

Transmission synaptique

Plan :

Anatomie des synapses

Fonctionnement général des synapses

Définition et Critères d'un neurotransmetteur

Les récepteurs

PPSE et PPSI

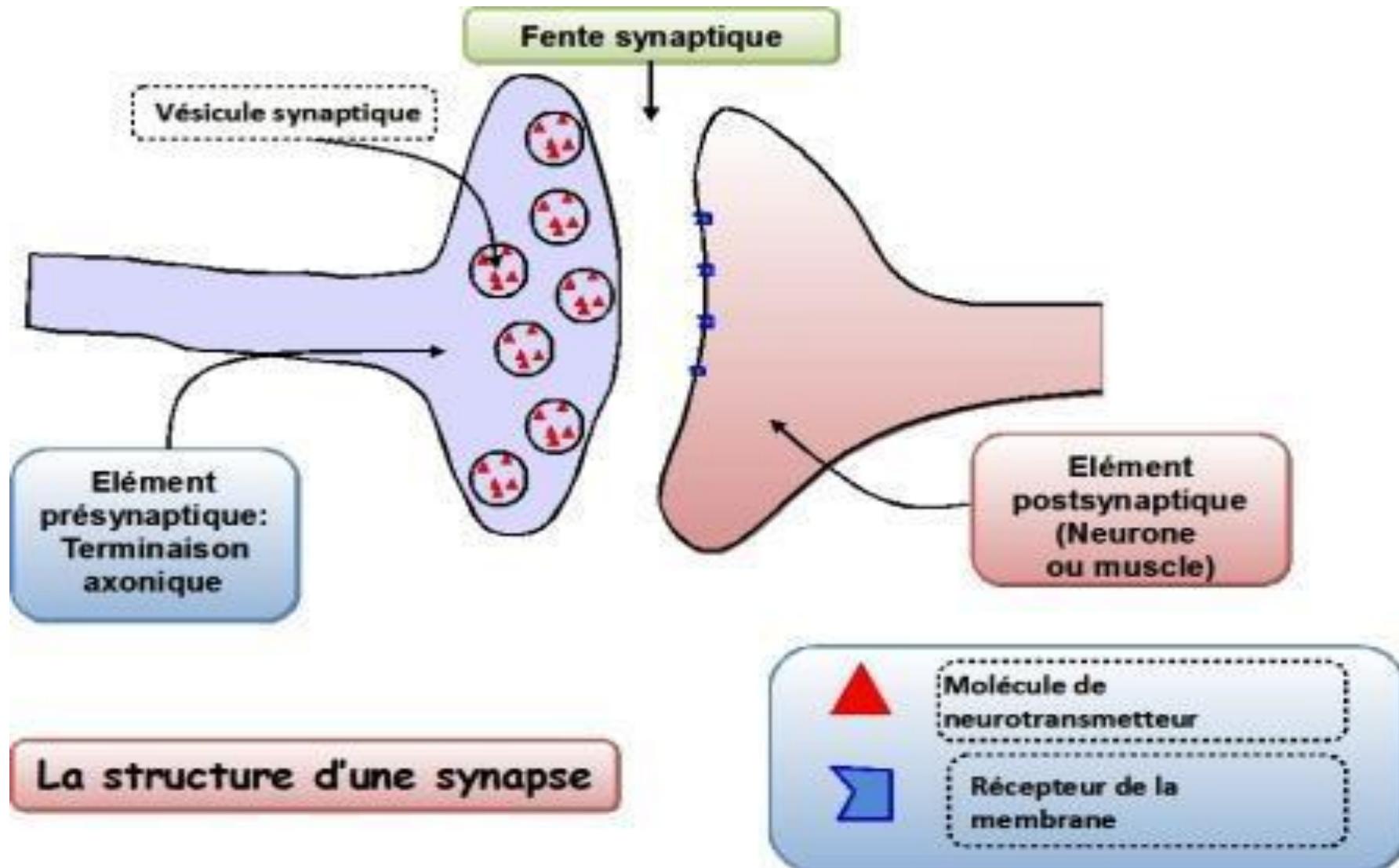
Classification des synapses

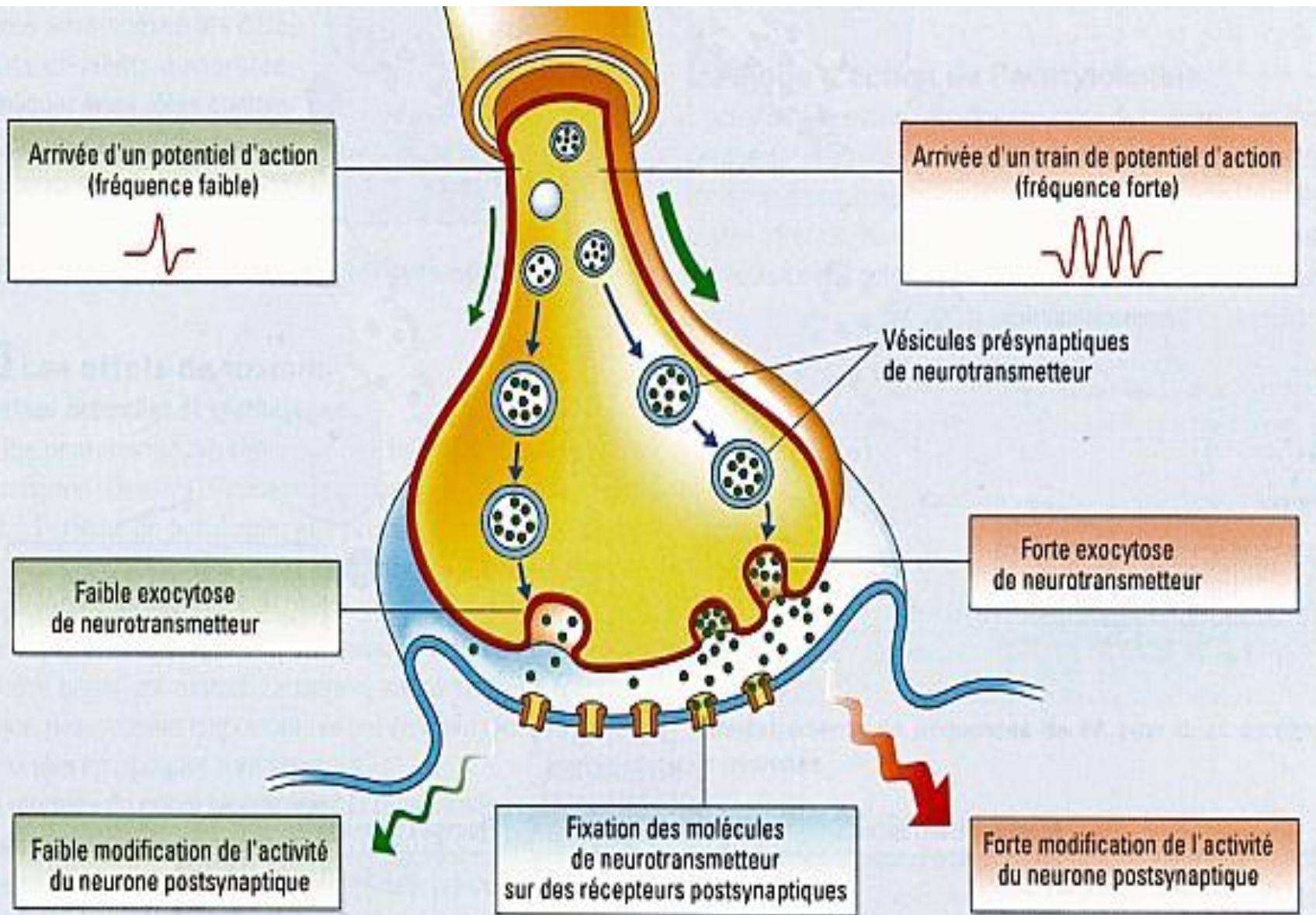
Synapses neuroneuronales

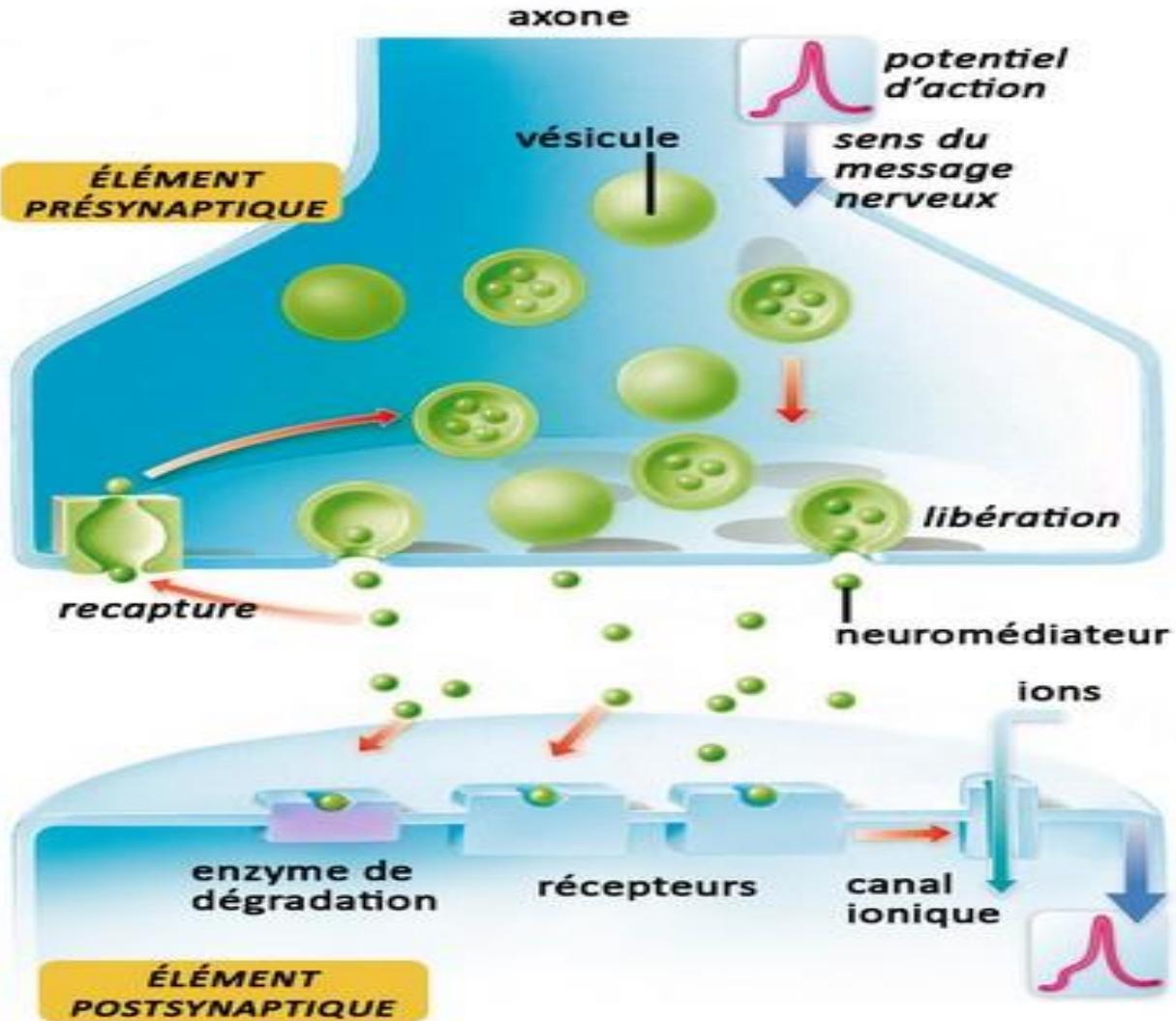
Synapses glandulaires ou du SNV

Synapses neuromusculaire ou plaque motrice

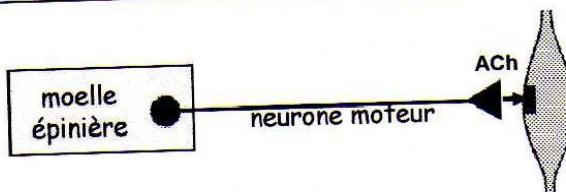
Pr M Bougrida
Physiologie clinique



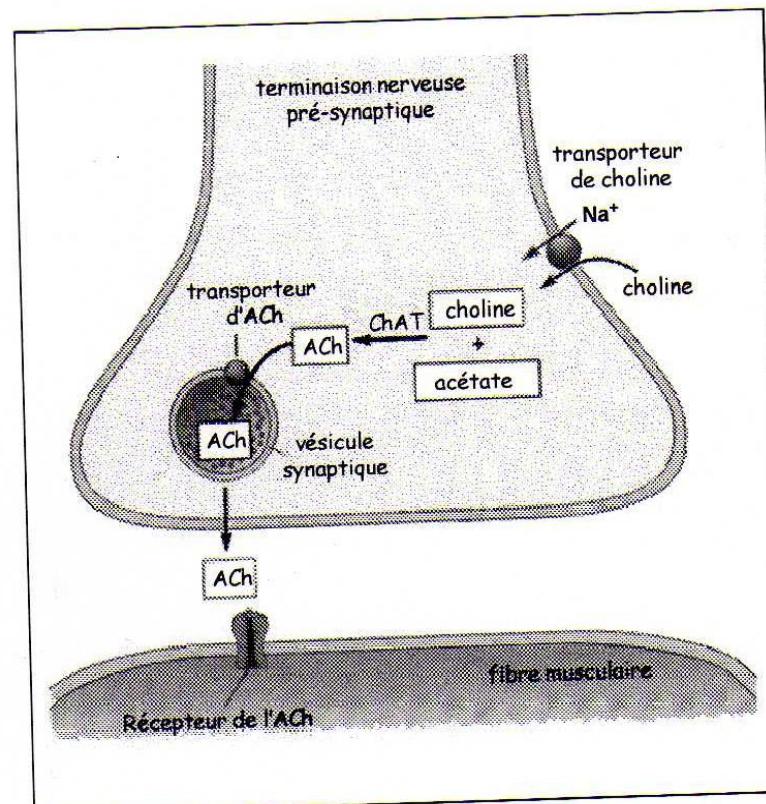
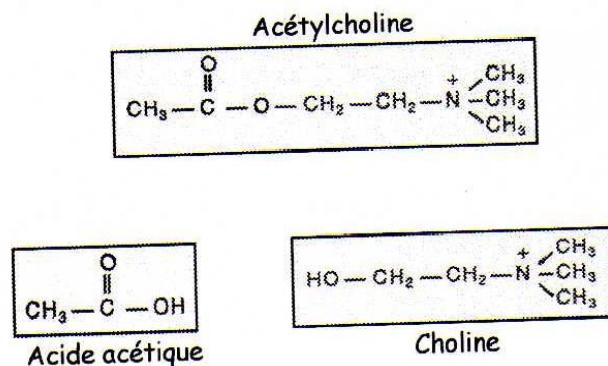




Synthèse et stockage du neurotransmetteur : cas de l'acétylcholine



L'acétylcholine est le neurotransmetteur de la synapse neuro-musculaire. Sa synthèse se fait dans les terminaisons des neurones moteurs.



Qu'est ce qu'un neurotransmetteur

Pour être qualifié de neurotransmetteur, une molécule doit remplir plusieurs critères, elle doit:

- être présente et stockée au niveau des terminaisons présynaptiques
- être synthétisée dans l'élément présynaptique (nécessité de précurseurs et d'enzymes)
- être libérée dans la fente synaptique en réponse à une stimulation de l'élément présynaptique, de façon
- dépendante des ions calcium, et en quantité suffisante pour induire une réponse de l'élément postsynaptique
- avoir des récepteurs spécifiques postsynaptiques (le contact direct de la molécule sur la membrane postsynaptique)
- doit pouvoir reproduire l'effet d'une stimulation présynaptique)
- avoir un moyen de dégradation ou de recapture pour être inactivée

Il y a une quarantaine de "neurotransmetteurs" mais tous ces critères n'ont été démontré que pour deux d'entre eux: l'acétylcholine et le GABA.

