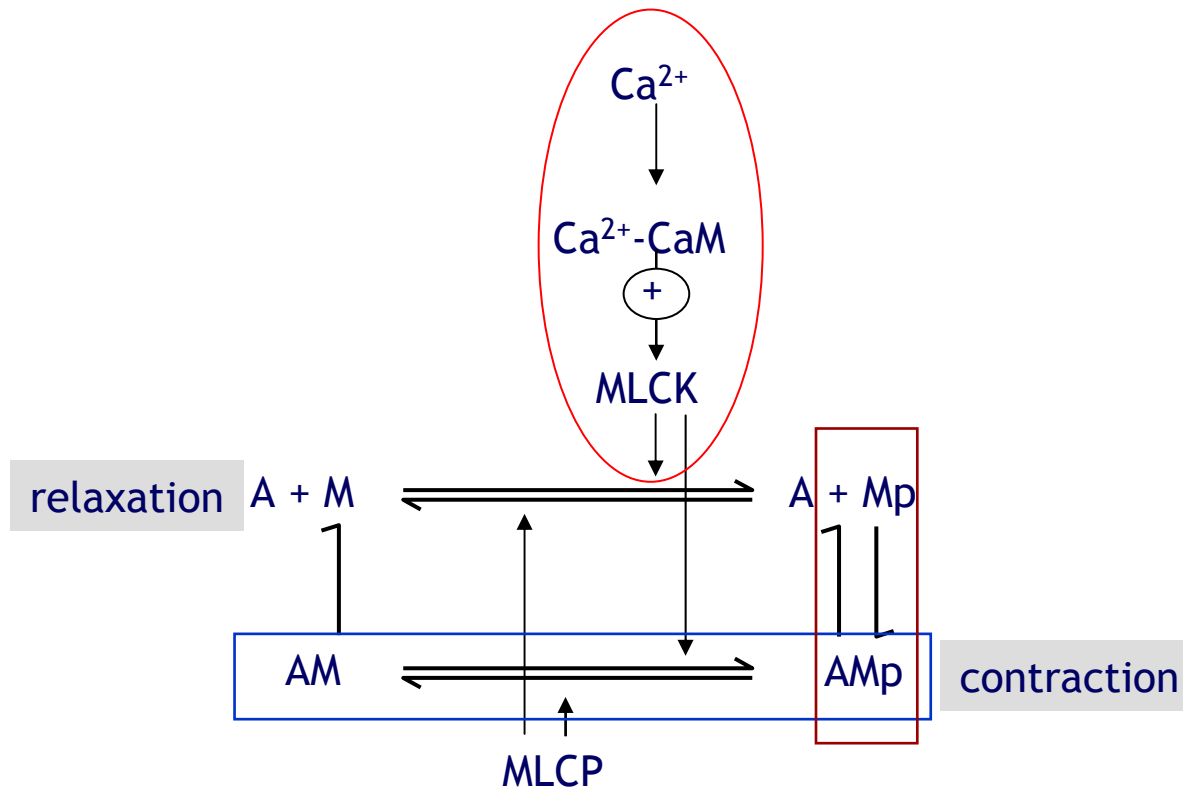
# couplage excitation-contraction

## décodage du signal calcique

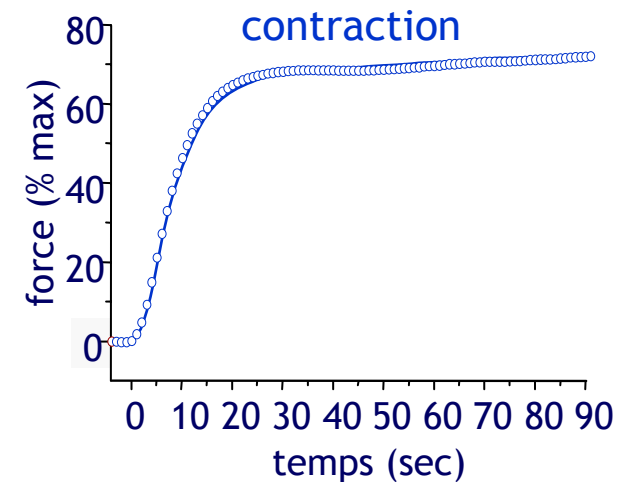
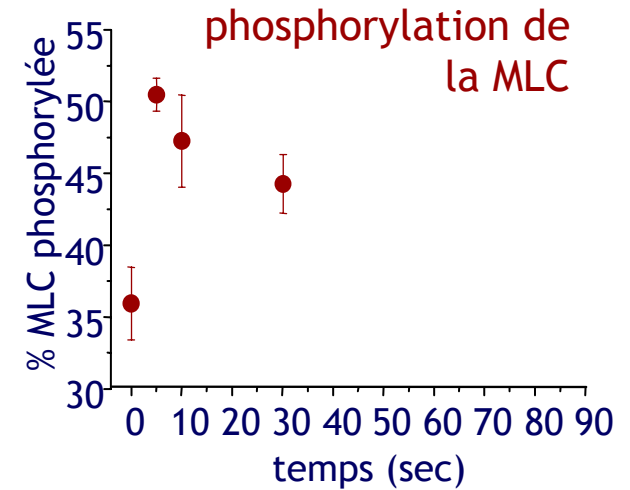
la voie  $\text{Ca}^{2+}$ - calmoduline - MLCK

MLCK (kinase de la chaîne légère de la myosine) activée :  
phosphoryle la  $\text{MLC}_{20}$

$\text{MLC}_{20}$  phosphorylée  $\rightarrow$  formation du pont actomyosique



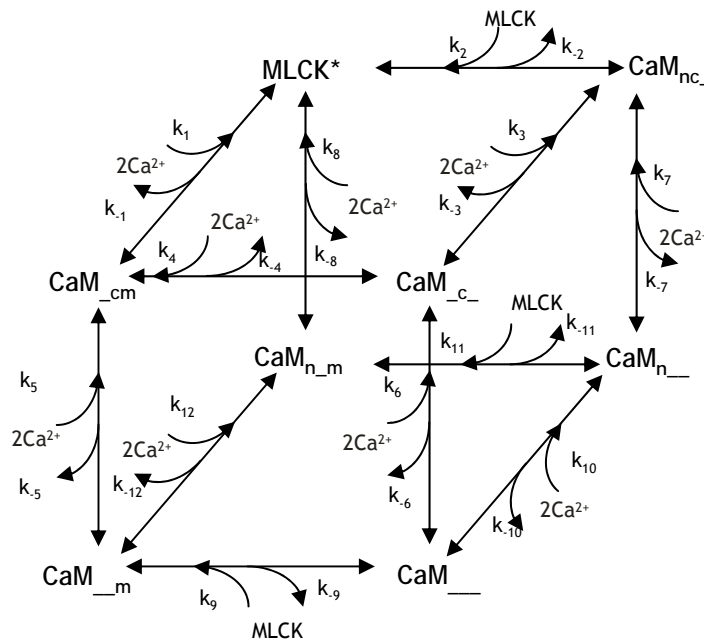
voie MLCK



## décodage du signal calcique

- ◆ activation de la MLCK (« ON »)

*voie MLCK*



calmoduline : 4 sites de fixation au Ca<sup>2+</sup>  
(2 C-terminaux + 2 N-terminaux)

différents états possibles du systèmes

MLCK activée :  
complexe MLCK-Ca-CaM →  
phosphoryle la ser19 (et la thr18) de la MLC<sub>20</sub>

- ◆ inactivation de la MLCK (« OFF »)

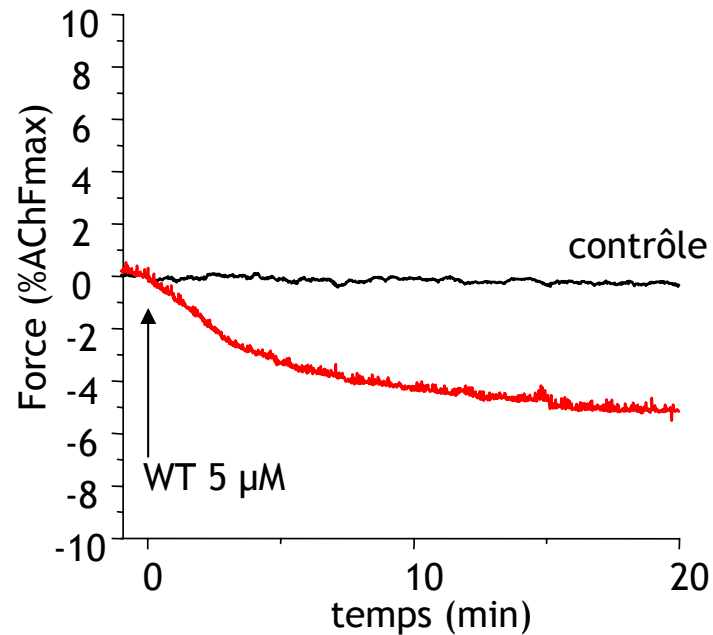
phosphorylation sur ser512 : diminution par 10 de l'affinité pour CaM

## décodage du signal calcique

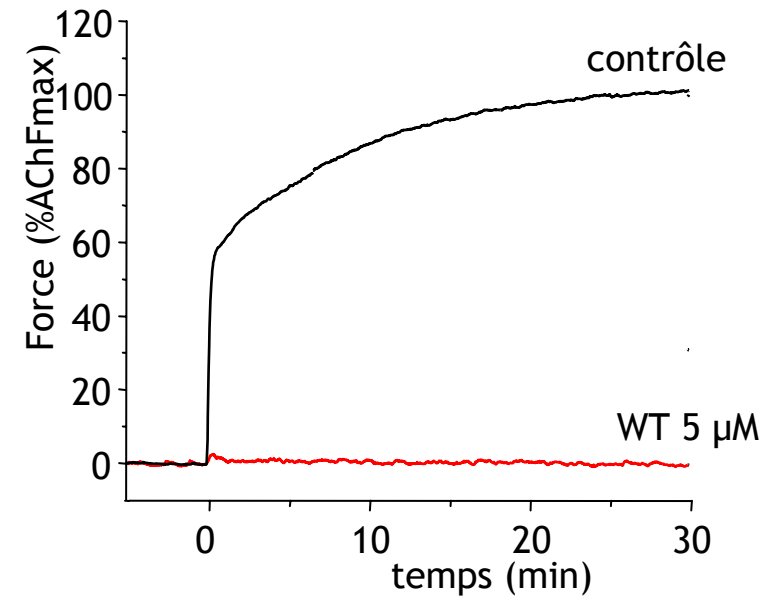
voie MLCK

inhibition de la MLCK : wortmaninn (WT)

tension de repos



stimulation cholinergique



- la MLCK est modérément active au repos
- la contraction dépend fondamentalement de l'activation de la MLCK