Les différents neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont divisés en plusieurs catégories :

- les monoamines : sont synthétisées à partir d'un acide aminé :
 - les catécholamines sont dérivées de la tyrosine : dopamine, noradrénaline,adrénaline (épinephrine et norépinephrine sont des francisations des termes anglais).
 - la sérotonine (5-HT) qui dérive du tryptophane
 - l'histamine dérivée de l'histidine
- les endorphines, molécules similaires aux opiacés
- les acides aminés : acide glutamique, acide aspartique, GABA, glycine
- substances chimiques diverses : acétylcholine, ATP
- les neuropeptides : VIP, substance P, neuropeptide Y, somastatine, vasopressine, angiotensine II, oxytocine, gastrine, cholécystokinine, thyrotropine, insuline, glucagon, calcitonine, neurotensine, bradykinine, ...

Synthèse du NT

- Se fait surtout dans les boutons terminaux
- C'est pourquoi il y a autant de mitochondries

Stockage

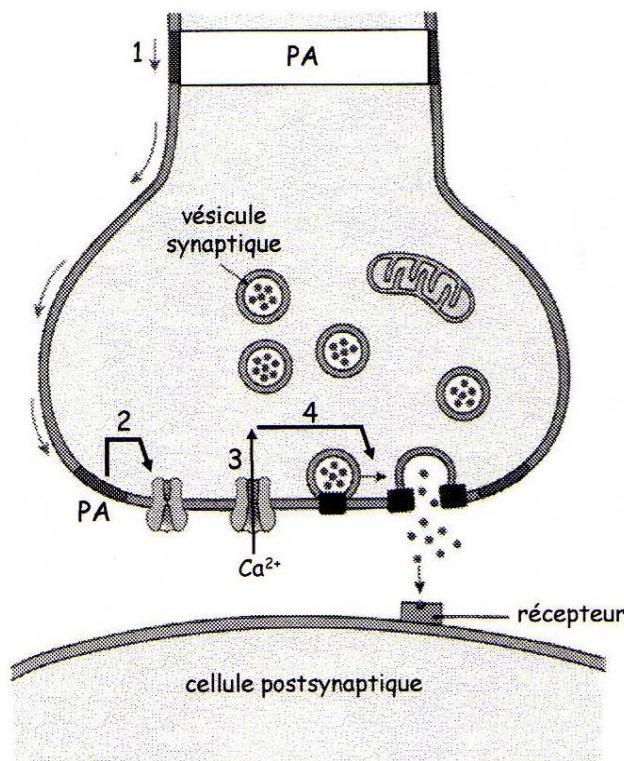
- Le NT ne peut pas rester libre dans le neurone, sinon, il est détruit par des enzymes.
- Stocké dans les vésicules synaptiques.
- Un bouton contient plusieurs milliers de vésicules, qui contiennent chacune près de 100 000 NT !

Les récepteurs

Récepteurs membranaires

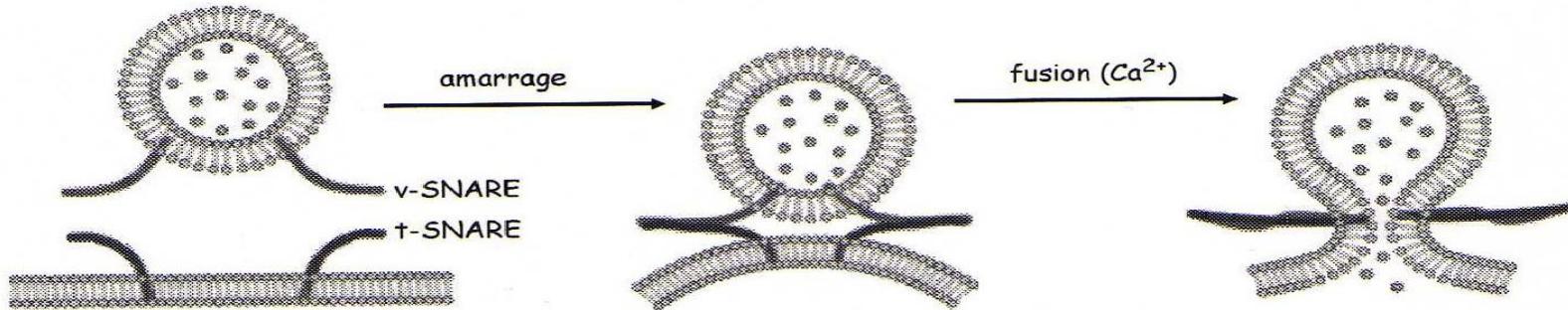
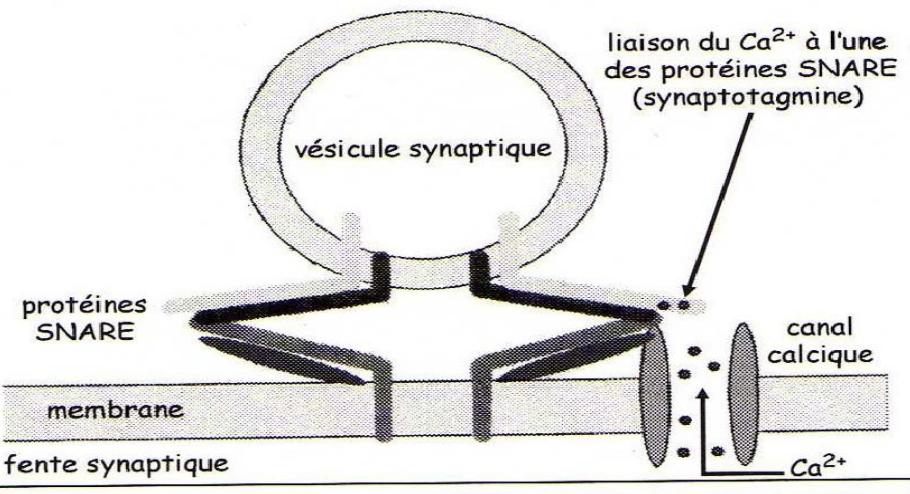
- Récepteurs couplés à la Protéine G :
- Récepteurs couplés aux canaux ioniques
- Récepteurs couplés aux enzymes

Libération du neurotransmetteur



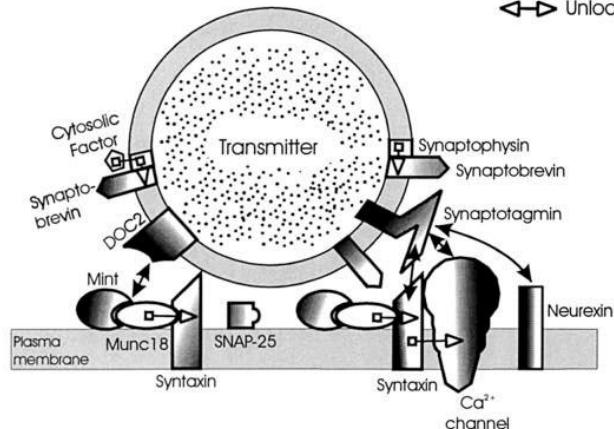
- 1) Un potentiel d'action (PA) envahit la terminaison présynaptique
- 2) Sous l'effet de la dépolarisation membranaire, des canaux calciques s'ouvrent dans la membrane présynaptique
- 3) Des ions Ca^{2+} entrent dans la terminaison présynaptique
- 4) Les ions Ca^{2+} permettent la libération du neurotransmetteur par exocytose.

Libération du neurotransmetteur



Docking

Before docking SNAREs are bound and unavailable

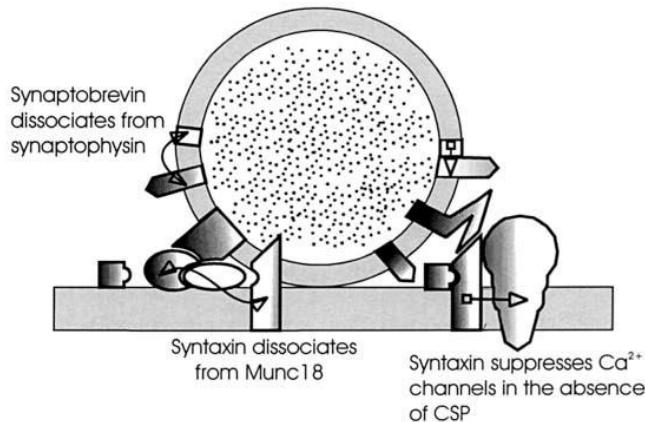


Protein-Protein Interactions involved in :

- ↔ Docking
- Molecular Brakes
- ↔↔ Unlocking

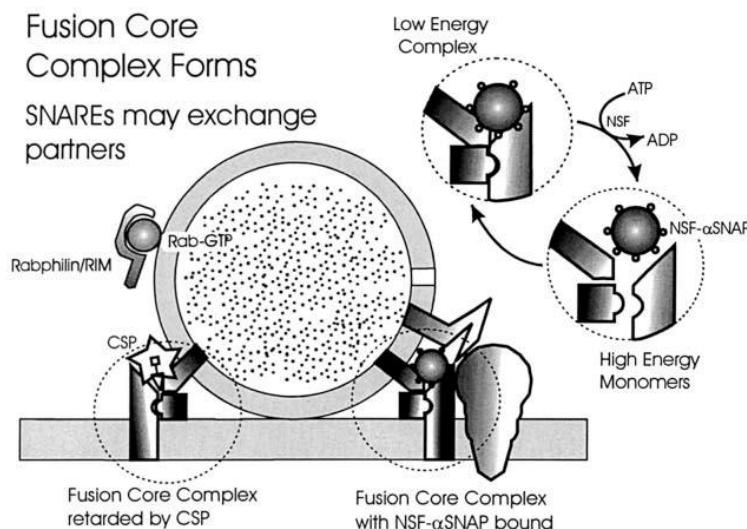
Docked Vesicle

After docking SNAREs are 'unlocked' and begin to form fusion complexes



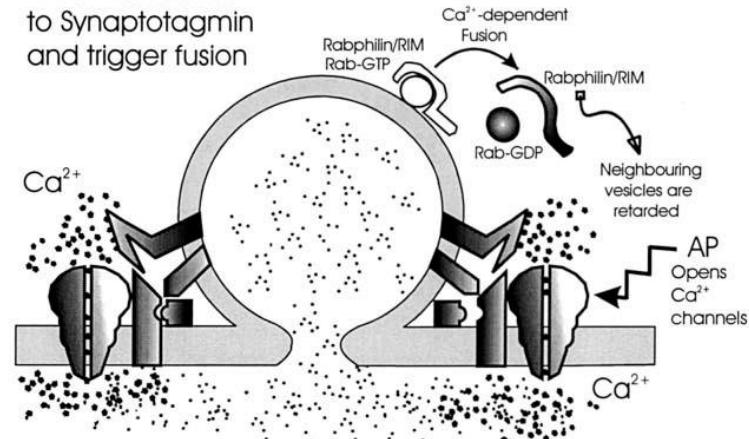
Fusion Core Complex Forms

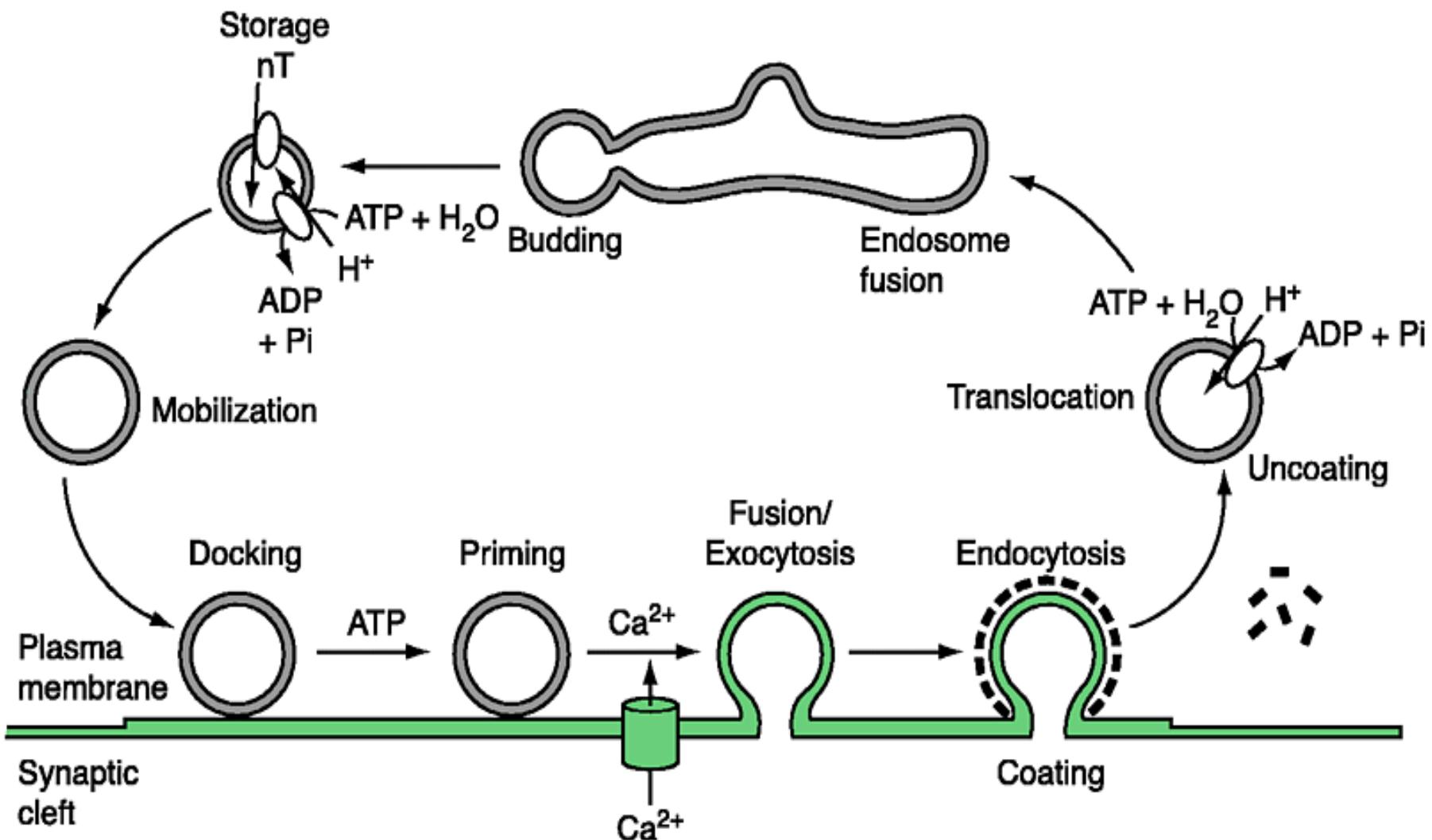
SNAREs may exchange partners



Fusion

4 Ca²⁺ ions bind to Synaptotagmin and trigger fusion





Libération du neurotransmetteur



Le botulisme est causé par l'ingestion de conserves mal stérilisées, contaminées par la bactérie *Clostridium botulinum*.

Cette bactérie produit un poison violent, la toxine botulinique. Un mg de cette toxine peut tuer plus de 33 milliards de souris. Elle agit en coupant les protéines SNARE au niveau de la synapse neuro-musculaire, ce qui empêche la libération de l'ACh, d'où paralysies musculaires y compris respiratoires.

Les effets post synaptiques

PPSE : Potentiel post synaptique excitateur

PPSI : Potentiel post synaptique inhibiteur

Le PPSE :

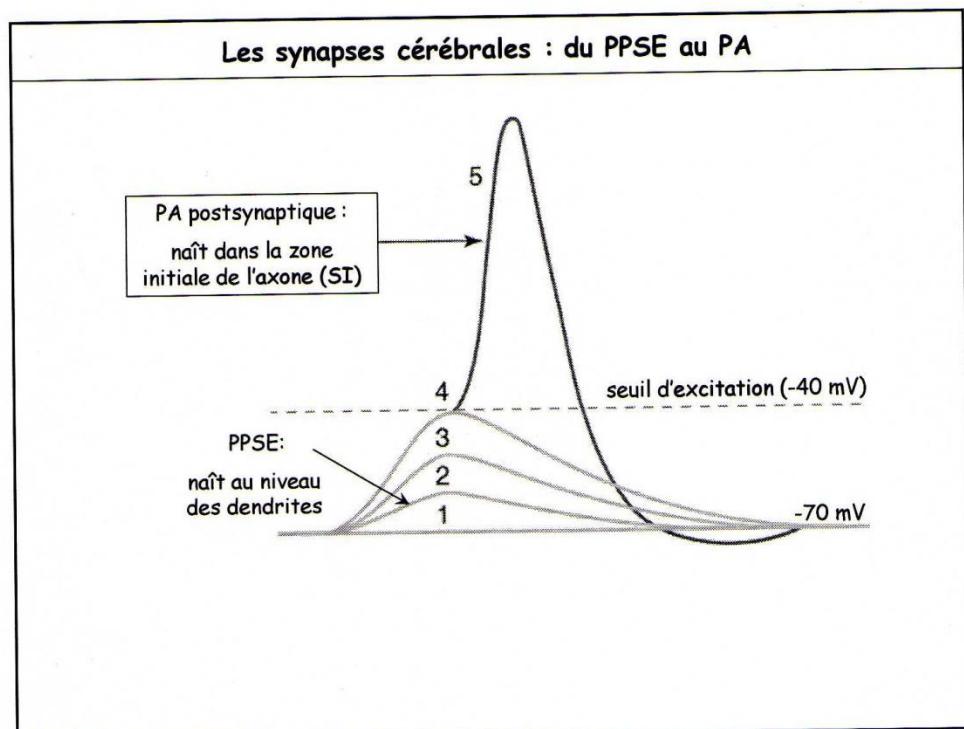
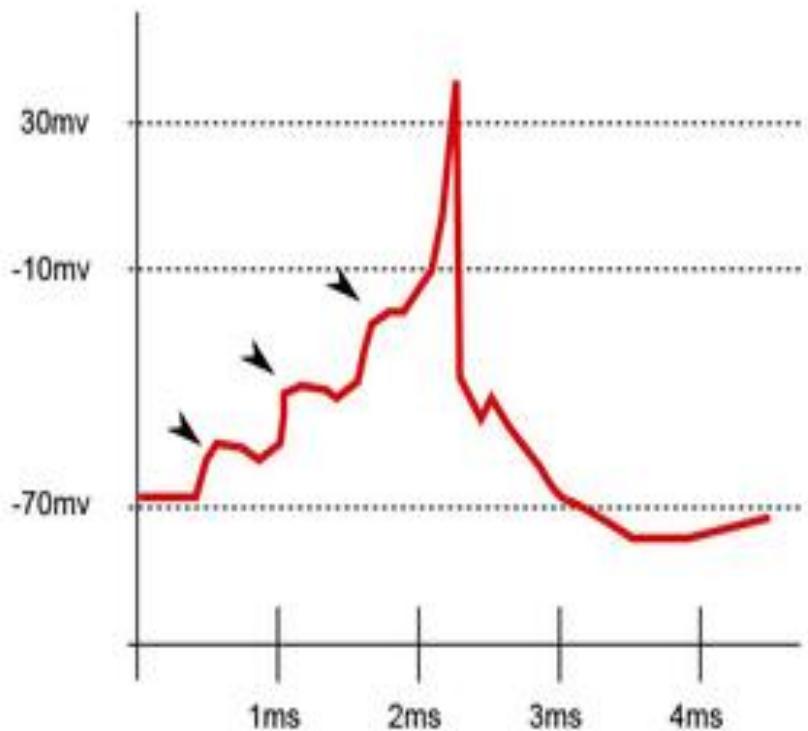
Mécanisme ionique : Sodique

Potentiel dépend de la concentration du NT

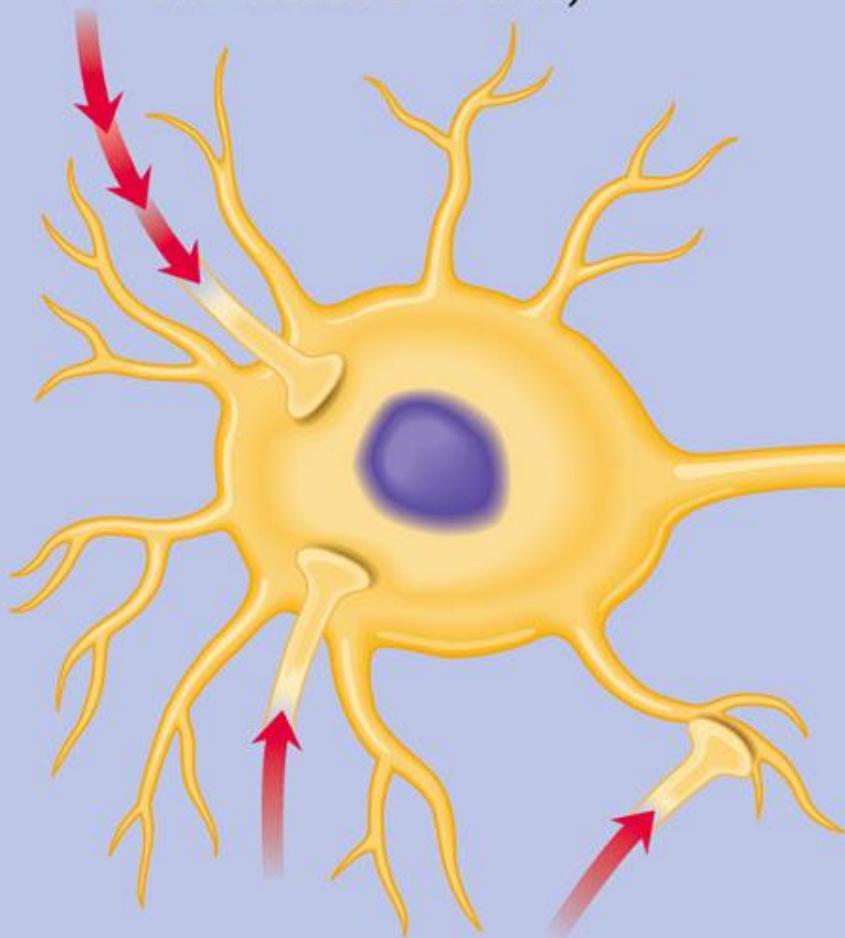
Sommations temporelles

Sommations spatiales

Sommations temporelles

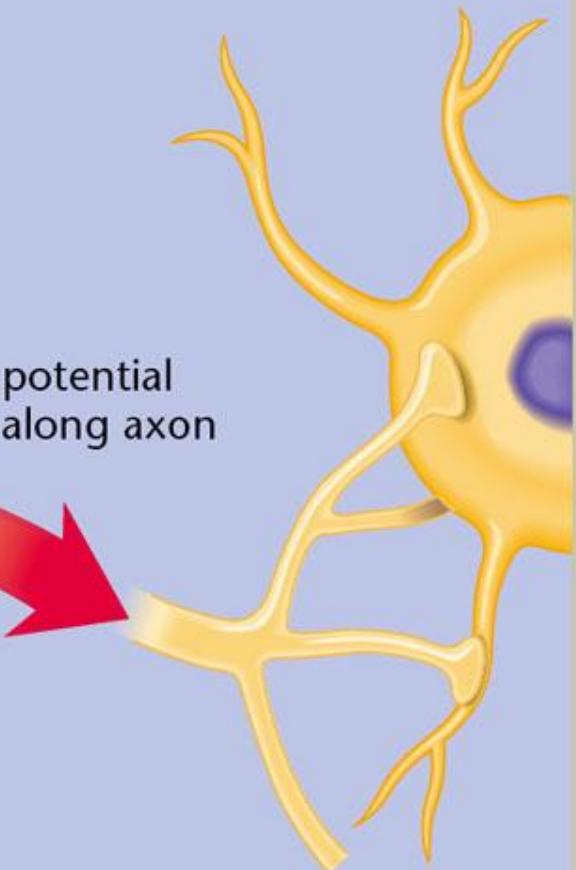


Temporal summation
(several impulses from
one neuron over time)



Spatial summation (impulses from
several neurons at the same time)

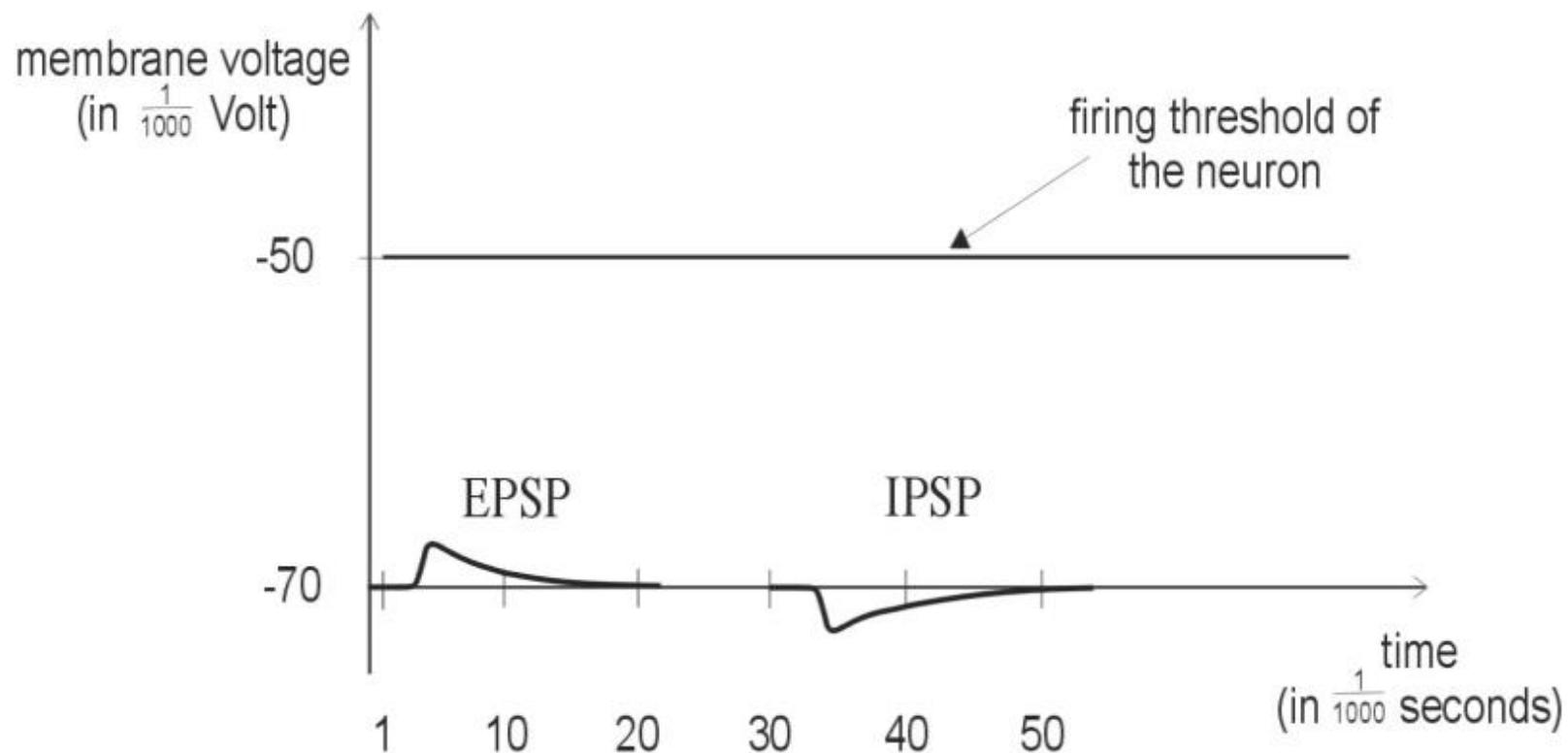
Action potential
travels along axon

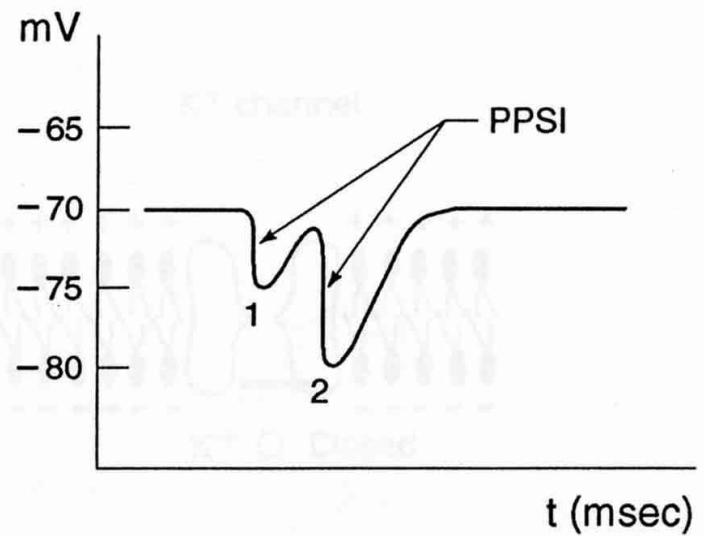
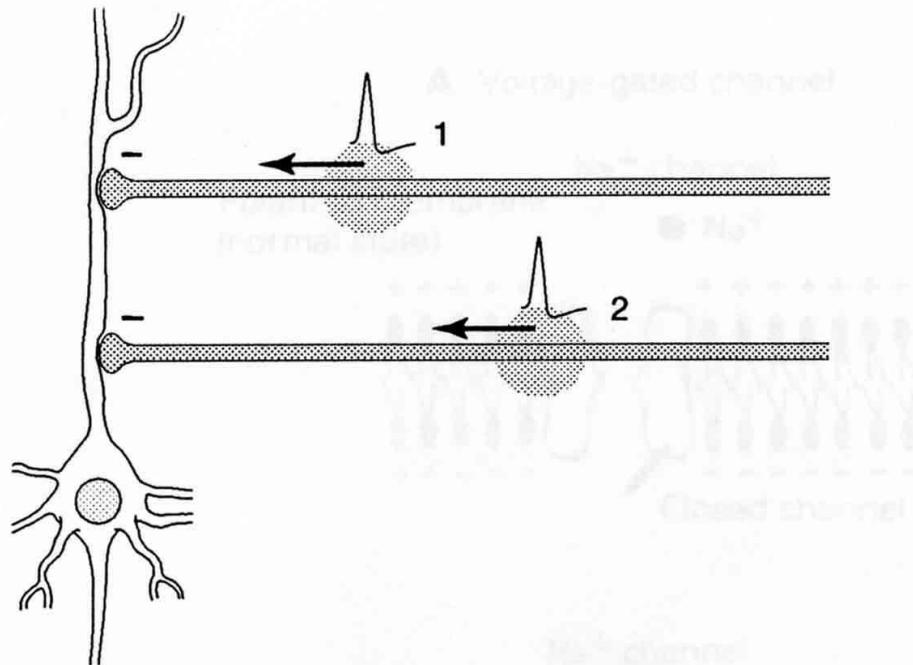