## décodage du signal calcique

*voie MLCP*

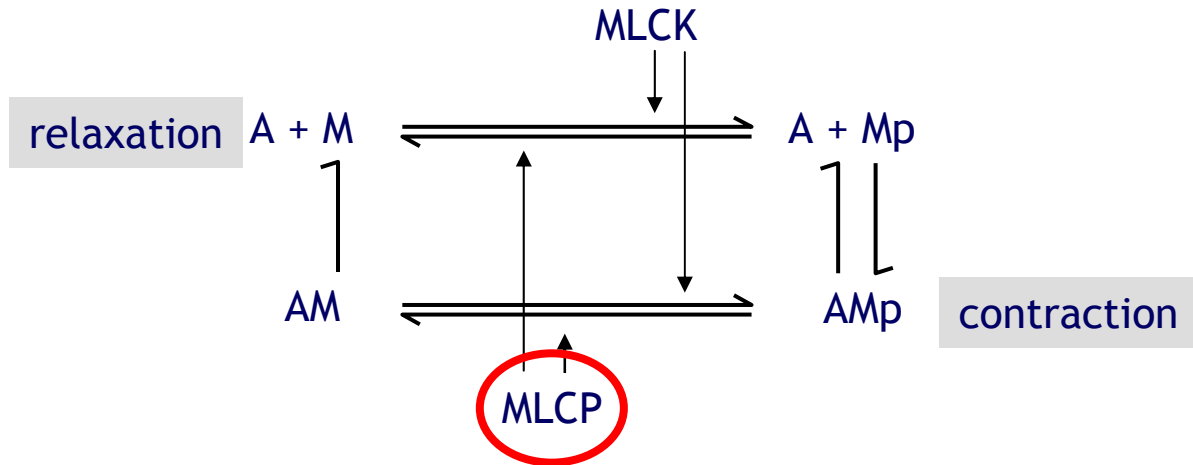
MLCP (phosphatase de la chaîne légère de la myosine) activée : déphosphoryle la  $MLC_{20}$

3 sous-unités :

sous-unité catalytique PP1c

sous-unité régulatrice MYPT1

sous-unité M-20



◆ régulation négative de la MLCP (« ON »)

phosphorylation de PP1c par PKC

phosphorylation de MYPT1 (ser696 et ser853) par Rho kinase

◆ régulation positive de la MLCP (« OFF »)

phosphorylation de MYPT1 (ser692, ser695 et ser852) par PKG et PKA

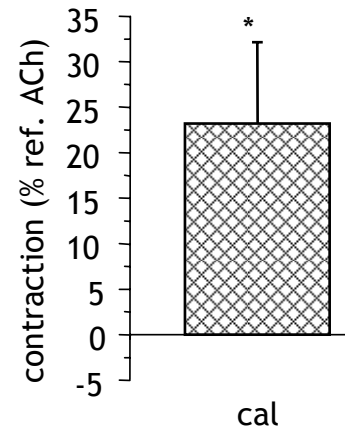
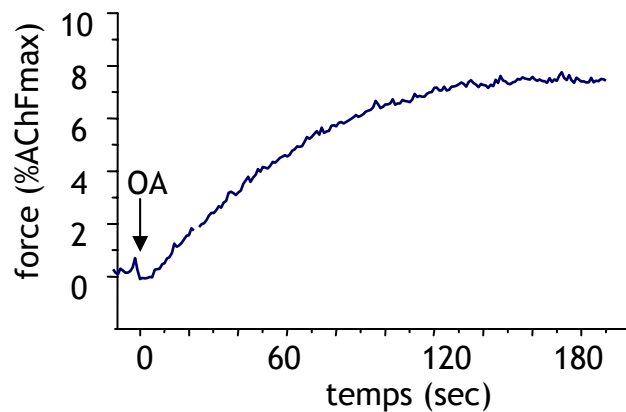
(empêche la phosphorylation par la RhoK)

## décodage du signal calcique

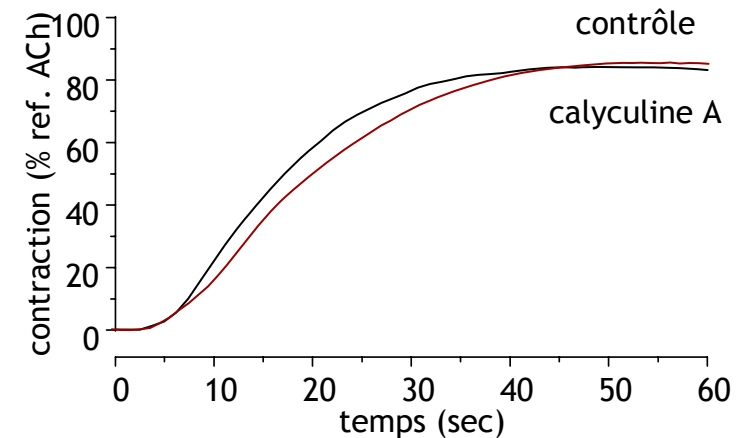
*voie MLCP*

inhibition de la MLCP : acid okadaïque (5  $\mu$ M), calyculine A

tension de repos



stimulation cholinergique



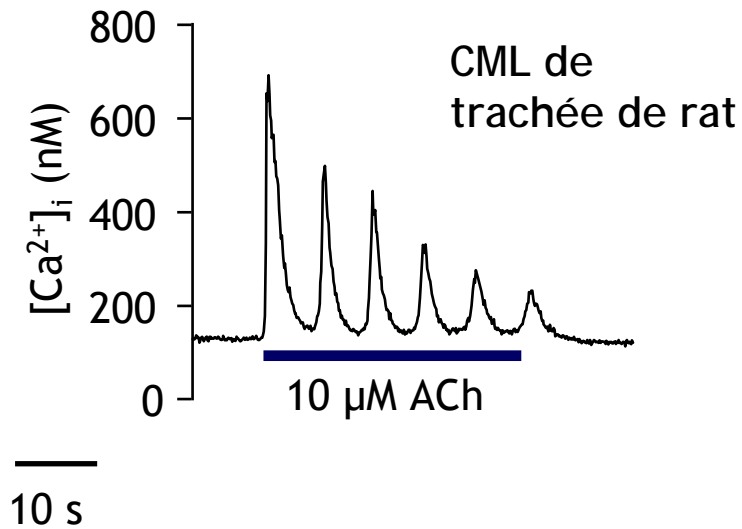
- la MLCP est active au repos
- la MLCP est inhibée lors de la stimulation cholinergique

# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

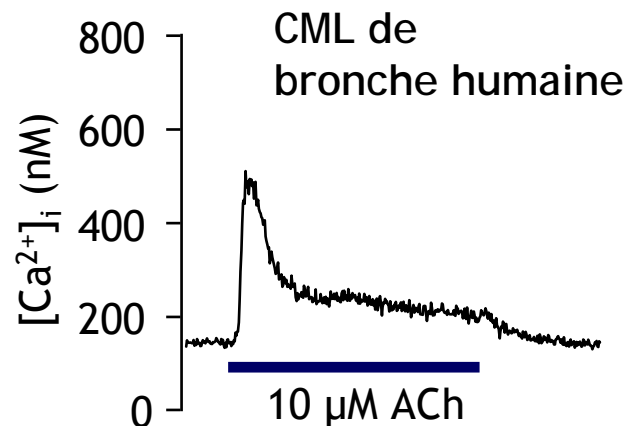
## le signal calcique

*profil du signal*



réponse à la stimulation :

- pic calcique
- plateau
- oscillations calciques (occurrence variable selon les espèces et les agonistes)



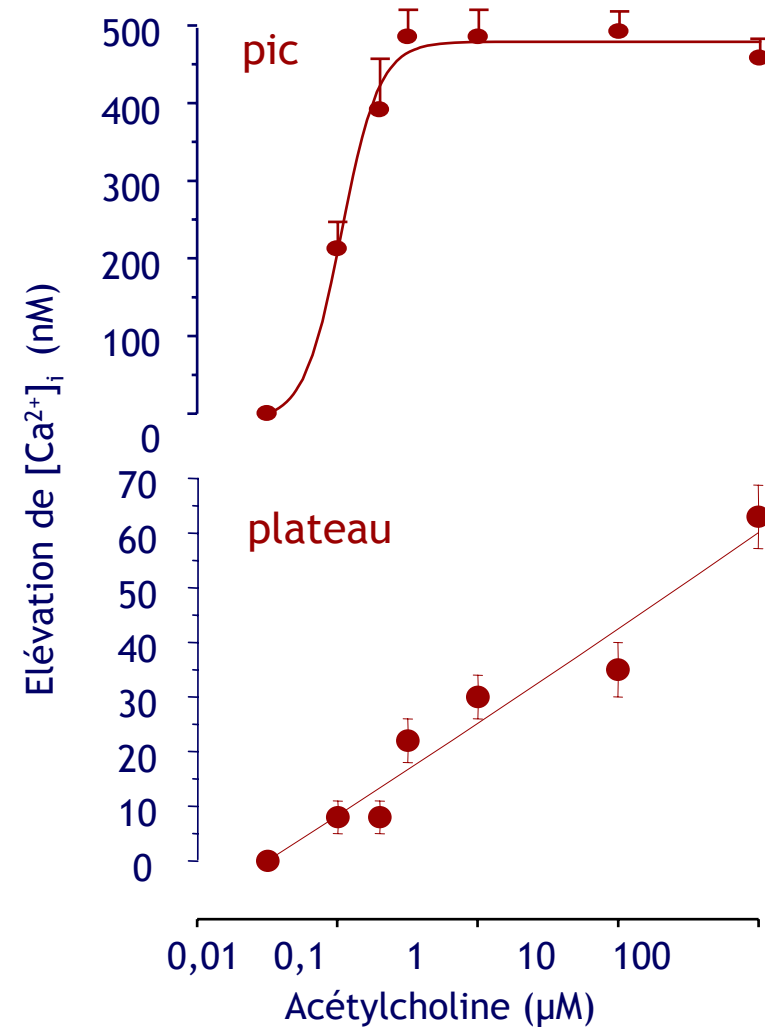
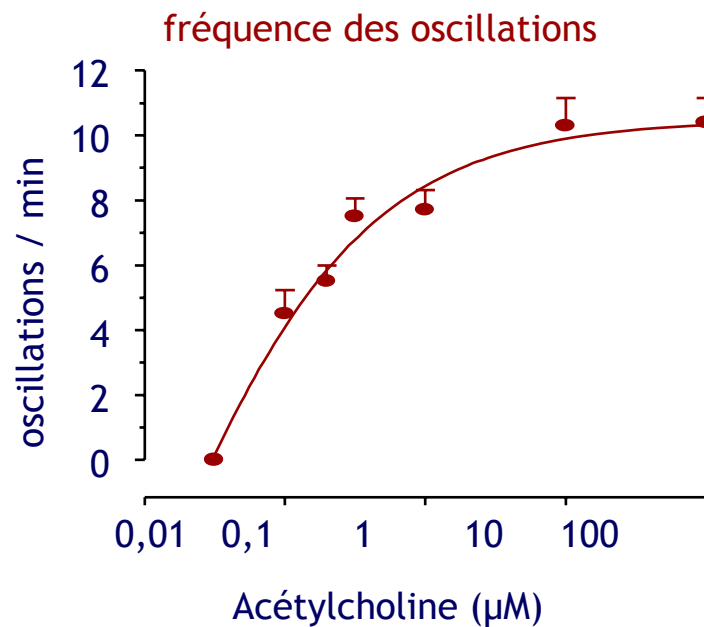
# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