Le PPSI

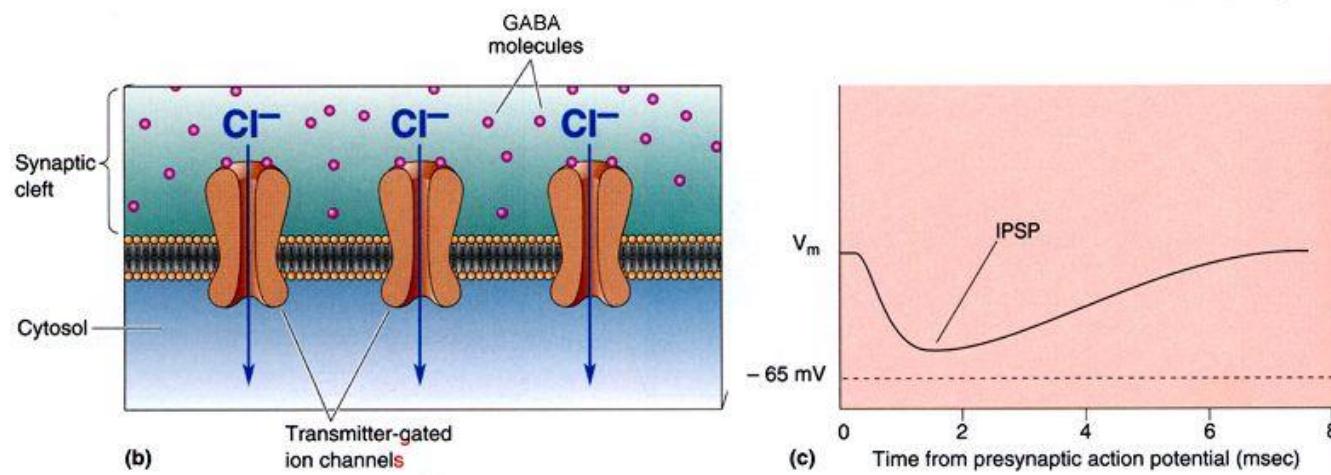
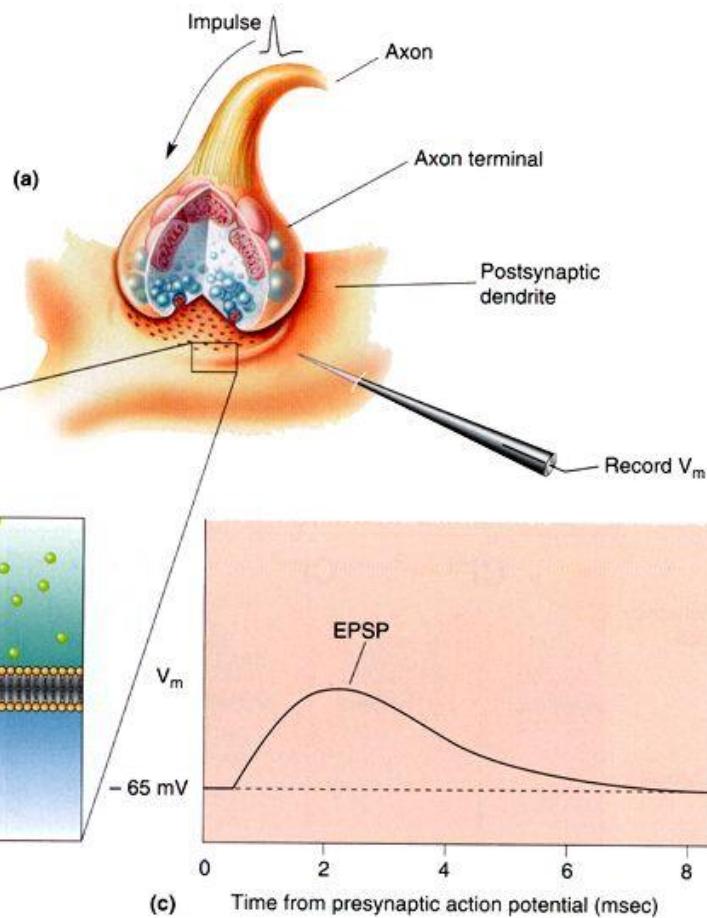
Mécanisme ionique : Entrée du chlore Cl-

Hyperpolarisation avec un temps de croissance de 1 à 2 ms et un temps de décroissance de 12 ms



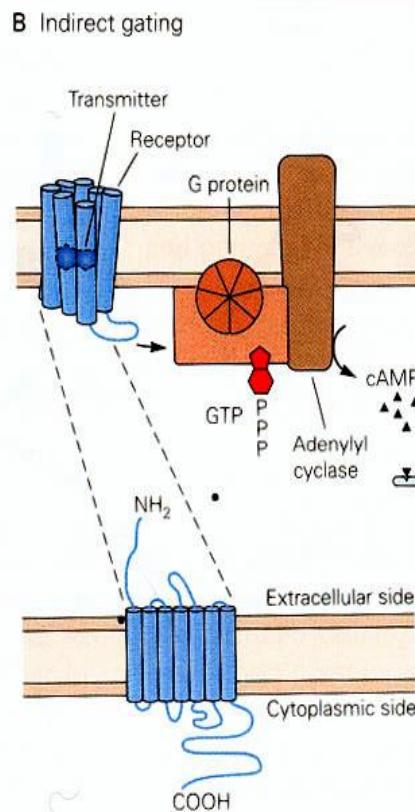
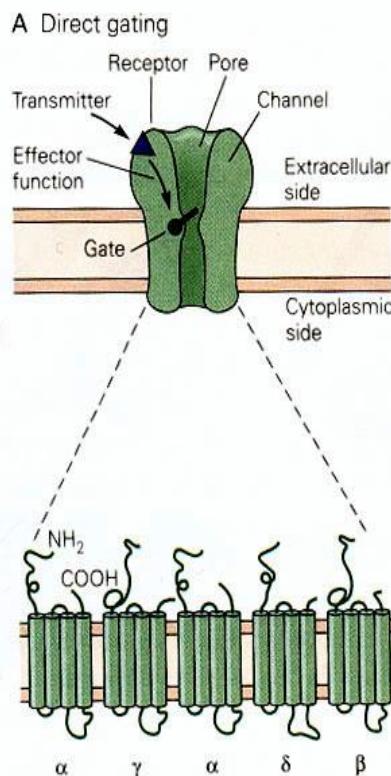


Potentiels postsynaptiques inhibiteurs: sommations temporelle et spatiale

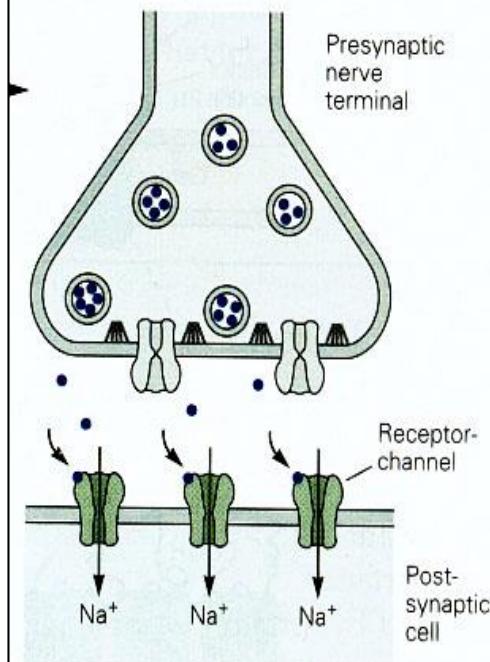


Transmission synaptique

Transduction chimio-électrique et/ou chimio-chimique

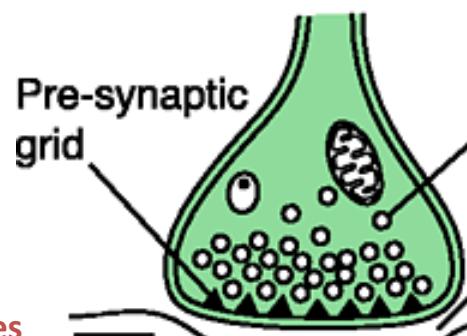


Receptor-channels open,
Na⁺ enters the postsynaptic
cell and vesicles recycle



Synapses symétriques et asymétriques

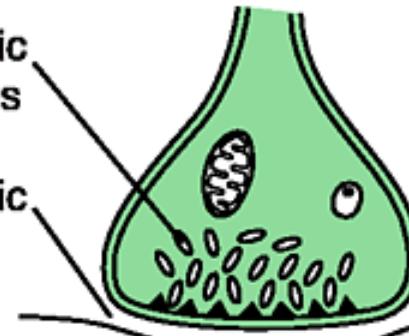
type 1 (asymmetric)



Epines dendritiques
Ou
Dendrites distales

Type 1

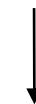
type 2 (symmetric)



Surfaces dendritiques
Ou
Soma

Type 2

7.10 Copyright Academic Press, 2001



**Synapses
Excitatriques**

**Synapses
Inhibitrices**

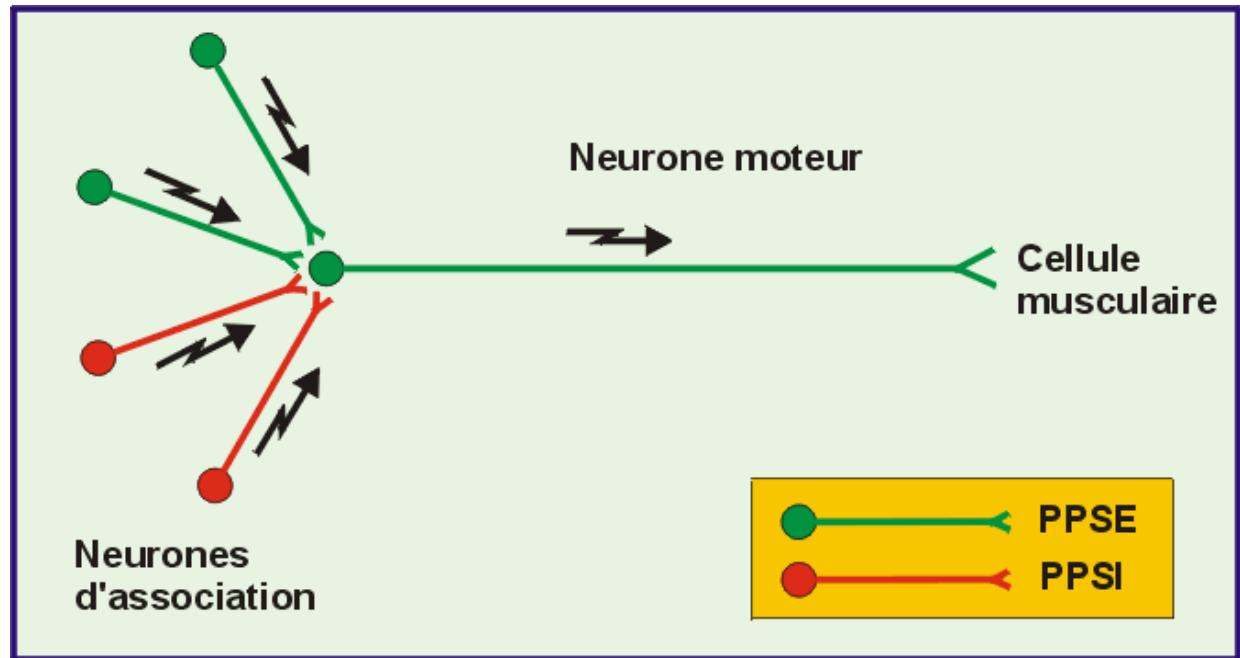
Gray 1959.

FREIN / ACCÉLÉRATEUR

Chaque neurone reçoit des terminaisons qui l'excitent et d'autres qui l'inhibent (dépolarisent ou hyperpolarisant)

Ex. neurone moteur

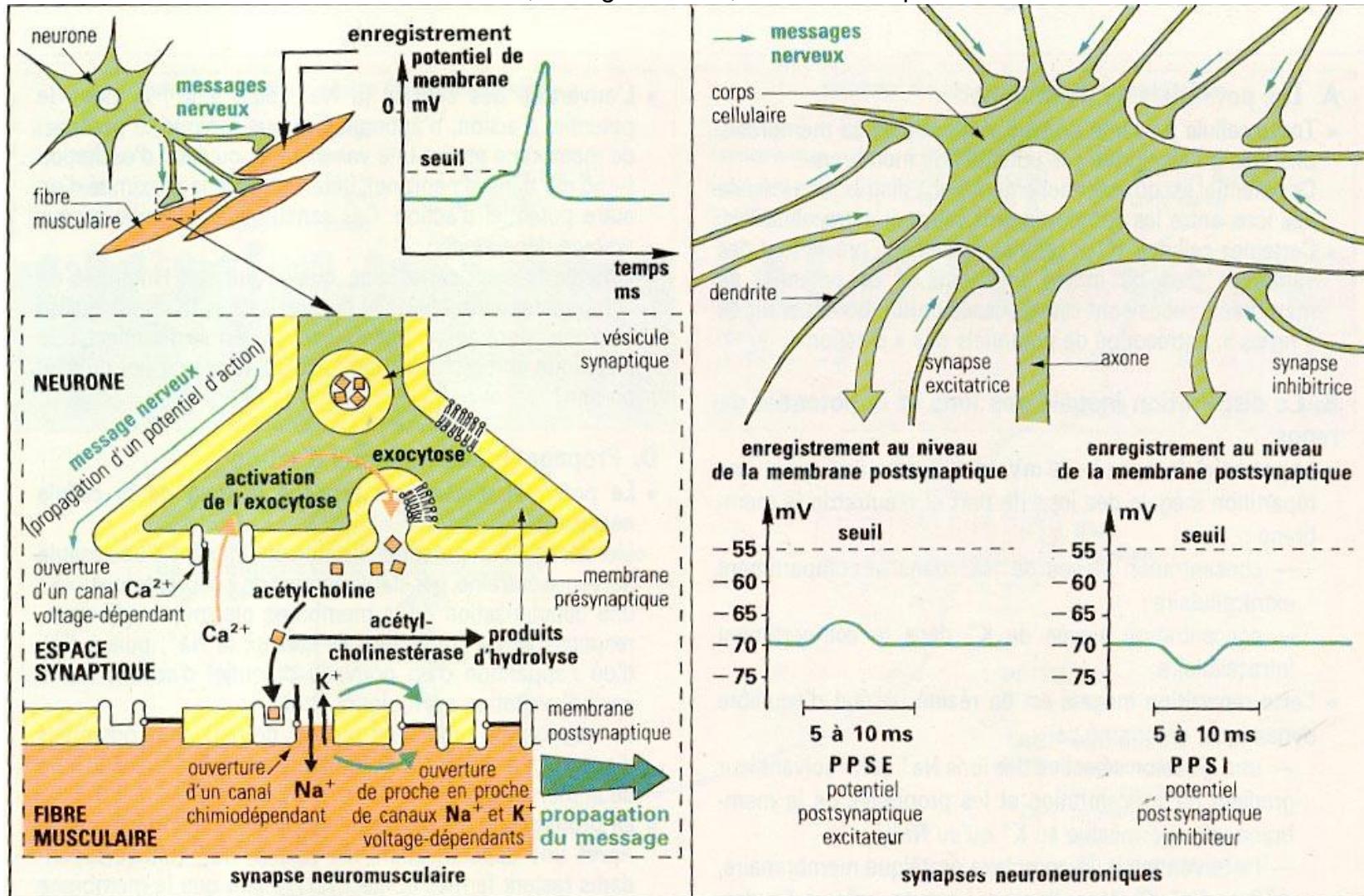
S'il y a plus d'excitation que d'inhibition, le neurone moteur est dépolarisé au-delà du seuil et il y a influx.



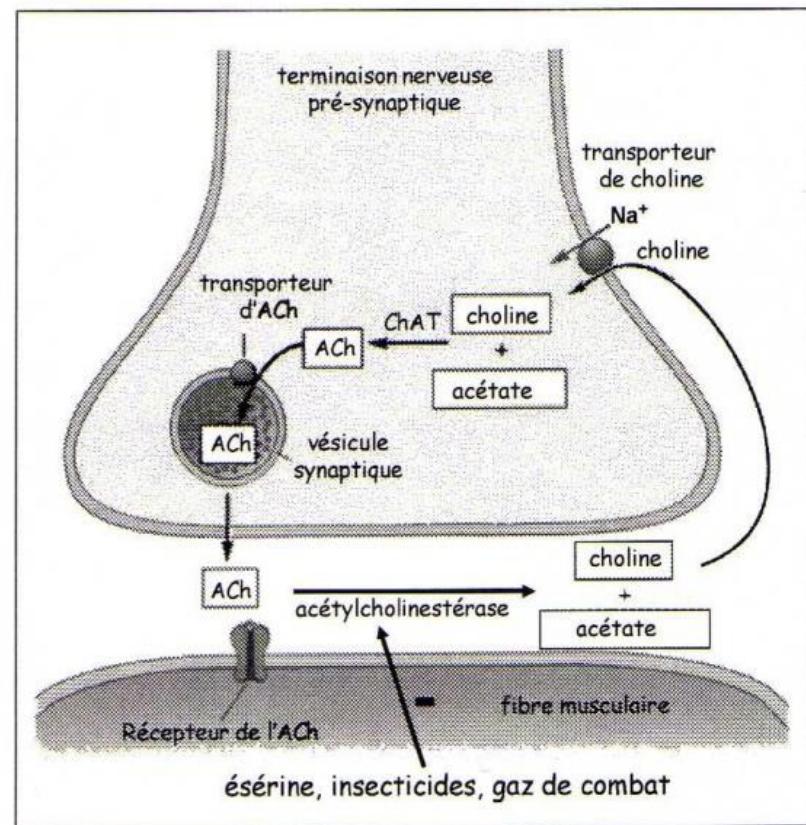
S'il y a plus d'inhibition que d'excitation, le neurone moteur ne se dépolarise pas jusqu'au seuil. Il n'y a pas d'influx transmis.

Comparaison de la transmission synaptique neuro-musculaire et neuro-neuronique

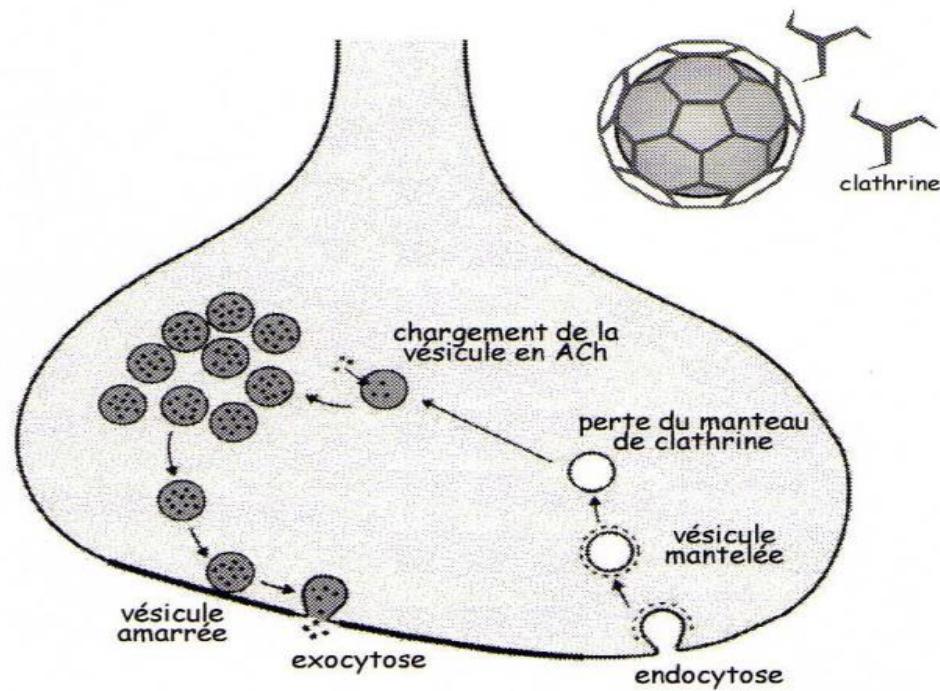
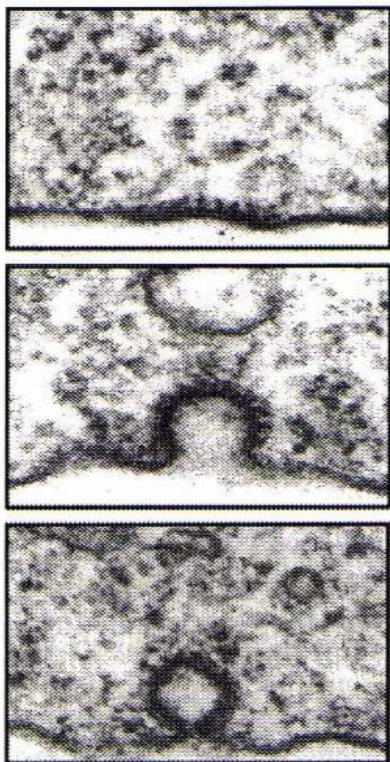
Demouem et al, *Biologie Term D*, Nathan 1989 p150



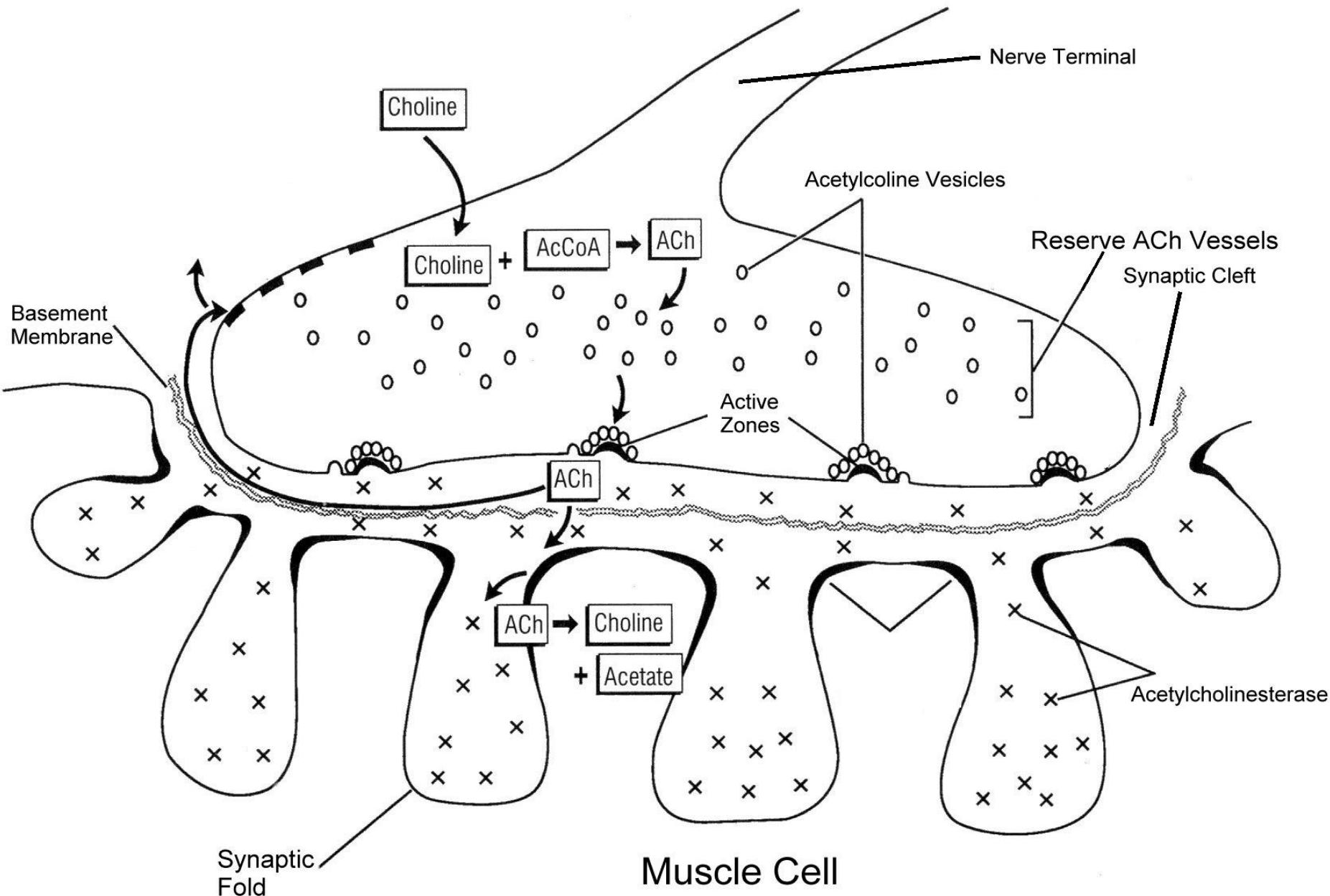
Elimination du neurotransmetteur : cas de l'acétylcholine

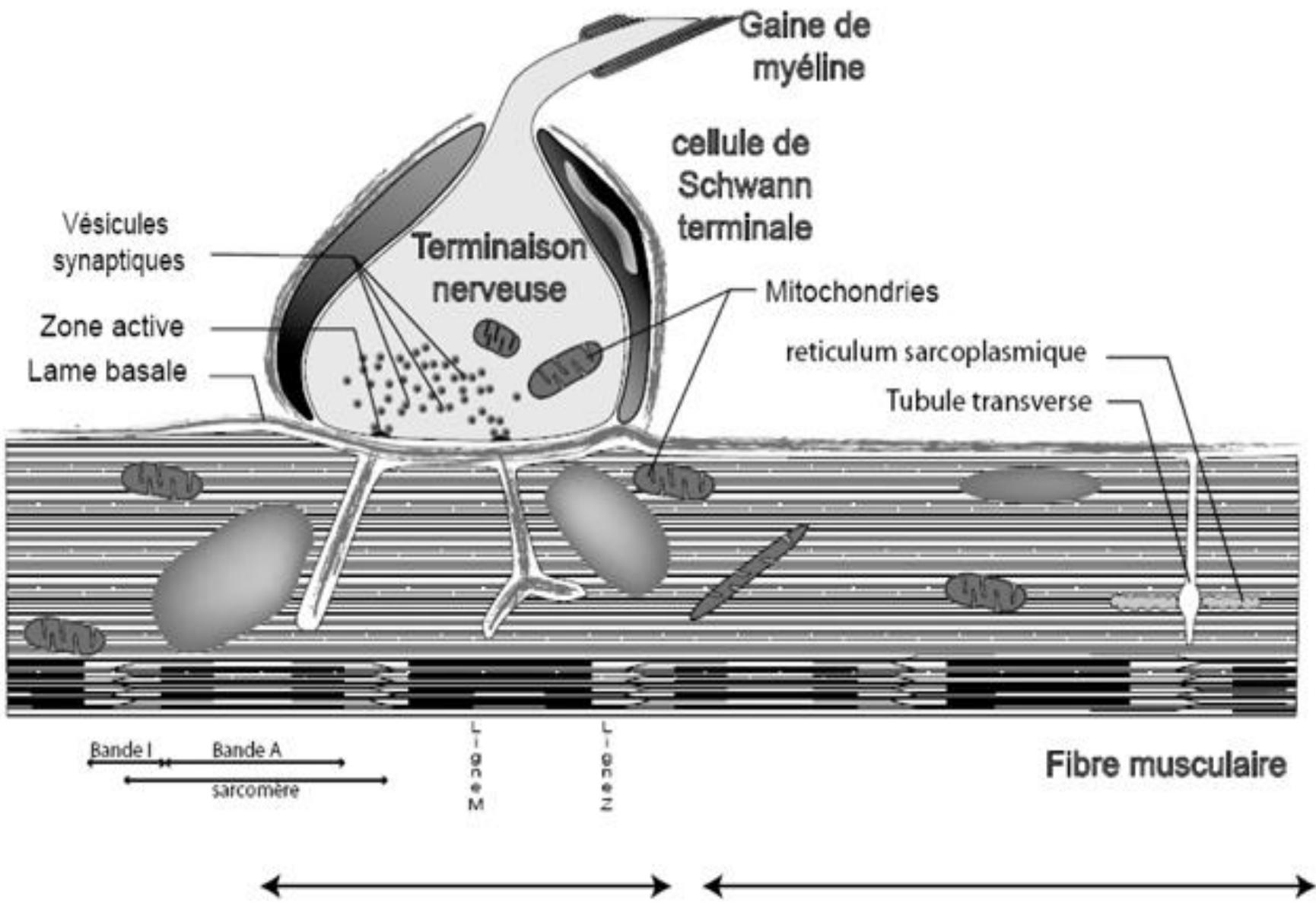


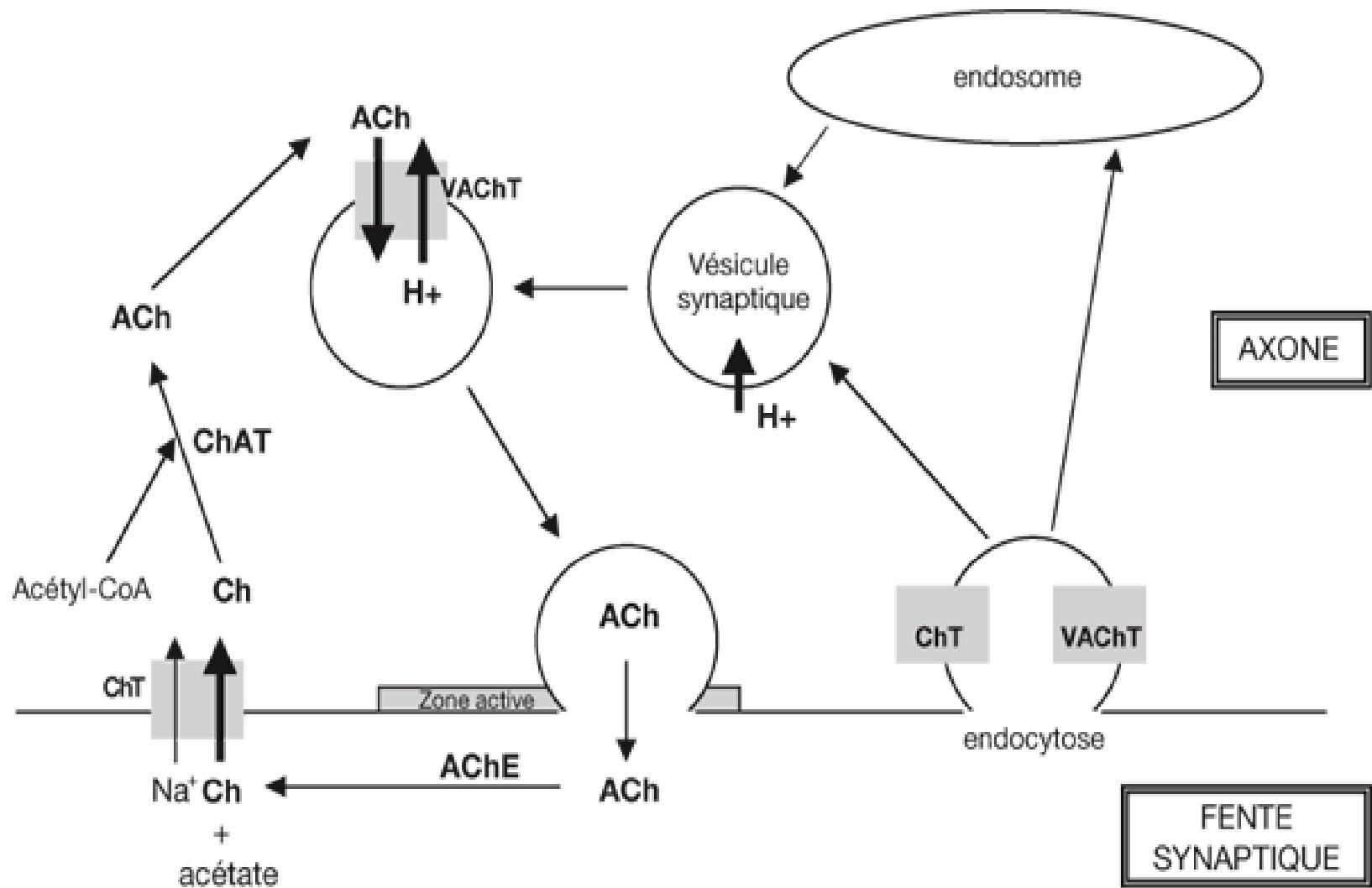
Recyclage des vésicules synaptiques



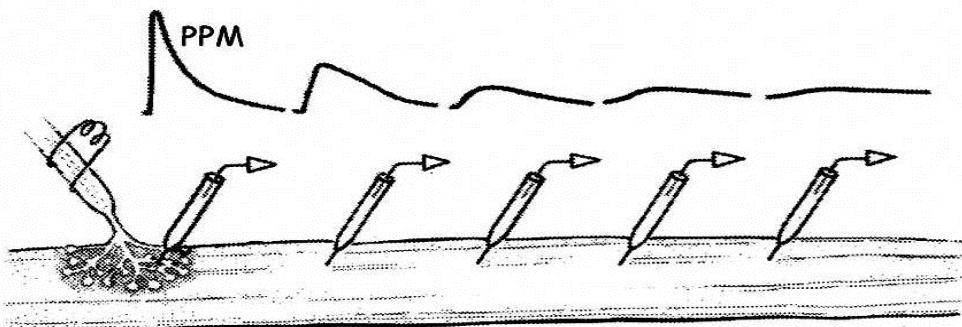
Synapse neuromusculaire





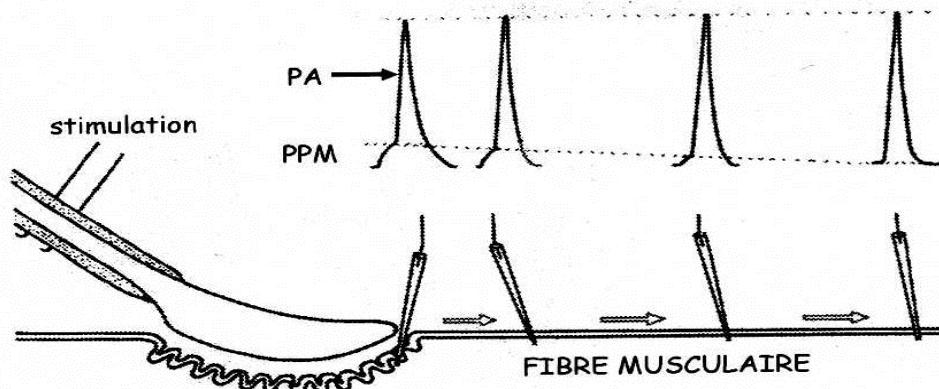


La synapse neuromusculaire : propriétés du PPM



Expérience avec curare dans le bain
(pas de PA)