## le signal calcique

*profil du signal*

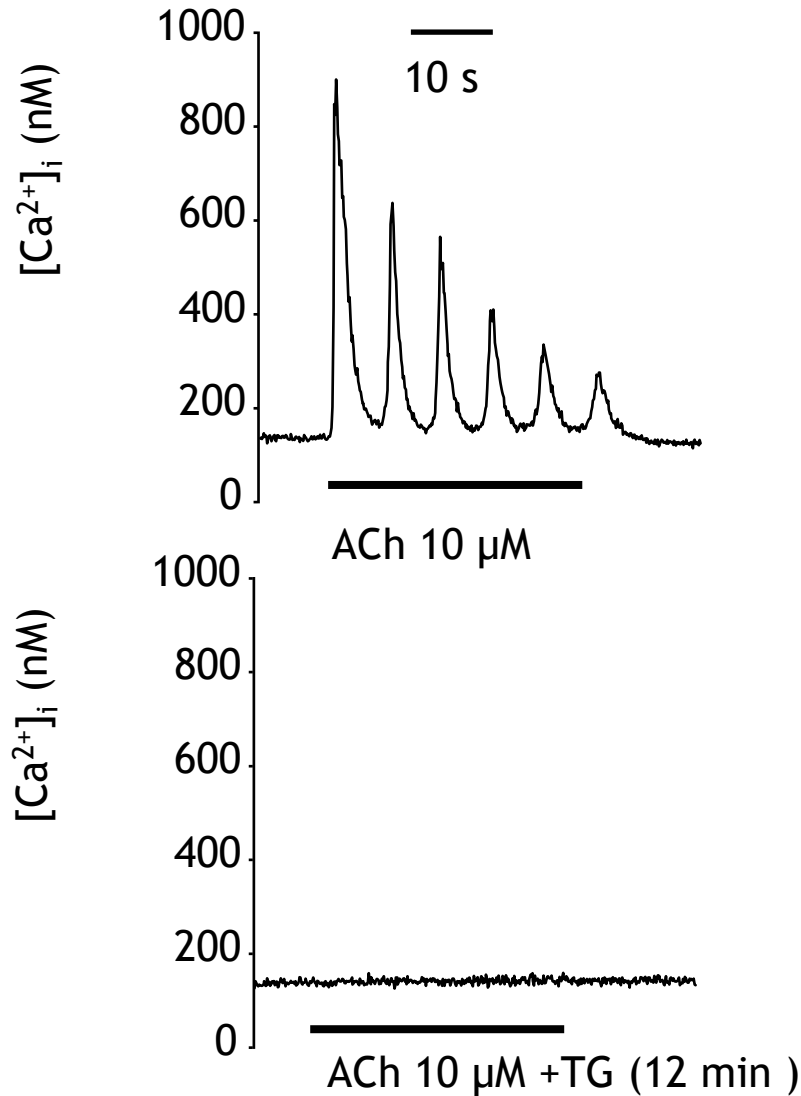
les paramètres de la réponse calcique dépendent de l'intensité de la stimulation



# mécanismes cellulaires

## le signal calcique

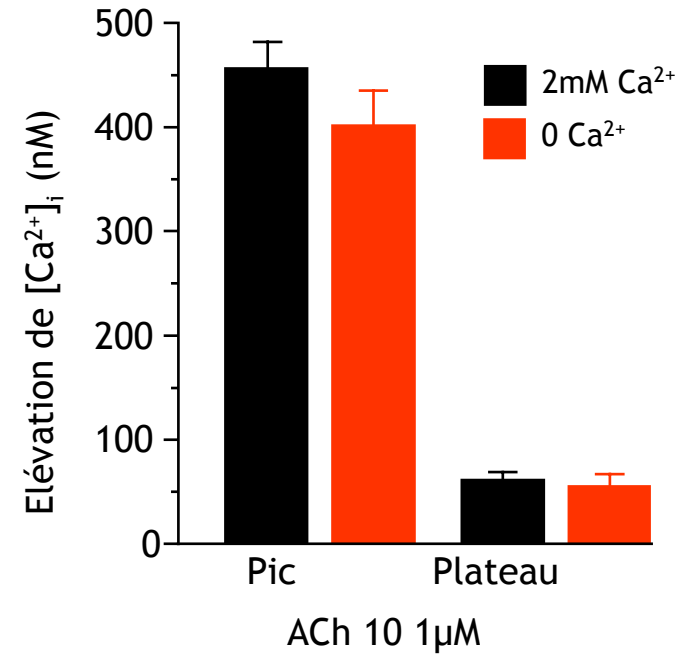
effet de la vidange du RS



# stimulation cholinergique

*mécanismes de mobilisation du  $Ca^{2+}$*

effet de la suppression du  $Ca^{2+}$  externe



source : réticulum sarcoplasmique



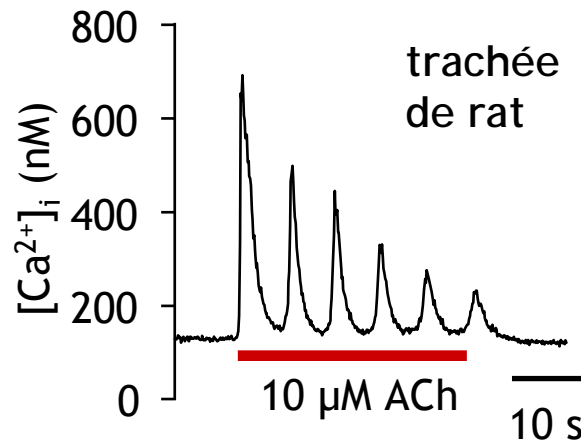
# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

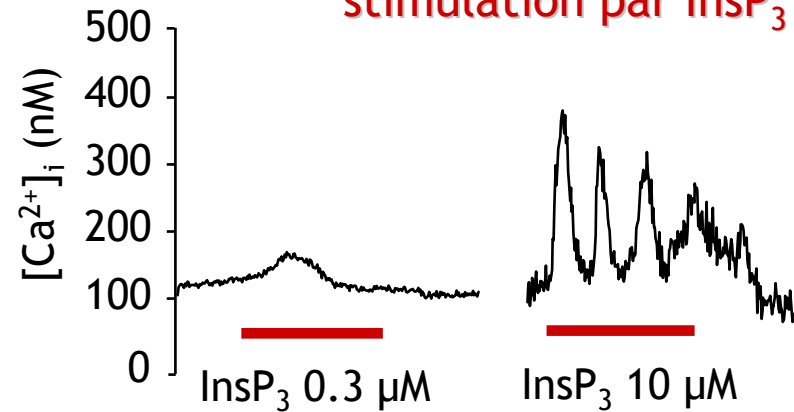
## le signal calcique

*mécanismes de mobilisation du  $Ca^{2+}$*

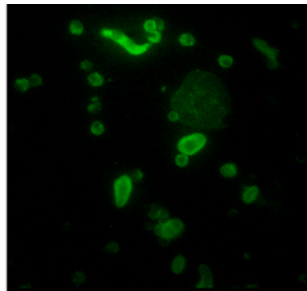
### stimulation par l'ACh



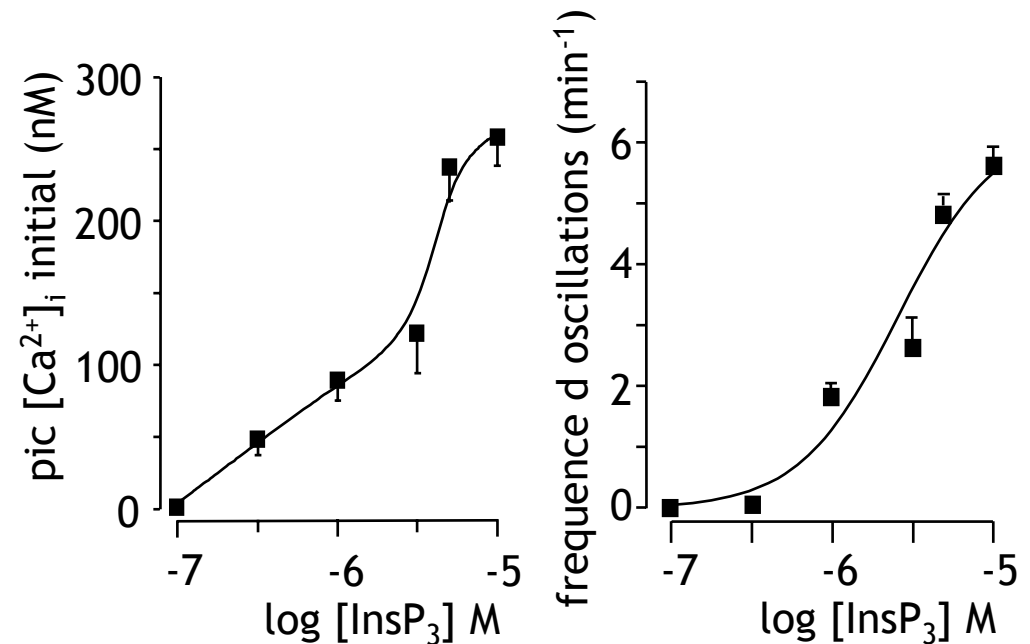
### stimulation par $InsP_3$



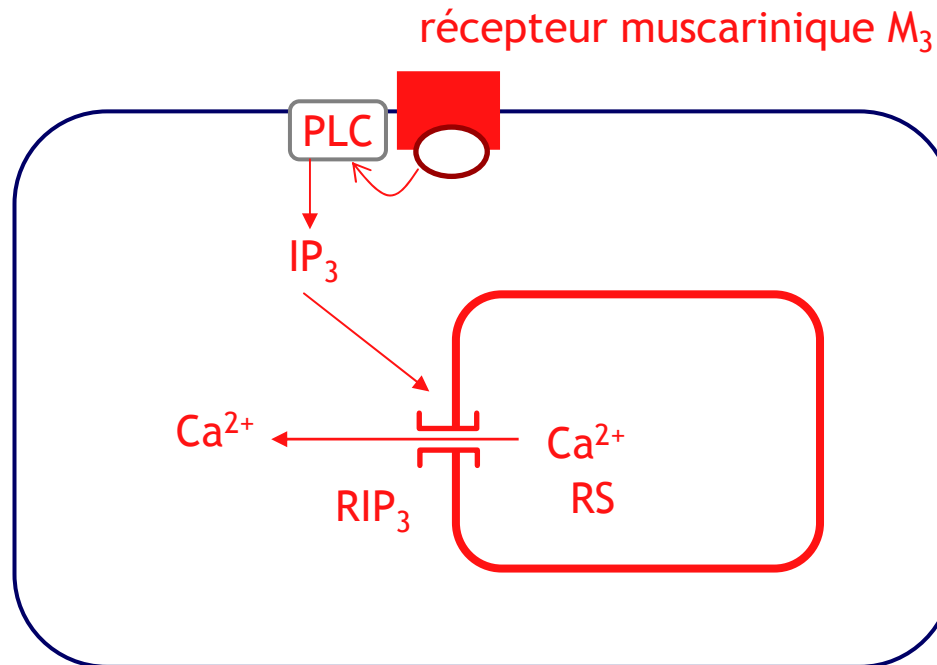
### immunomarquage des $RIP_3$ type 1



ACh  $\rightarrow$  production d' $IP_3$   
ouverture des  $RIP_3$



ACh → production d'IP<sub>3</sub>  
→ libération du calcium intracellulaire du RS  
pas d'influx significatif de Ca<sup>2+</sup> extracellulaire