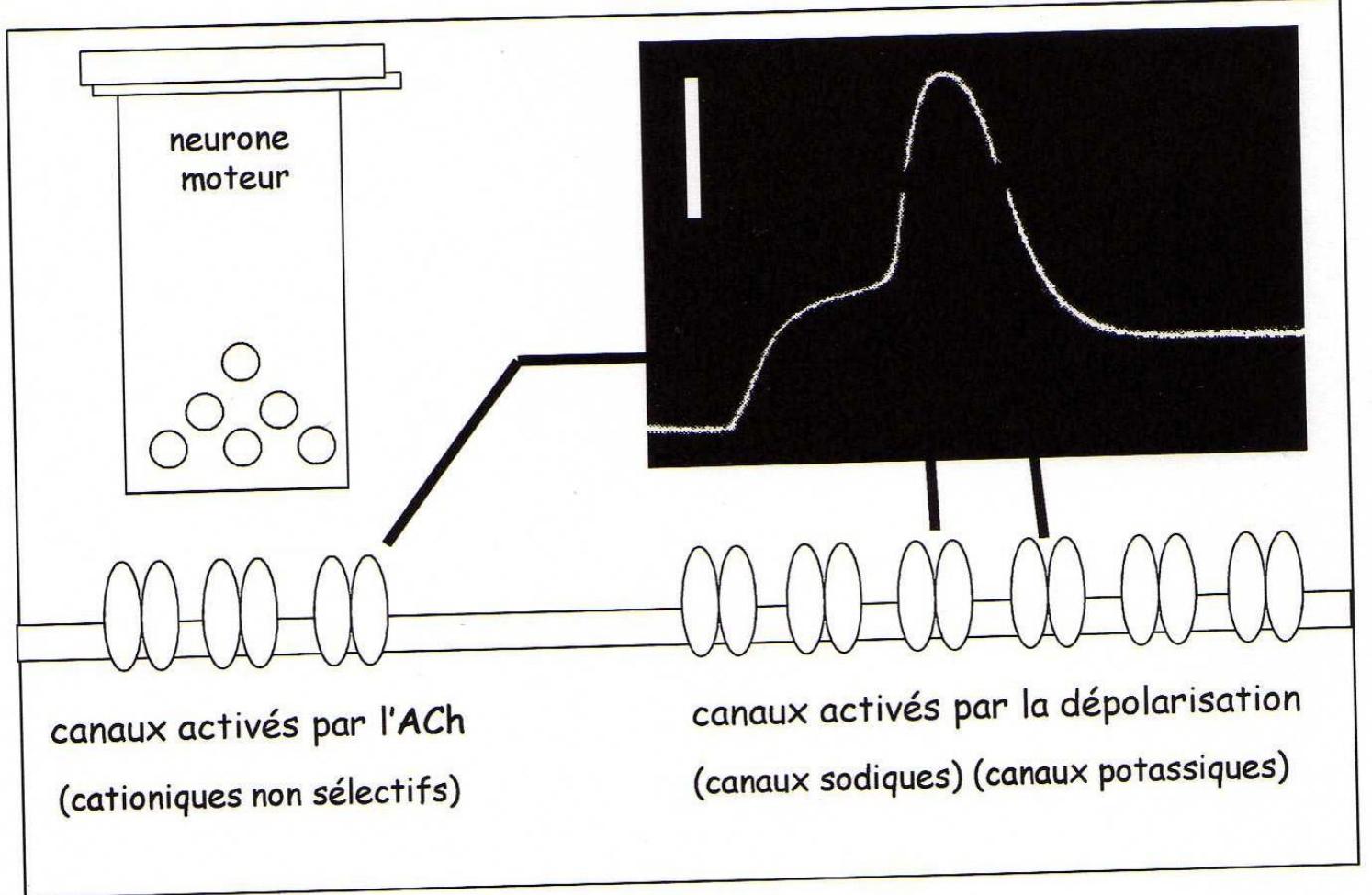
Le PPM diminue d'amplitude avec la distance. A quelques mm de la synapse, il n'est plus détectable.



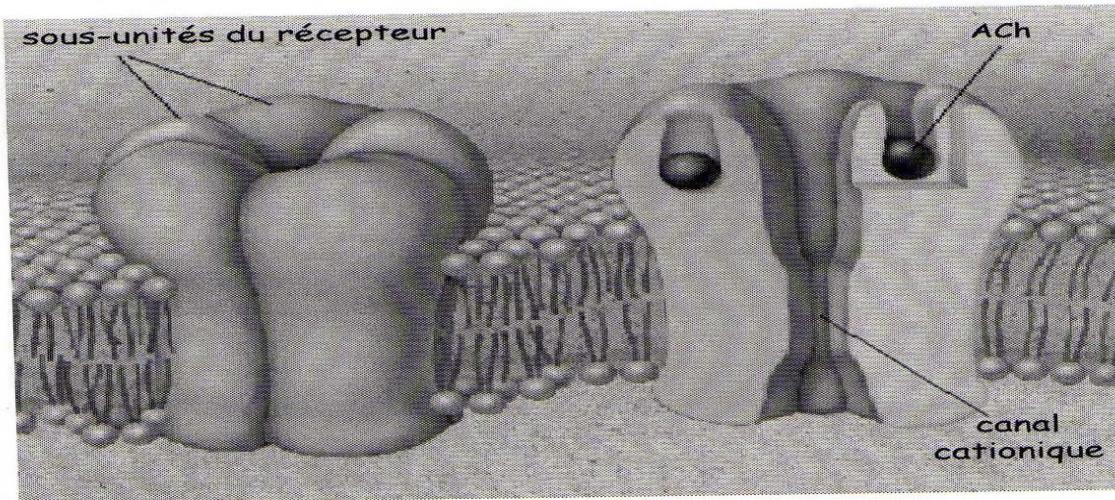
Expérience sans curare dans le bain

Le PA se propage sur de grandes distances sans diminution d'amplitude.
Le PPM n'existe qu'au niveau synaptique et à son voisinage.

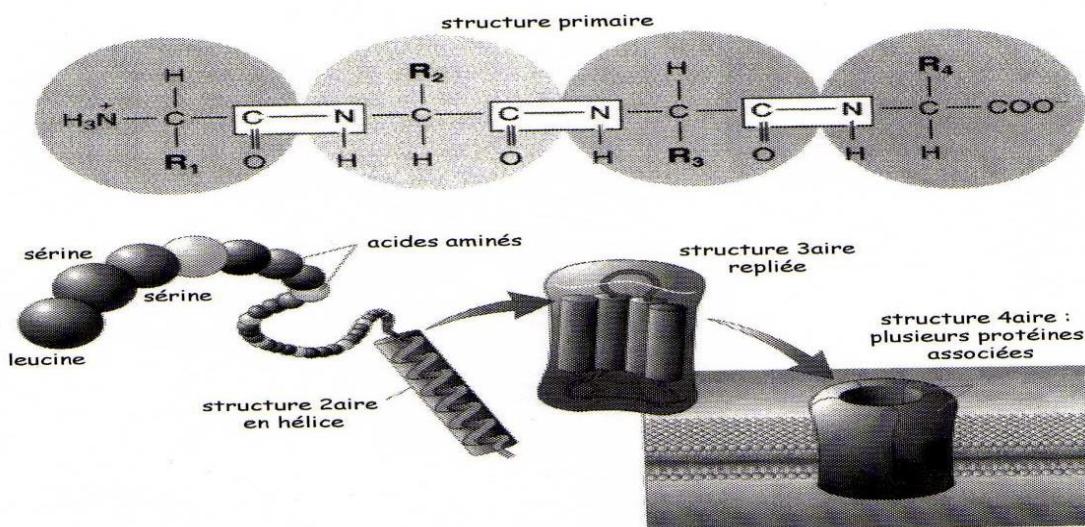
La synapse neuromusculaire : du PPM au PA musculaire



La synapse neuromusculaire : structure du récepteur postsynaptique

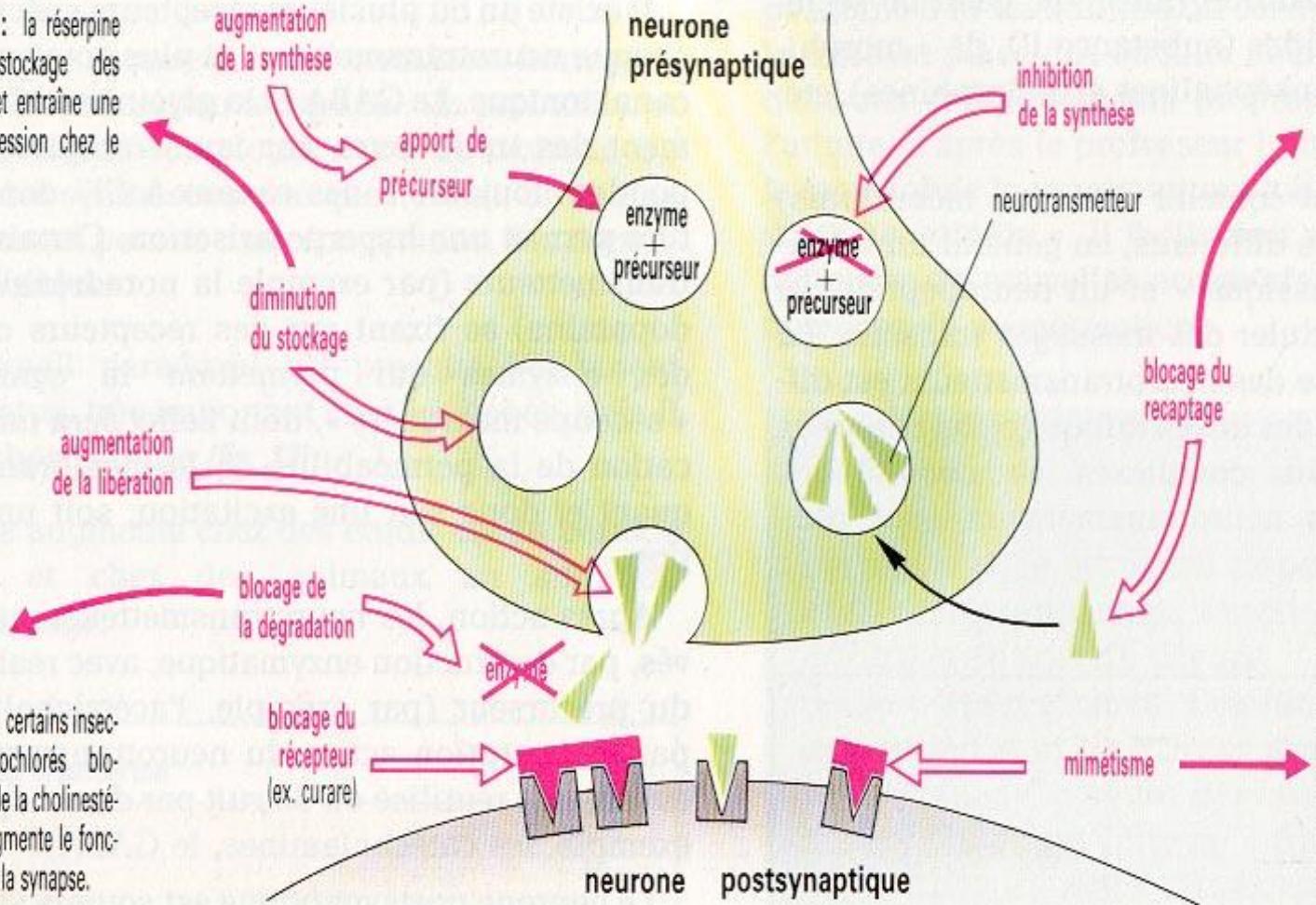


La synapse neuromusculaire : structure du récepteur postsynaptique



Effets de différentes substances sur le fonctionnement synaptique

exemple : la réserpine bloque le stockage des monoamines et entraîne une sorte de dépression chez le sujet.



exemple : la cocaine bloque la récupération de la noraadrénaline et de la sérotonine et amplifie donc le fonctionnement synaptique.

exemple : certains insecticides organochlorés bloquent l'action de la cholinestérase ce qui augmente le fonctionnement de la synapse.

exemple : le LSD et la sérotonine ont une forme voisine dans une partie de leurs molécules. En se fixant sur le récepteur le LSD produit des effets identiques à la sérotonine, de manière exagérée.

fig. 16 : Modifications du fonctionnement synaptique par diverses substances.

Références

Physiologie humaine : Hervé guénard édition 2009

Traité de physiologie : A Guyton

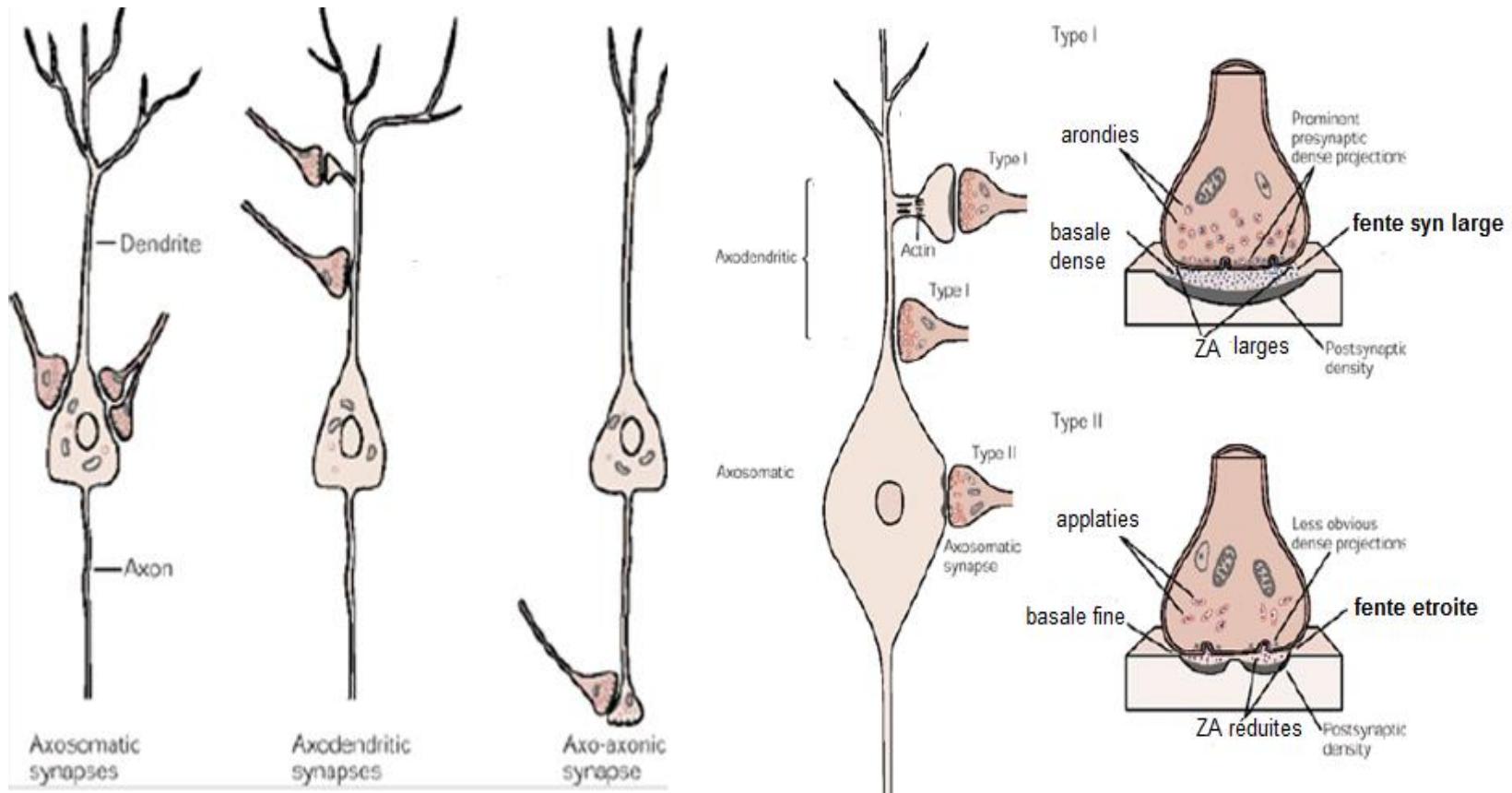
Atlas de physiologie

Neurophysiologie : A Guyton

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

Synapses neuroneuronales et neurotransmetteurs

SYNAPSES NEURONEURONALES

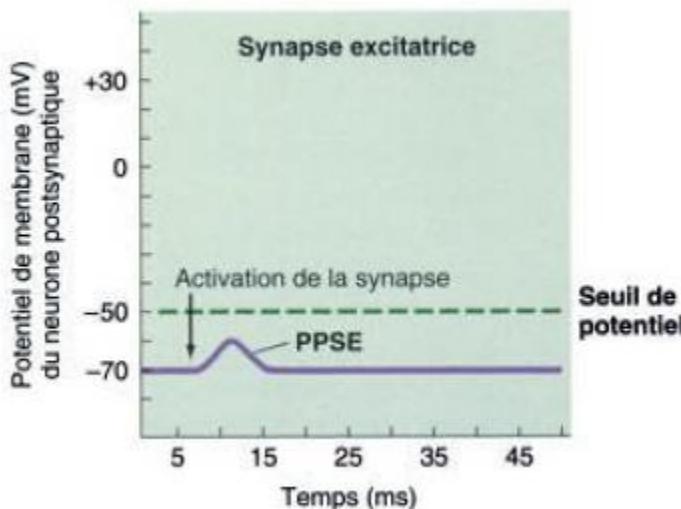


SYNAPSES NEURONEURONALES

Potentiel post synaptique excitateur

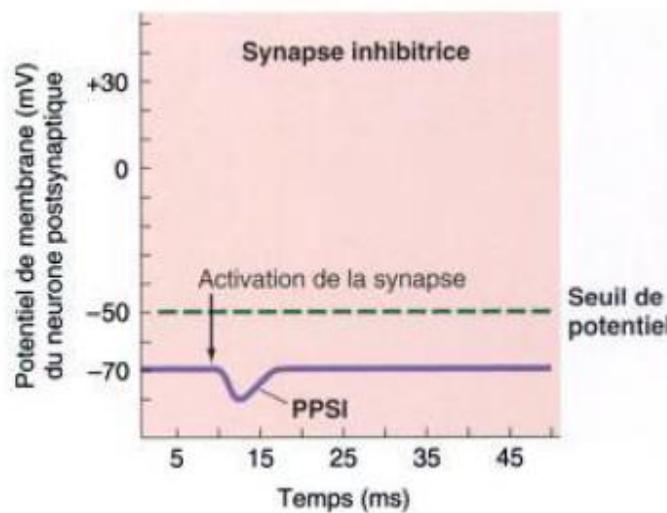
Potentiel post synaptique inhibiteur

ELECTROPHYSIOLOGIE



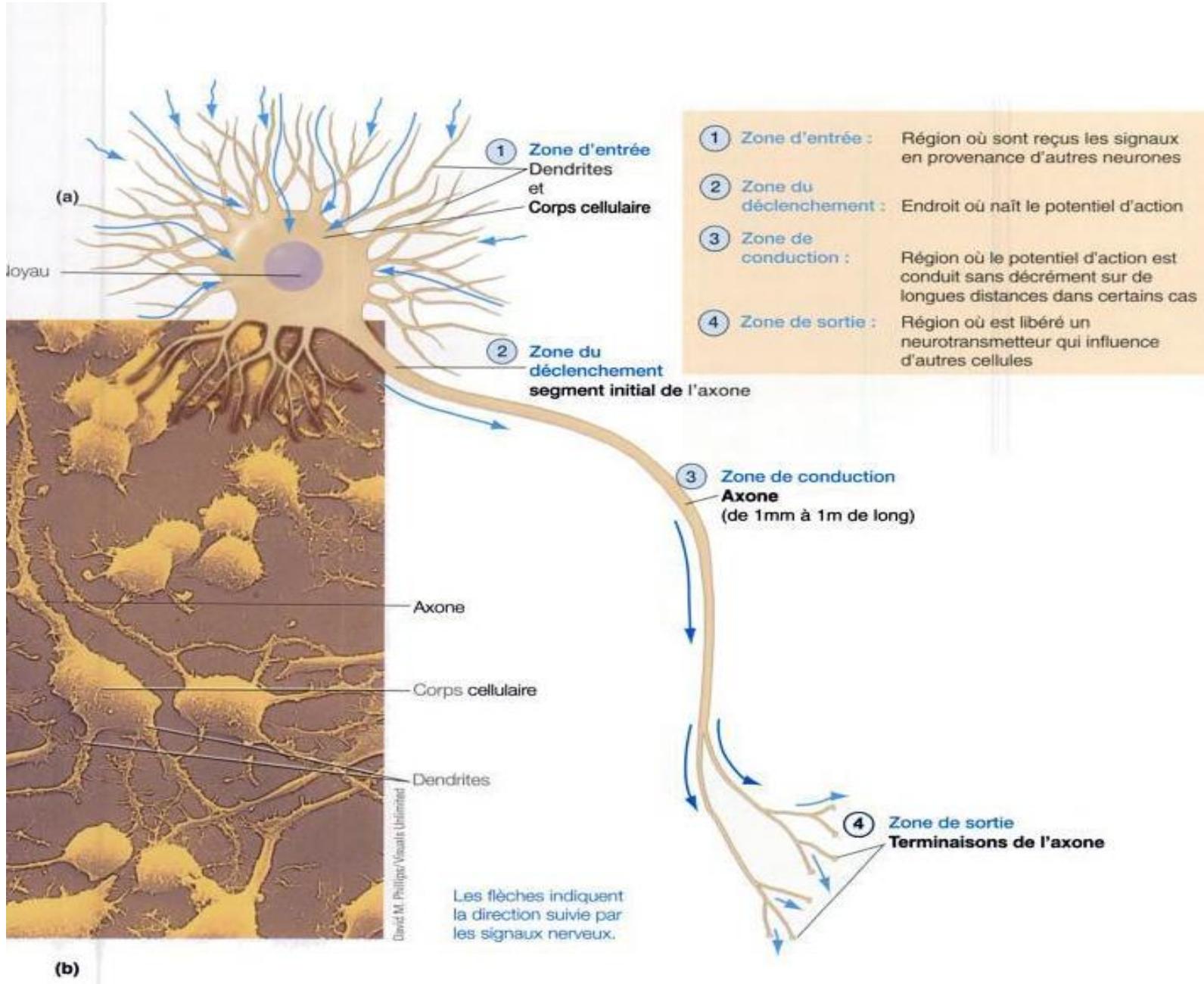
Potentiel post synaptique exciteur:

Dépolarisation locale due à une augmentation simultanée des perméabilités pour le Na^+ et le K^+

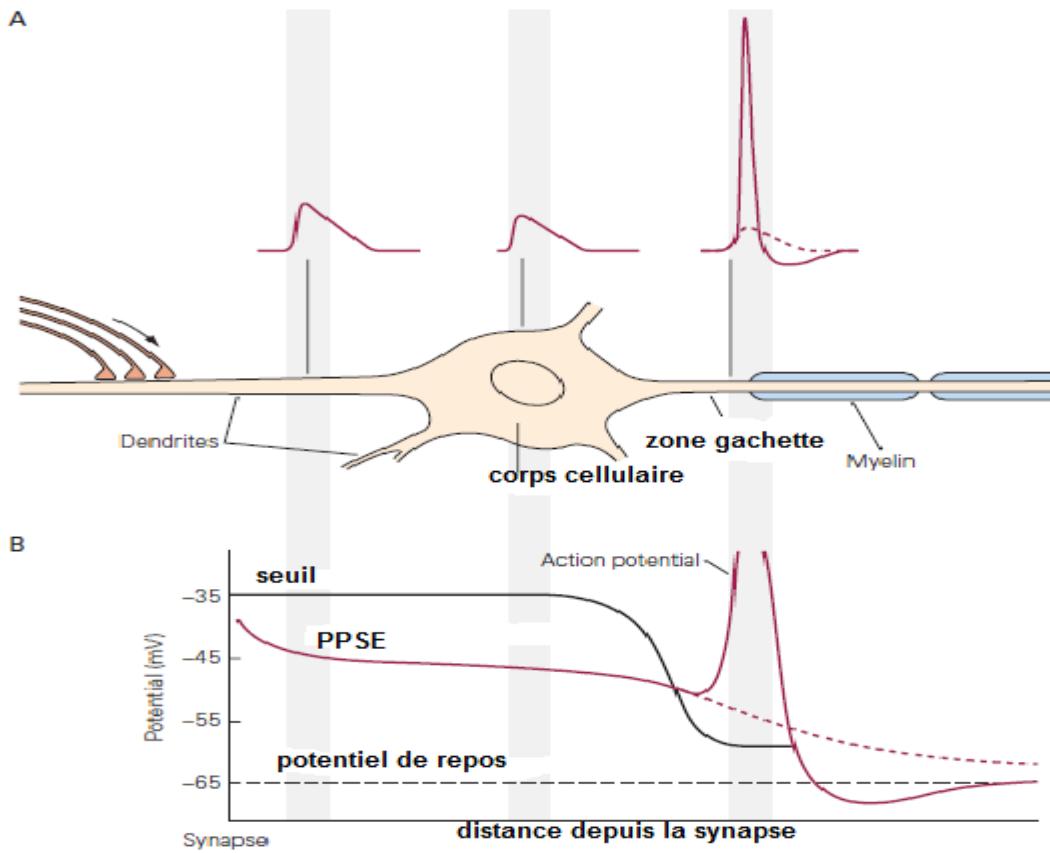


Potentiel post synaptique inhibiteur:

Hyperpolarisation locale due à une augmentation de la perméabilité pour Cl^- ou K^+

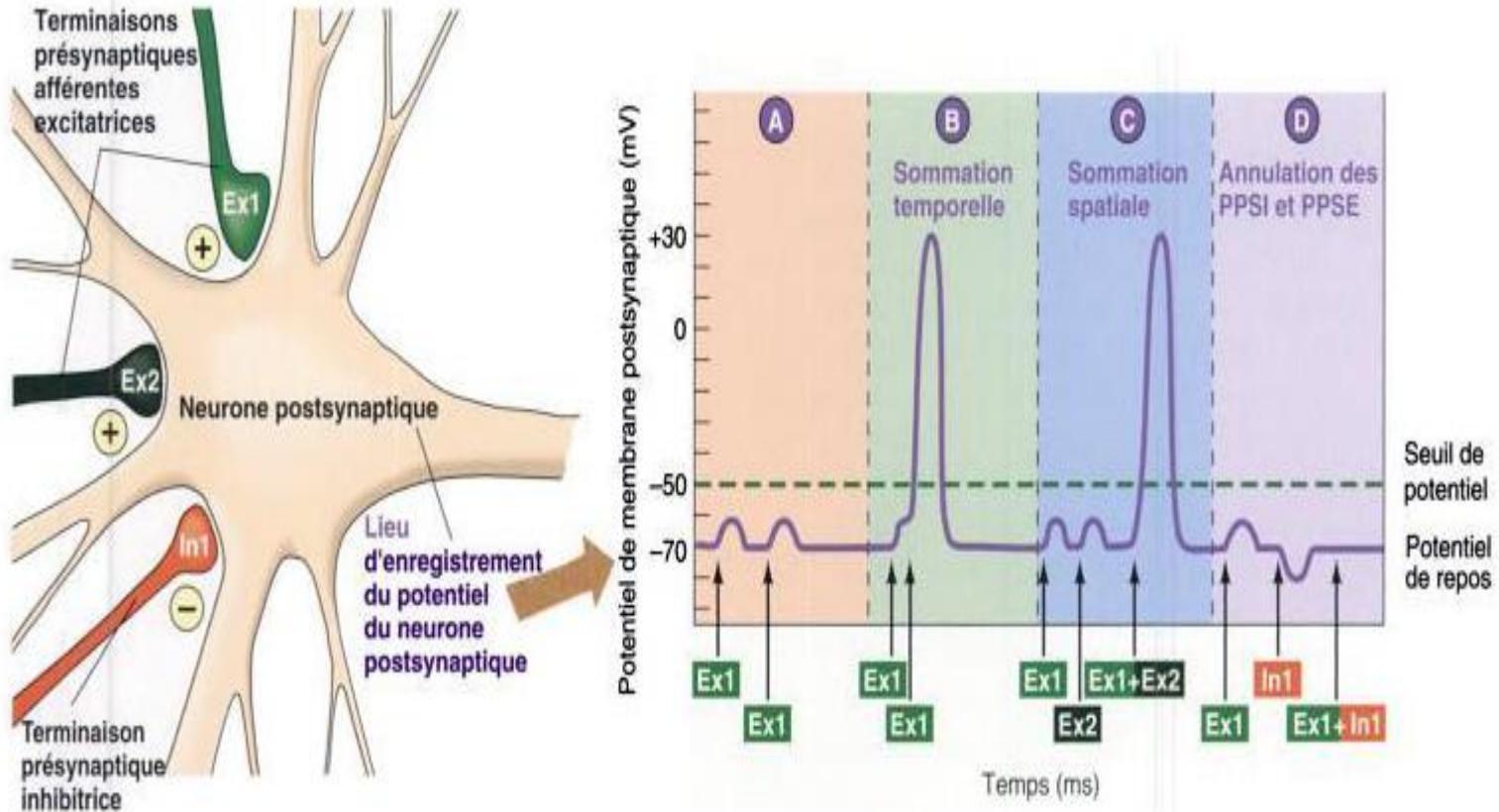


INTEGRATION SYNAPTIQUE

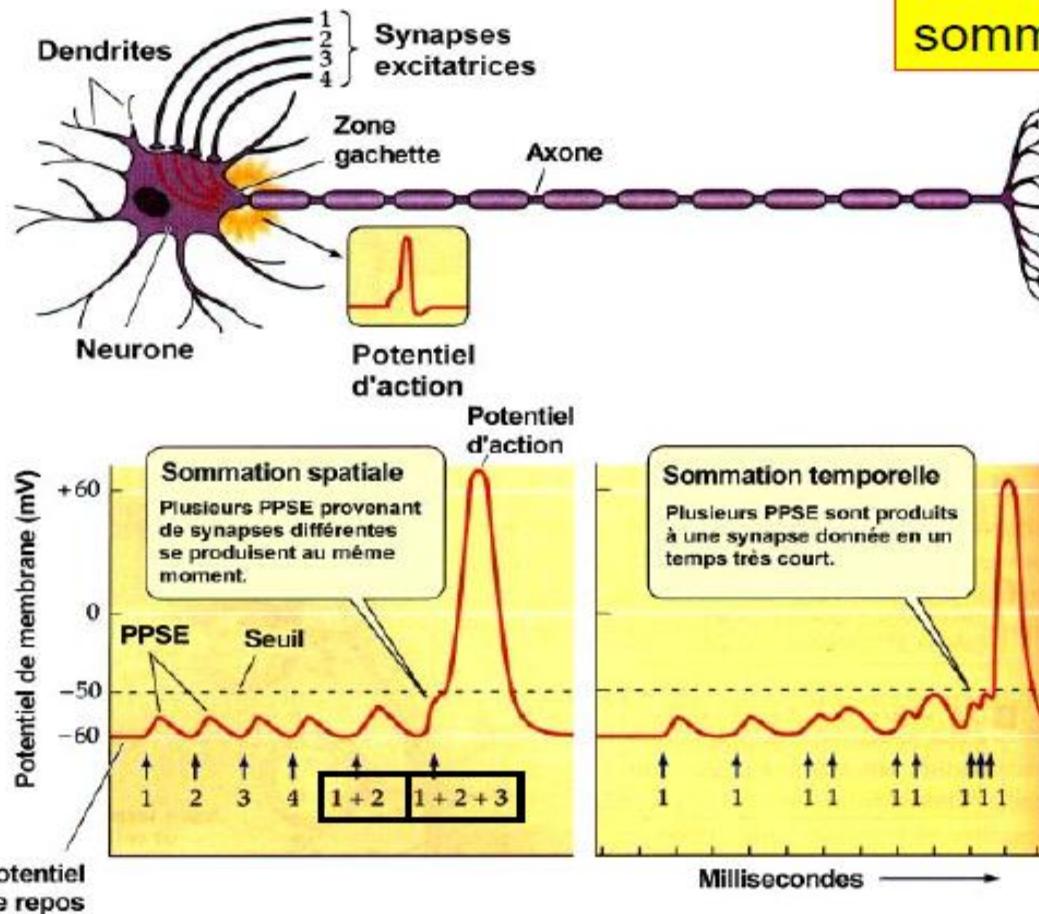


- Le segment initial (zone gâchette) est le site de naissance du potentiel d'action neuronal
- A ce niveau ,l'excitabilité membranaire est maximale (abondance des canaux Na^+ VD)
- dans la figure A ,la somme des PPSE dépasse le seuil et donc peut induire un PA au niveau du segment initial