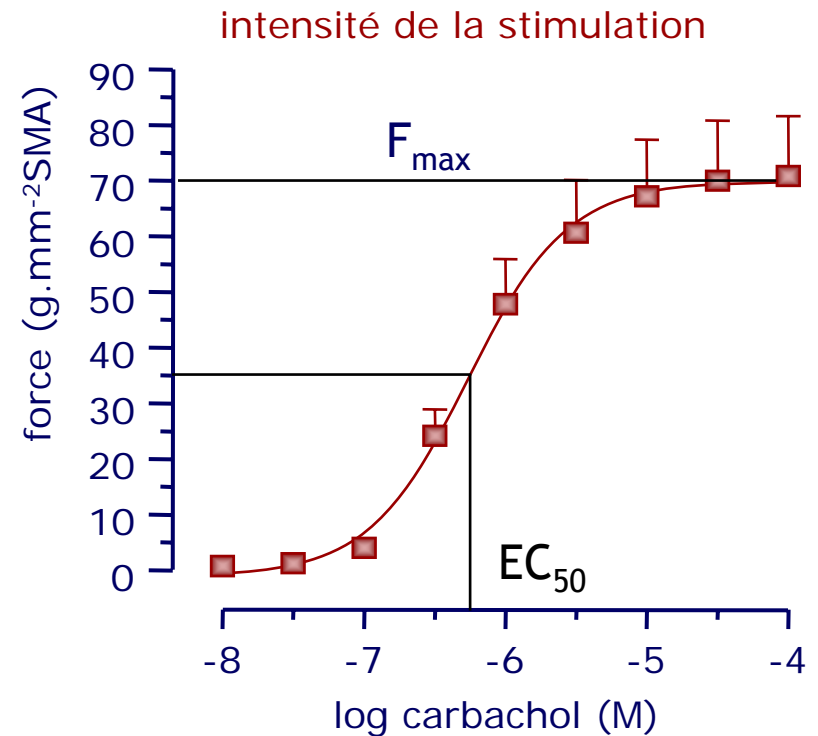
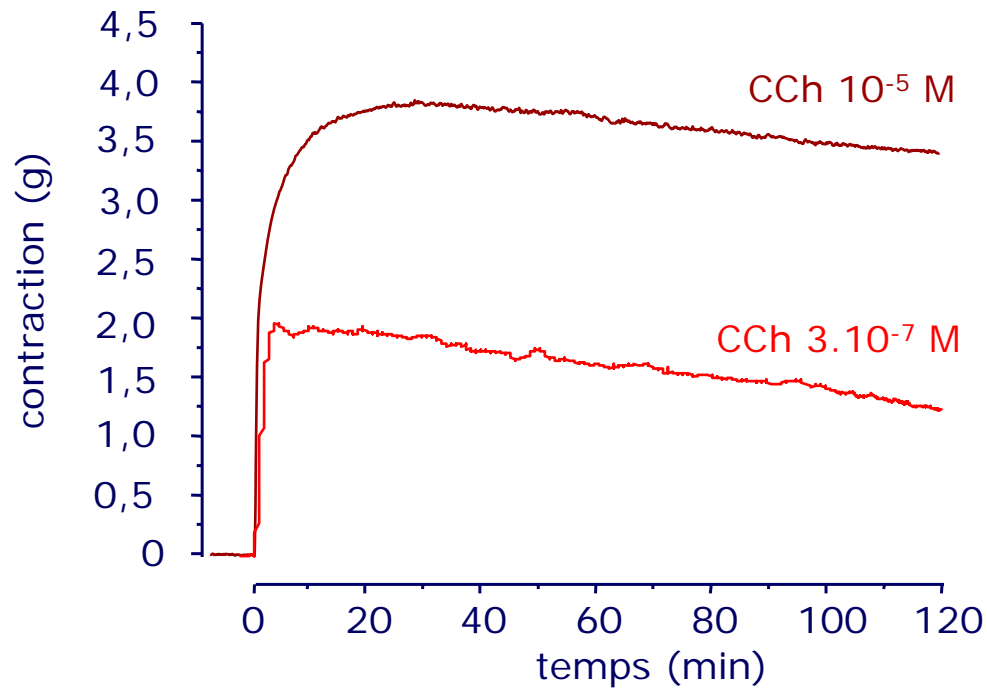


# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

## la réponse contractile

## relation concentration-réponse



$F_{\max}$  : « potency »

$EC_{50}$  : sensibilité

augmentation  $F_{\max}$  : hyperréactivité (hyperpotency)

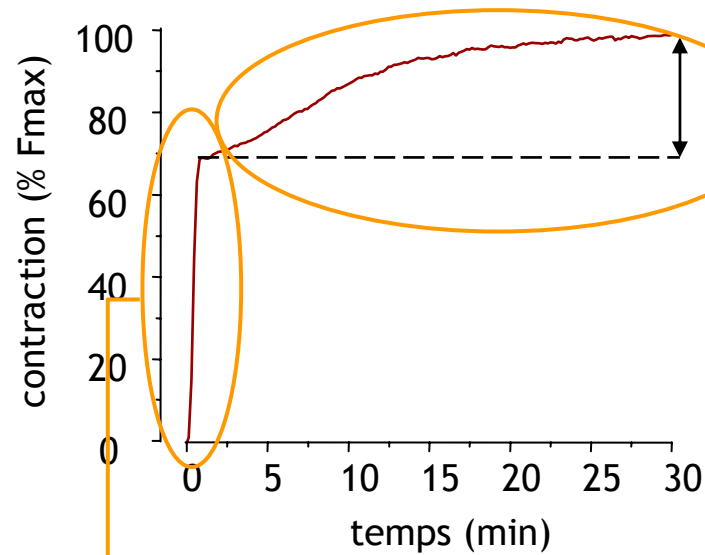
diminution  $EC_{50}$  : hypersensibilité (hypersensitivity)

# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

## la réponse contractile

*aspect temporel de la réponse*

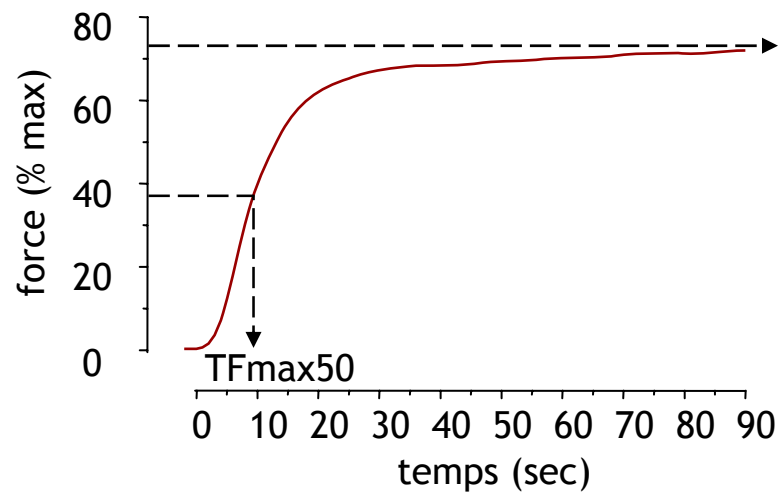


**contraction lente**

contraction aditionnelle retardée

**contraction rapide**

ajustée par une équation de Hill :

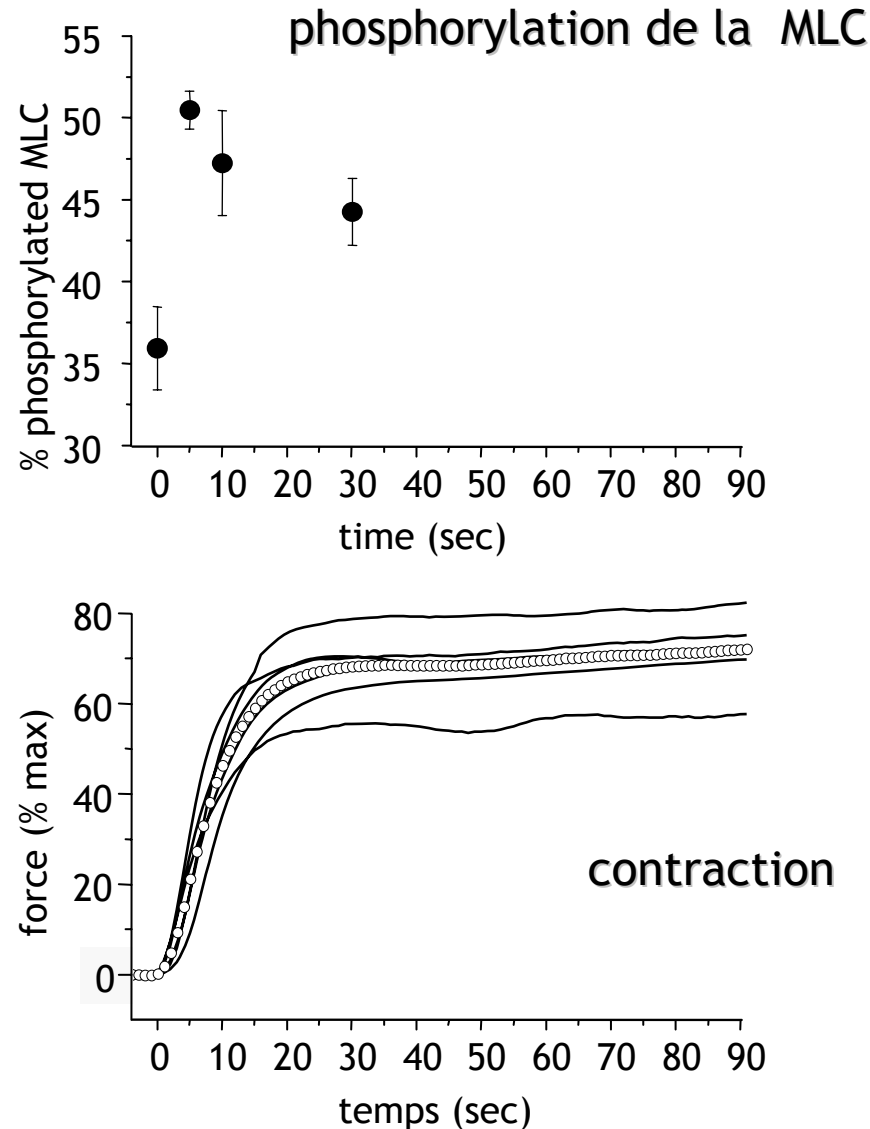


contraction rapide

# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

## la réponse contractile



## mécanisme de la contraction rapide

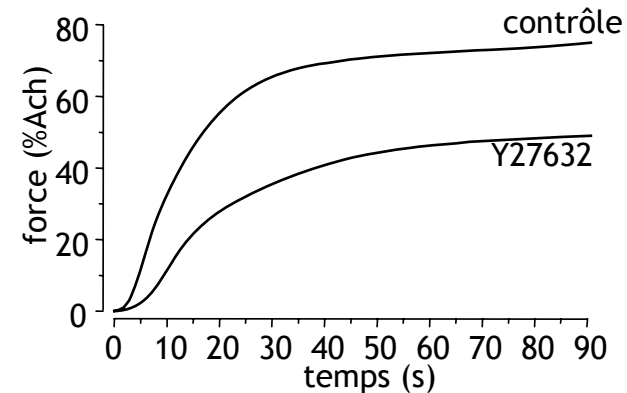
rôle de la MLCK

**inhibition de la MLCK = pas de réponse**

rôle de la RhoK

Y27632 : inhibiteur de RhoK

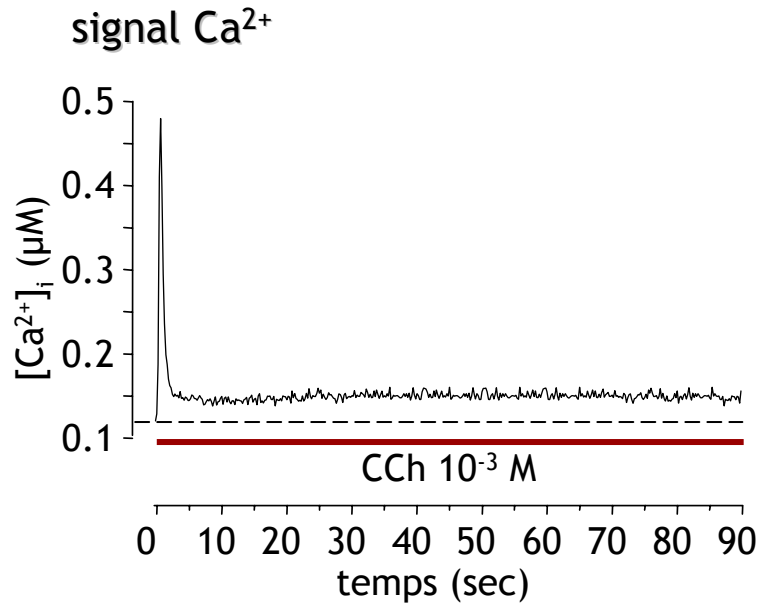
pas d'effet au repos



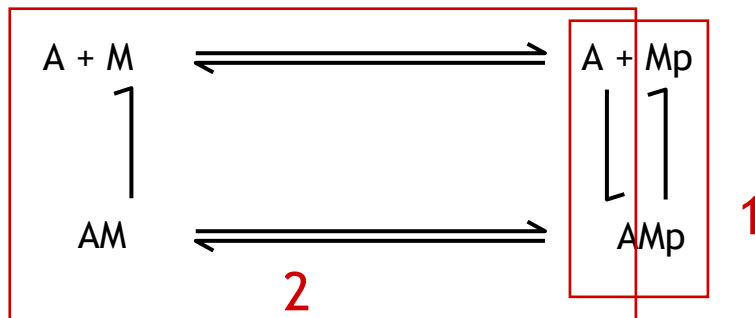
- la RhoK est inactive au repos
- la RhoK est activée lors de la stimulation
- La RhoK augmente la contraction rapide

# mécanismes cellulaires

## la réponse contractile

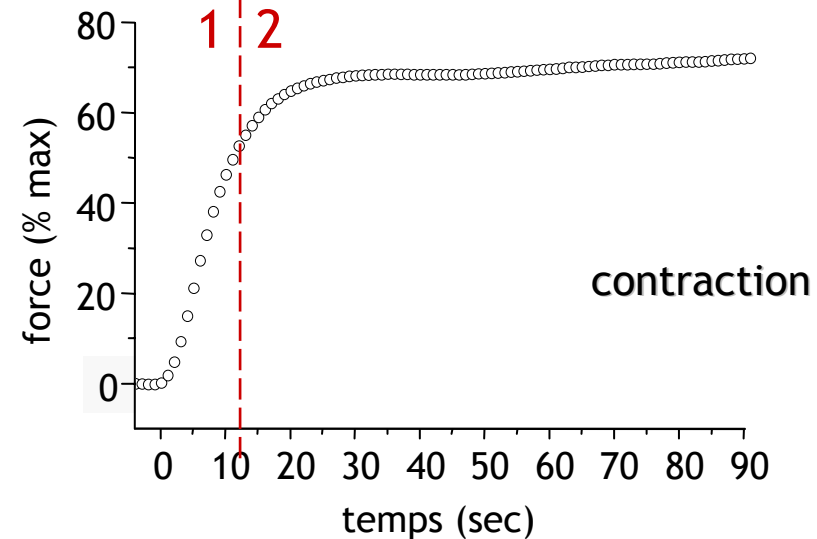
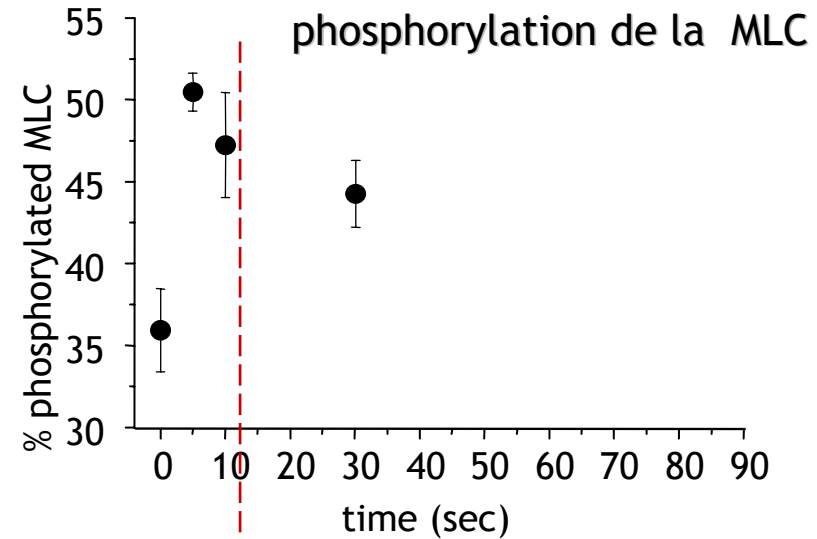


activation de la MLCK par le  $\text{Ca}^{2+}$   
inhibition de la MLCP par la RhoK



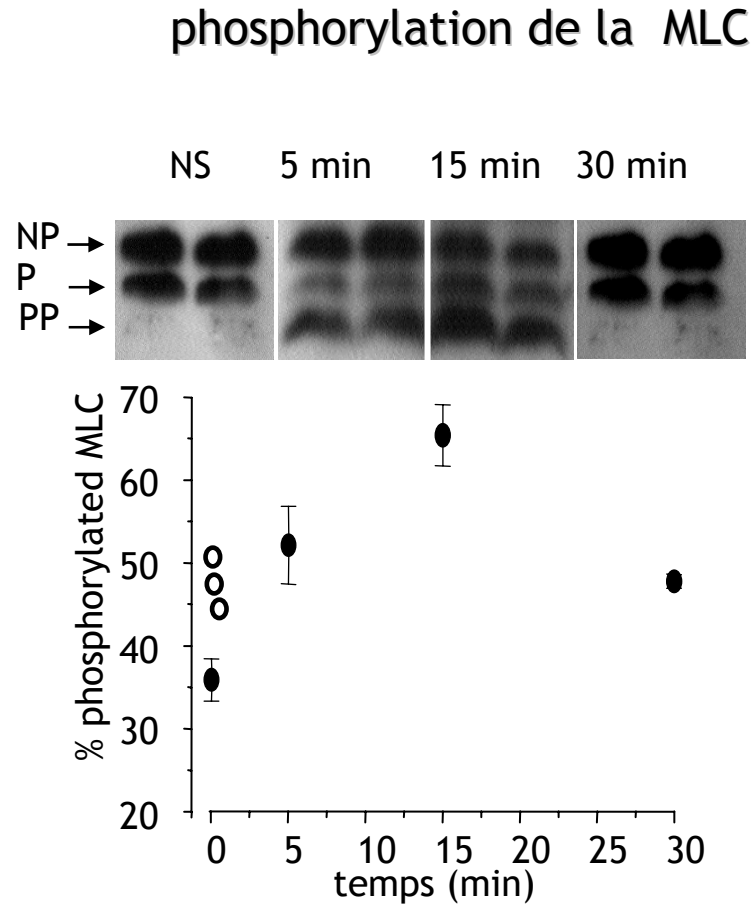
# stimulation cholinergique

## mécanisme de la contraction rapide



# mécanismes cellulaires

## la réponse contractile



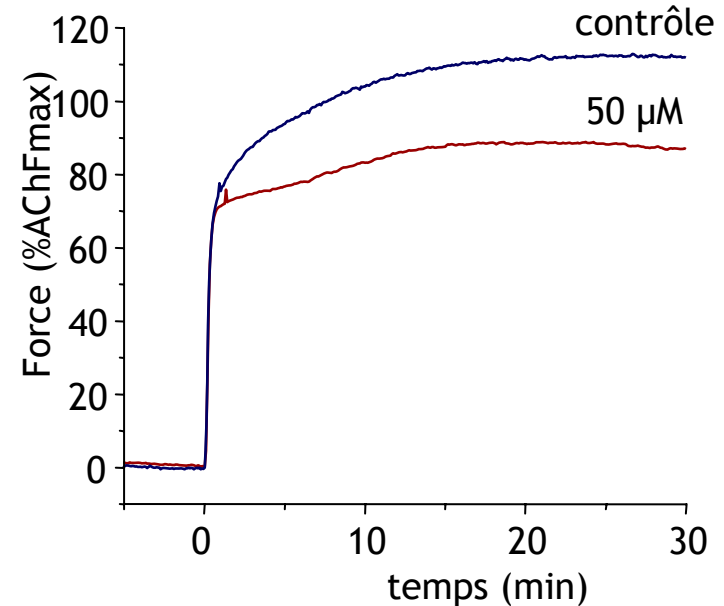
•La phosphorylation de la  $MLC_{20}$  augmente lors de la contraction retardée

# stimulation cholinergique

## *mécanisme de la contraction retardée*

### rôle de la PKC

chélérythrine : inhibiteur de PKC



•La PKC augmente la contraction retardée

### activation de la PKC

→ inhibition aditionnelle de la MLCP

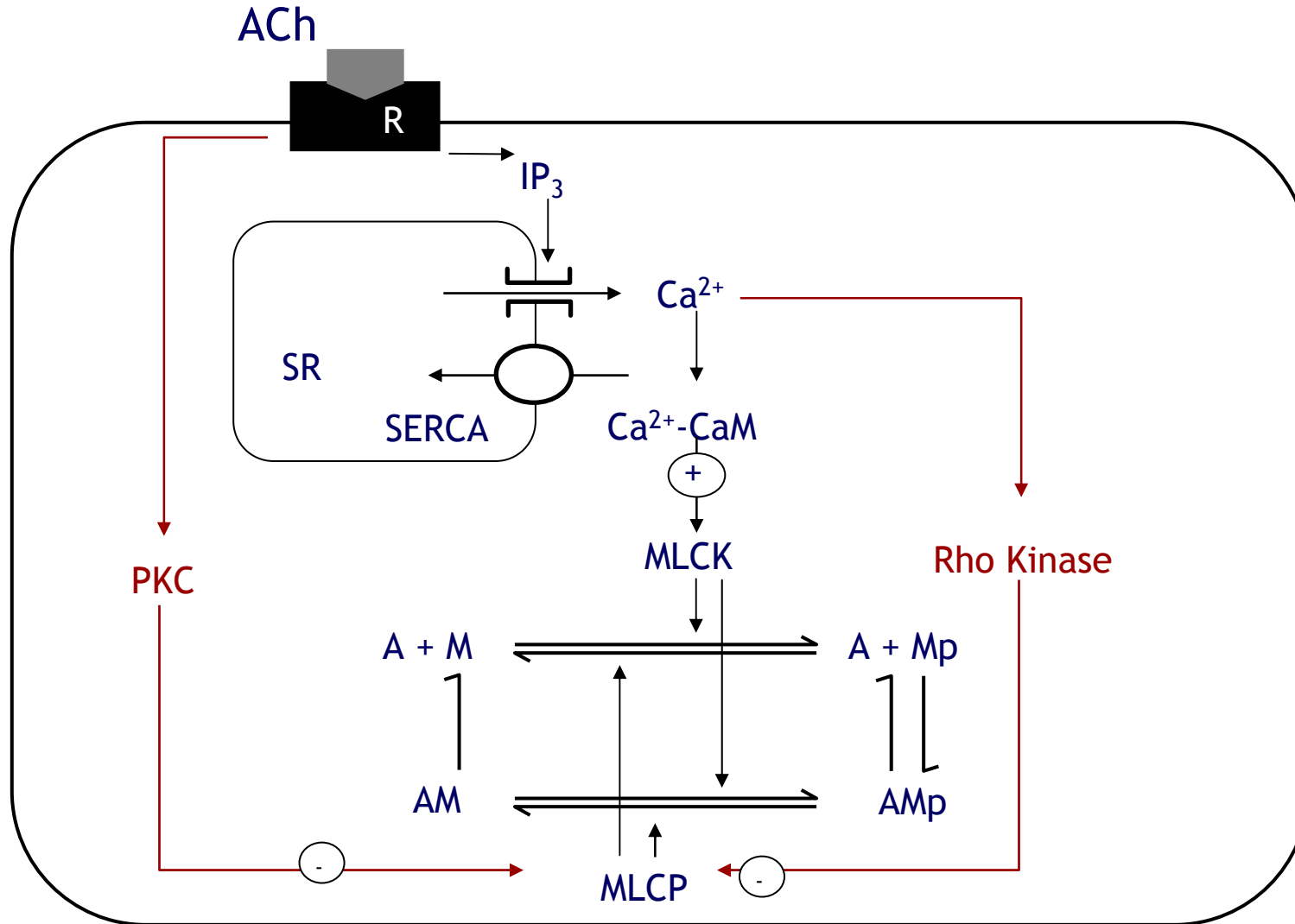
→ phosphorylation de la  $MLC_{20}$

# mécanismes cellulaires

# stimulation cholinergique

## la réponse contractile

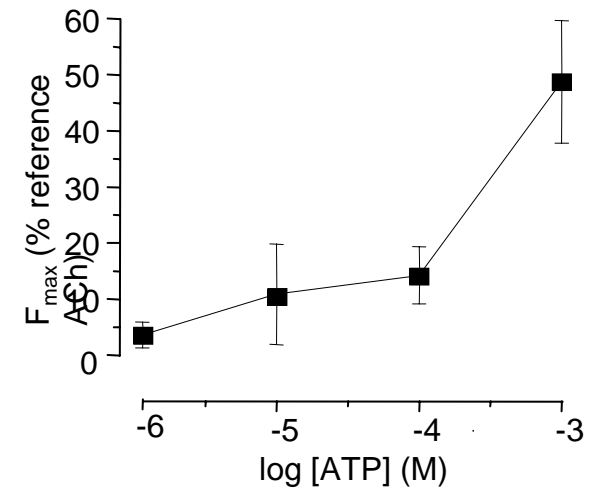
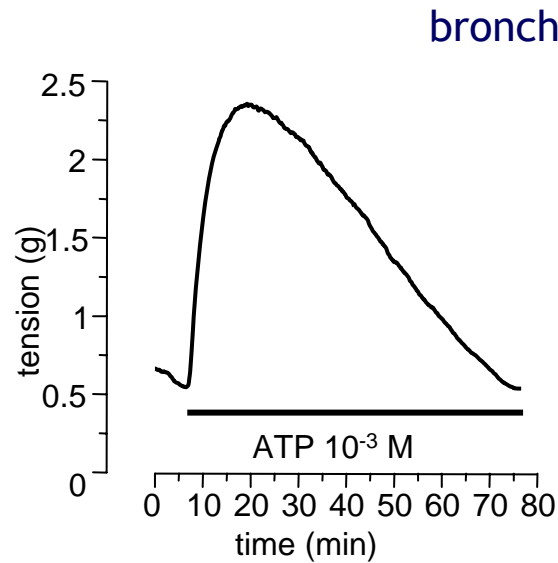
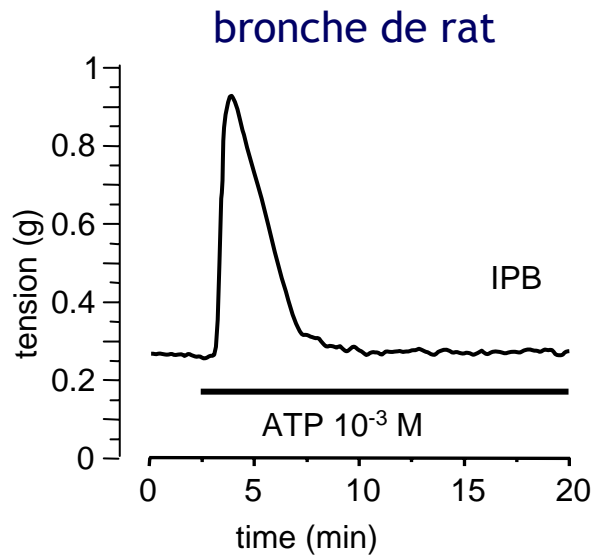
## *schéma explicatif global*



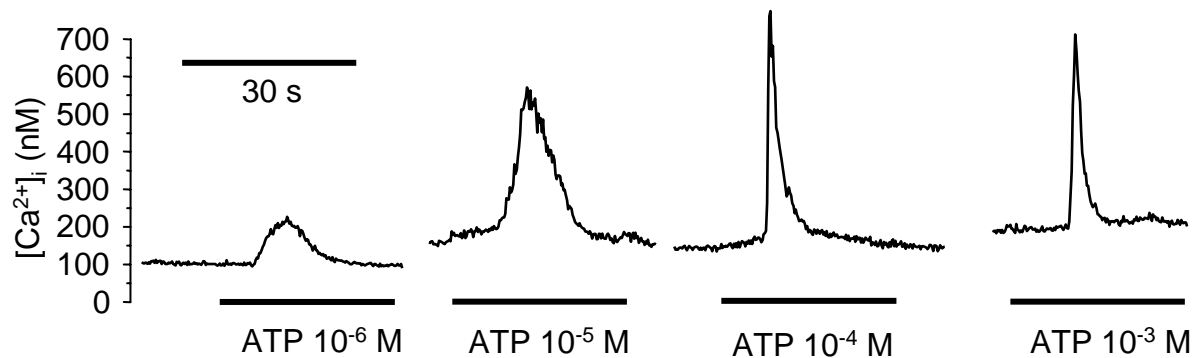


## profil de la réponse

### ◆ réponse contractile



### ◆ réponse calcique

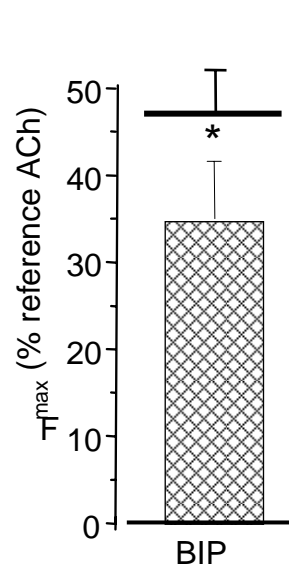


## types de récepteurs impliqués

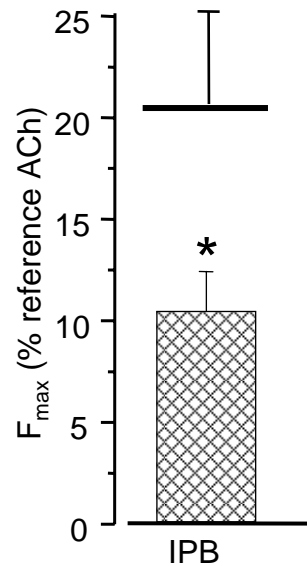
différents types de récepteurs P2

P2X : récepteurs canaux cationiques non spécifiques

P2Y: récepteurs à 7 DTM couplés aux protéines Gq



inhibition P2Y  
(RB2)

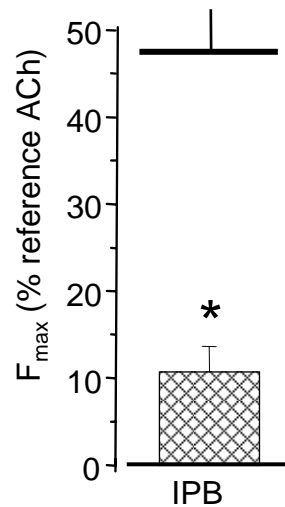


stimulation P2X  
( $\alpha$ - $\beta$  méthylène ATP)

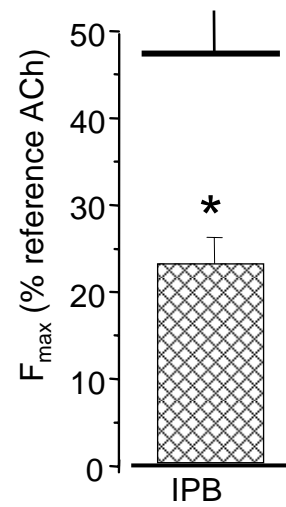
P2X et P2Y interviennent dans la réponse

## mécanismes de mobilisation du $\text{Ca}^{2+}$

### ◆ couplage P2X



inhibition des canaux L  
(D600)



suppression du  $\text{Na}^+$

P2X : canal cationique non spécifique

→ influx de  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Na}^+$

→ dépolarisation

→ activation canaux L

→ influx de  $\text{Ca}^{2+}$

### ◆ couplage P2Y

→ production d' $\text{IP}_3$

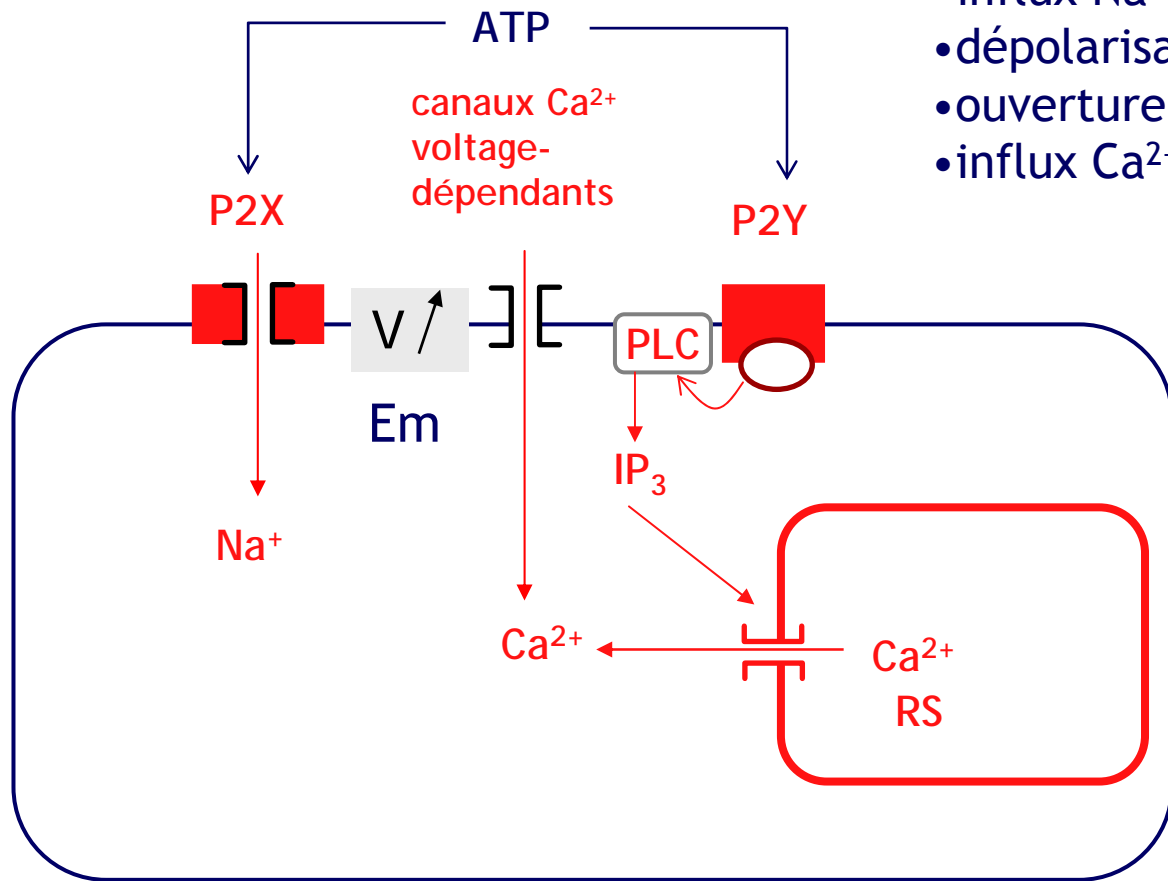
→ ouverture des  $\text{RIP}_3$

→ libération du  $\text{Ca}^{2+}$  du RS

# mécanismes cellulaires

# stimulation purinergique

## schéma explicatif global



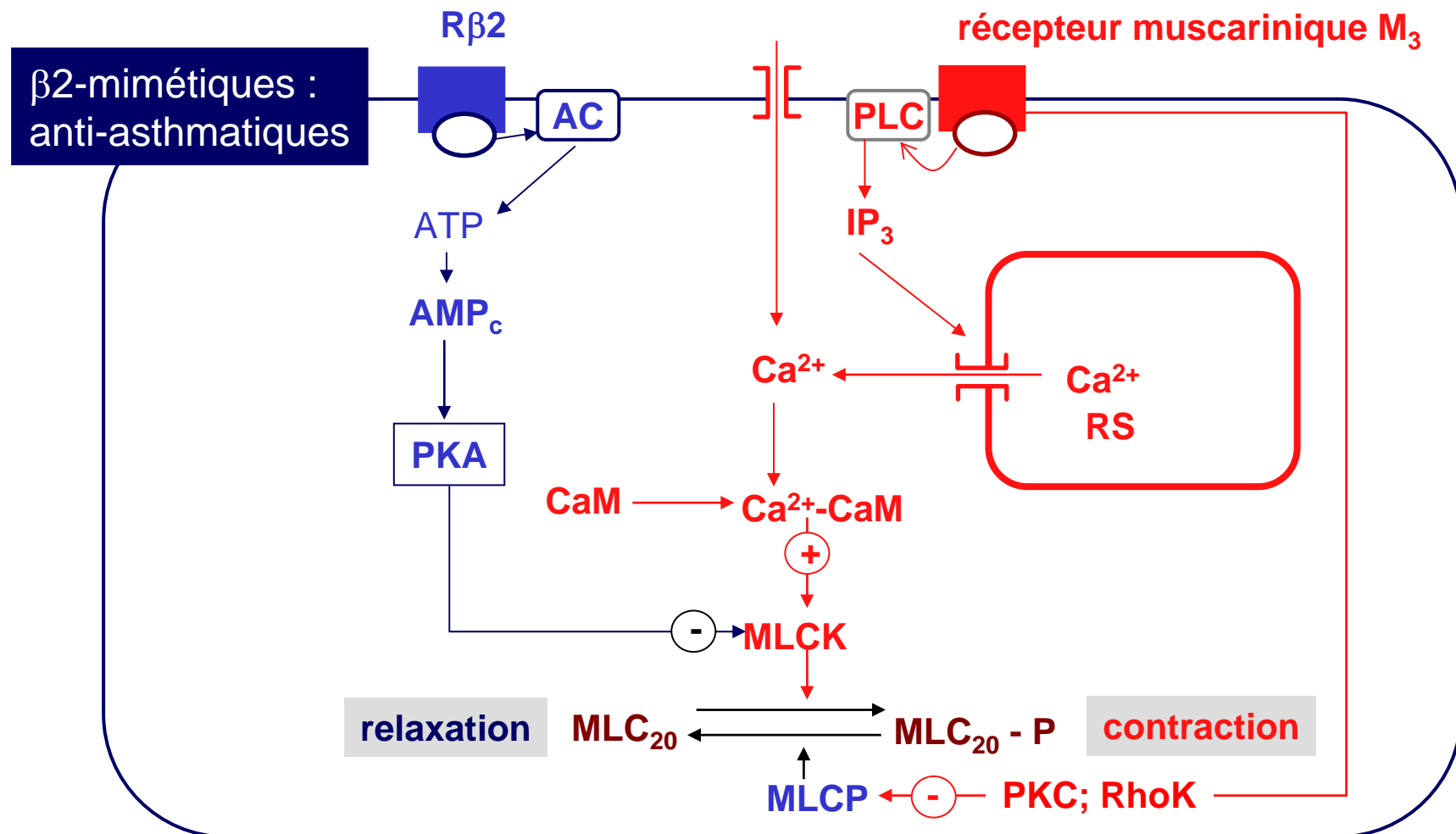
stimulation P2X →

- ouverture P2X
- influx Na<sup>+</sup>
- dépolarisation
- ouverture canaux L
- influx Ca<sup>2+</sup>

stimulation P2Y →

- production d'IP<sub>3</sub>
- ouverture des RIP<sub>3</sub>
- libération du Ca<sup>2+</sup> du RS

récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques: couplés à une protéine Gs



relation dynamique stimulation-réponse

relation intensité de la stimulation  $\leftrightarrow$  intensité de la réponse

corrélacion entre paramètres calciques et intensité de la réponse  
(vitesse, amplitude)

$\uparrow$  stimulation  $\rightarrow$   $\uparrow$  pic, plateau, oscillations  $\rightarrow$   $\uparrow$  vitesse, amplitude contraction

comment l'appareil contractile décode-t-il le signal calcique ?

sensibilité aux différents paramètres

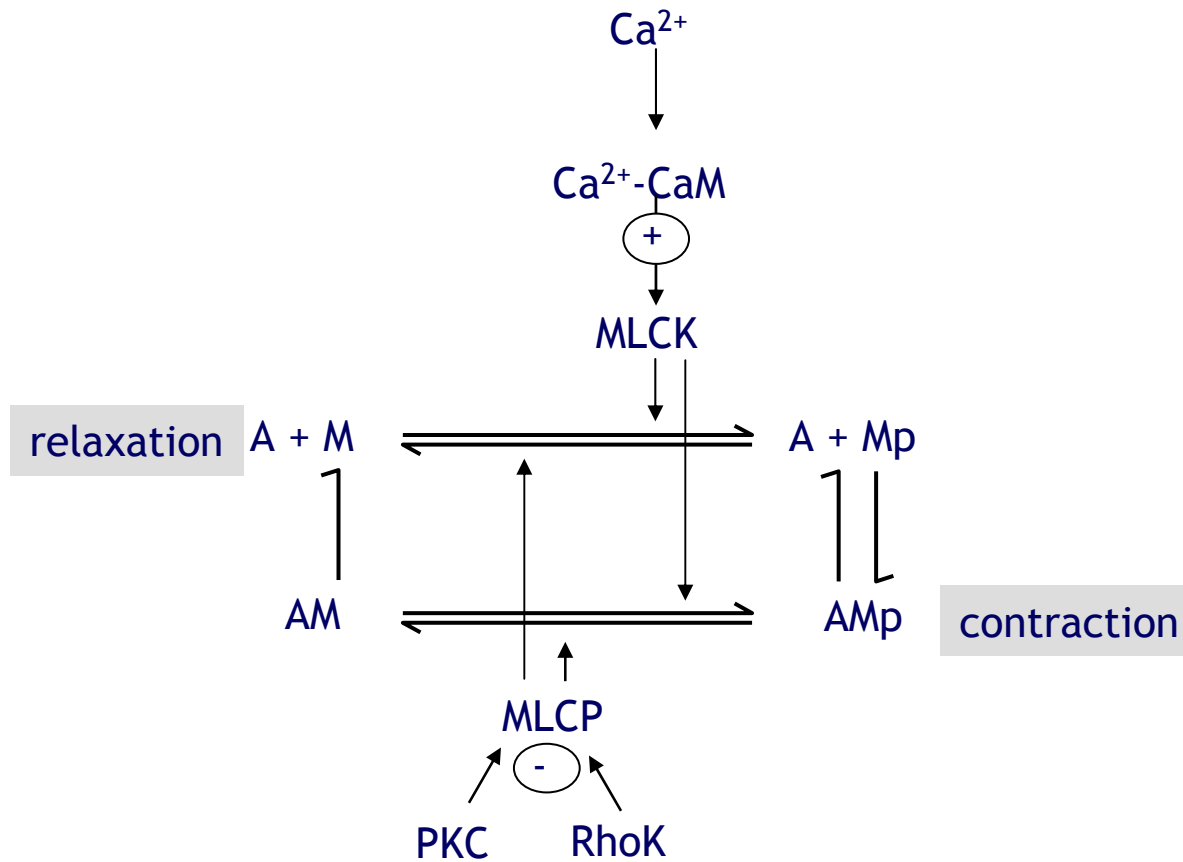
intégration du signal oscillant

au niveau cellulaire?

au niveau tissulaire?

schéma du modèle mathématique

modèle mathématique

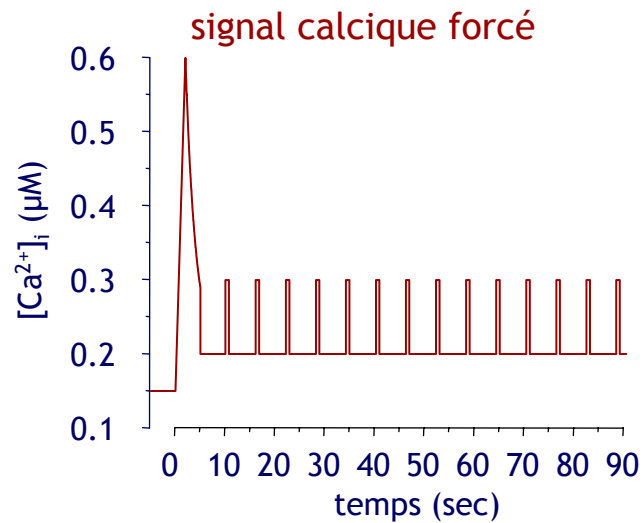






# mécanismes cellulaires

## décodage du signal calcique

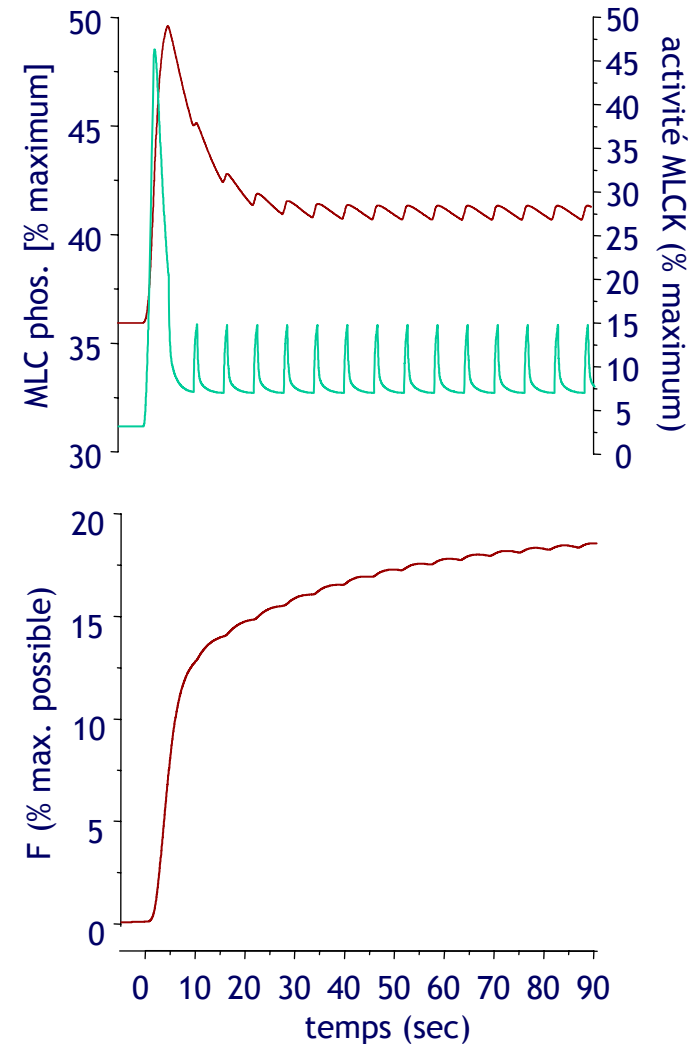


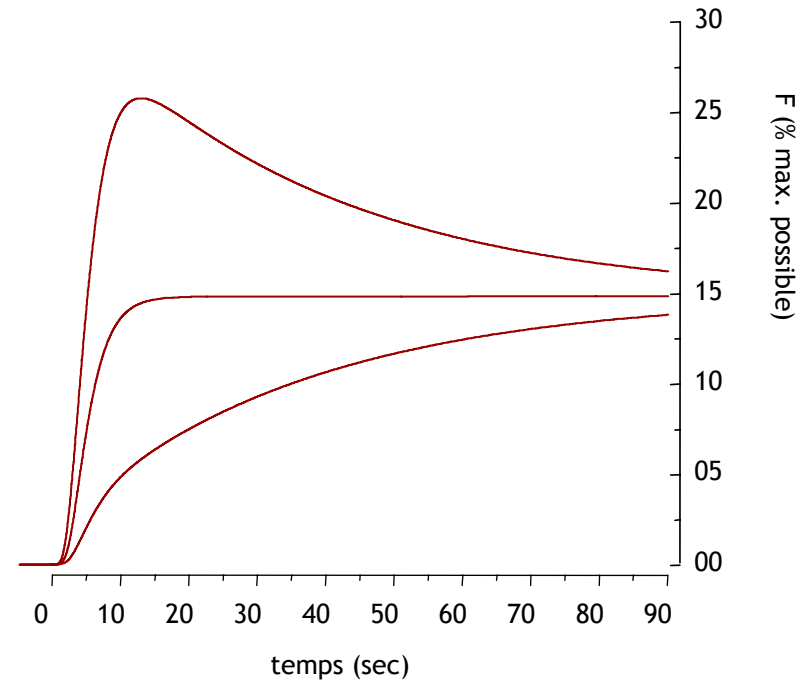
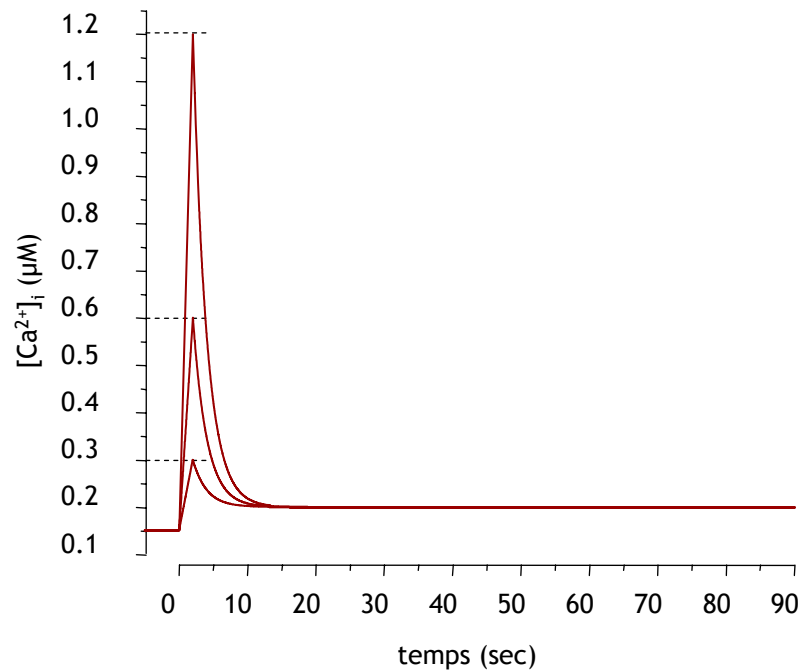
prédiction du modèle:  
intégration du signal oscillant  
au niveau cellulaire  
(phosphorylation de la  $MLC_{20}$ )

# modélisation mathématique

## intégration du signal oscillant

prédictions du modèle mathématique





l'amplitude du pic code :

➔ pour la vitesse de développement de la force

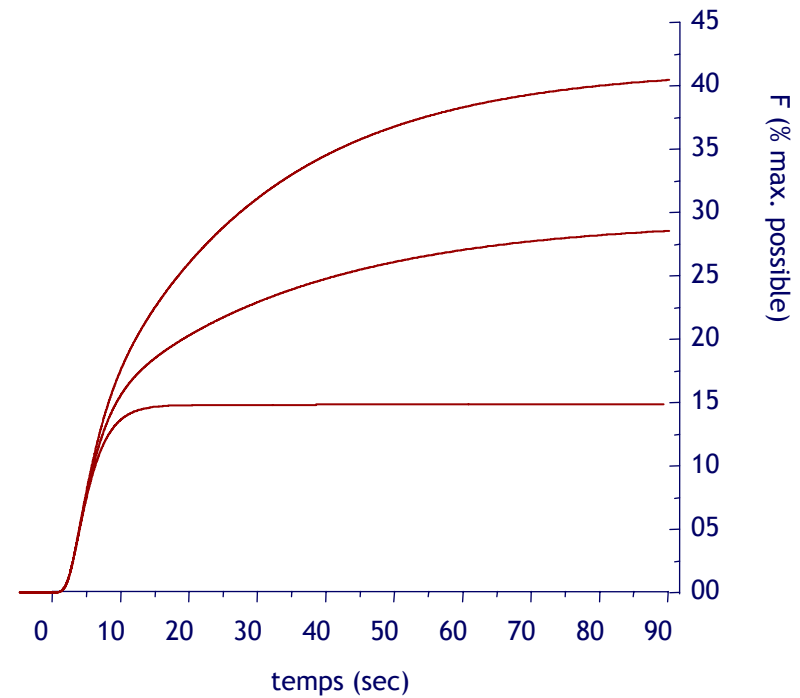
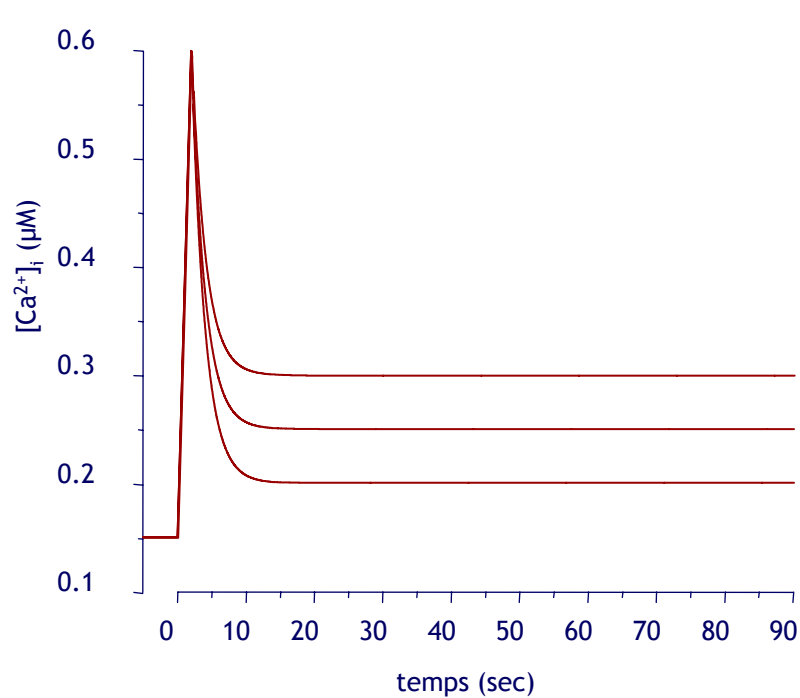
➔ pour l'apparition et l'amplitude d'un pic contractile transitoire

# mécanismes cellulaires

## décodage du signal calcique

# modélisation mathématique

## *codage lié au plateau calcique*



l'amplitude du plateau code :  
→ pour l'amplitude de la force maintenue

# mécanismes cellulaires

## décodage du signal calcique

gamme physiopathologique de la fréquence  
des oscillations calciques des myocytes des  
voies aériennes  
5-30 oscillations/min

5 oscillations /min

10 oscillations /min

15 oscillations /min

l'amplitude des oscillations code :  
→ pour l'amplitude de la force maintenue

# modélisation mathématique

*codage lié aux oscillations calciques*