INTEGRATION SYNAPTIQUE



- Un PPSE ne peut jamais à lui seul déclencher un PA post synaptique (son amplitude ne pouvant pas atteindre le seuil au niveau du segment initial) il faut donc des phénomènes de sommation spatiale et temporelle de plusieurs PPS
- C'est la résultante entre les phénomènes d'excitation et les phénomènes d'inhibition qui détermine la réponse finale du neurone post synaptique: genèse ou non d'un PA post synaptique

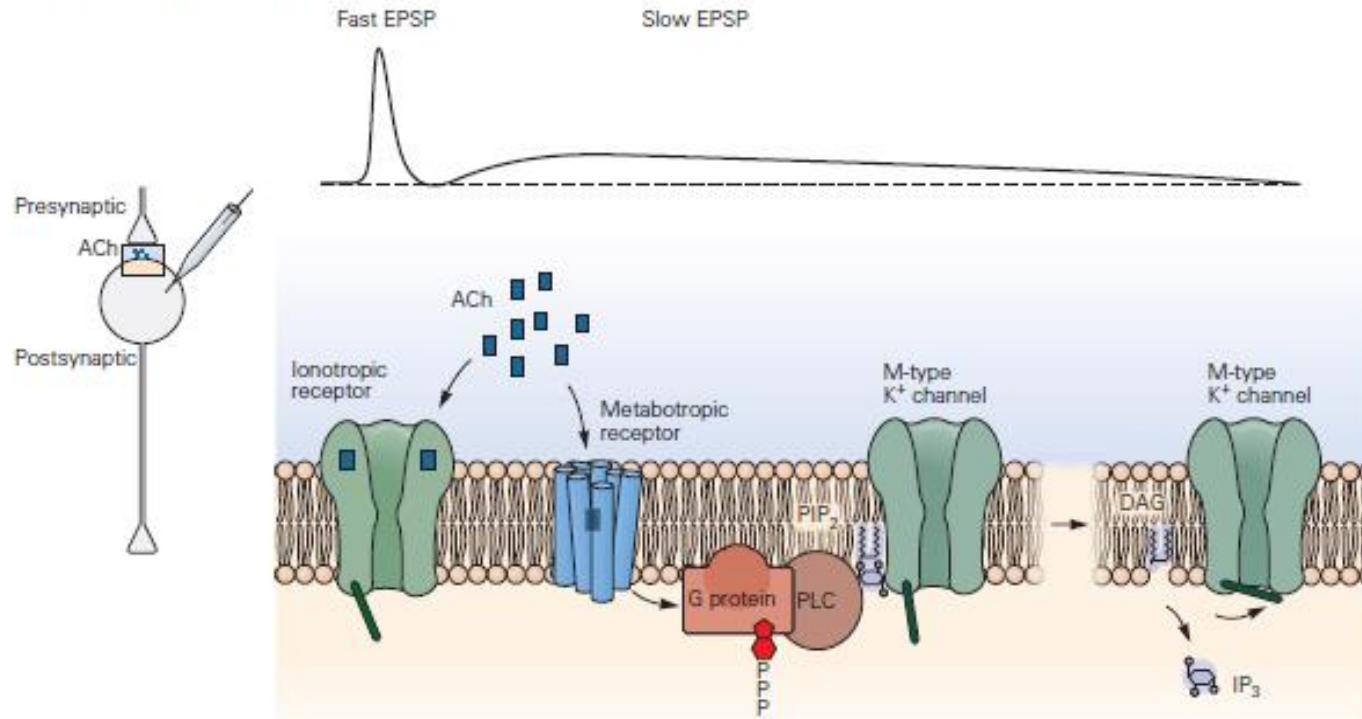


Sommation spatiale et sommation temporelle

Les phénomènes de sommation spatio-temporelle dépendent des propriétés électriques passives de la membrane à savoir : constante de temps et constante d'espace (propriétés de câble)

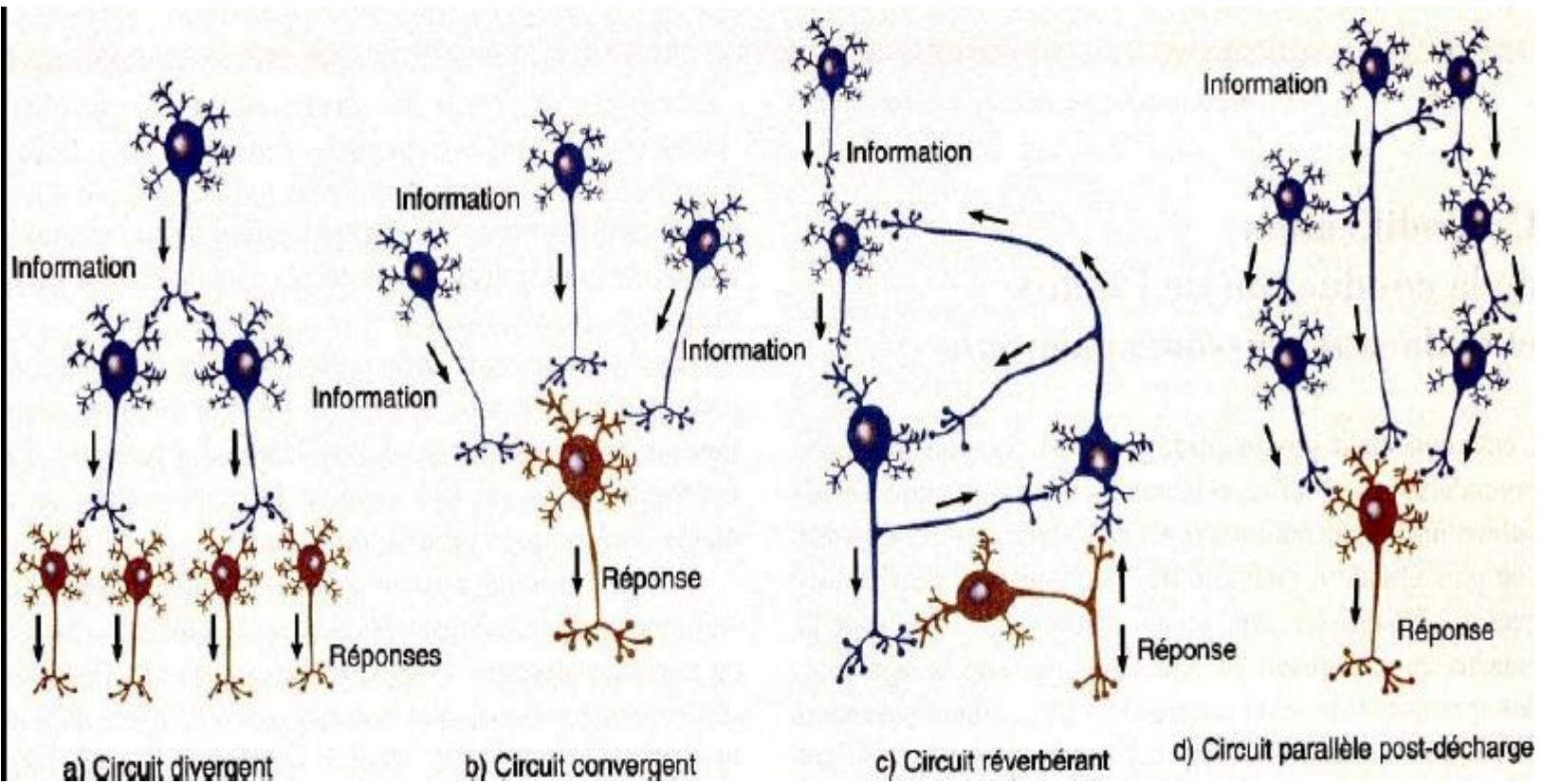
EXEMPLE DE NEUROMODULATION PAR LES RECEPTEURS MUSCARINIQUES

A Fast and slow synaptic transmission



Noter bien qu'un même neuromédiateur (l'acétylcholine dans cet exemple) peut avoir deux effets post synaptiques différents : un effet bref et rapide par action sur les récepteurs nicotiniques et un effet plus lent et modulateur par action sur les récepteurs muscariniques

CIRCUITS NEURONNAUX ELEMENTAIRES



Critères d'identification d'un neuromédiateur

1/critère de biosynthèse: la substance doit se trouver dans l'élément présynaptique ainsi que le matériel nécessaire à sa synthèse

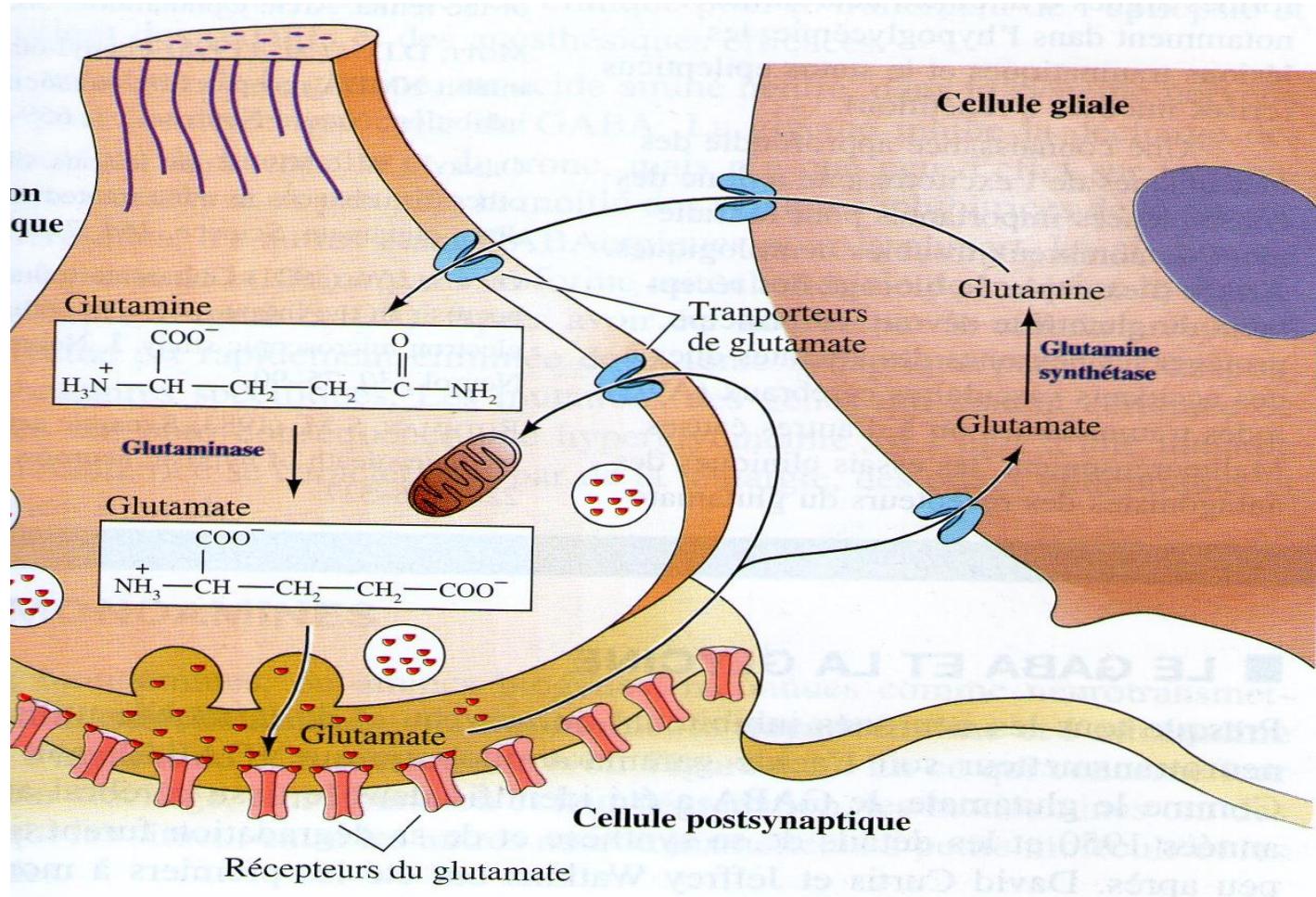
2/critère de libération: la stimulation présynaptique déclenche la libération de la substance par un processus dépendant du Ca++

3/critère d'identité d'action : l'ajout de la substance dans la fente synaptique doit avoir les mêmes effets que ceux induits par stimulation présynaptique

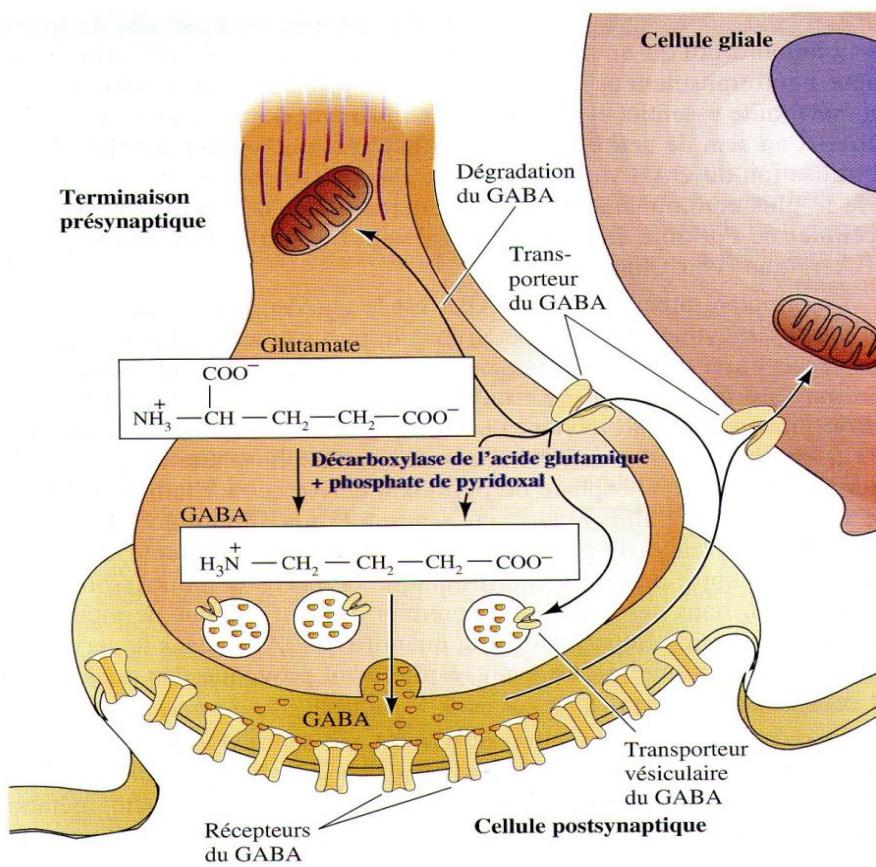
4/critère de fugacité d'action : aussitôt libérée, la substance est inactivée soit par dégradation enzymatique ,par recapture présynaptique ou par diffusion dans les cellules gliales

5/critère pharmacologique: toute substance pharmacologique agissant sur la biosynthèse ,la libération ,l'action post synaptique ou l'inactivation doit modifier la transmission de façon prévisible.

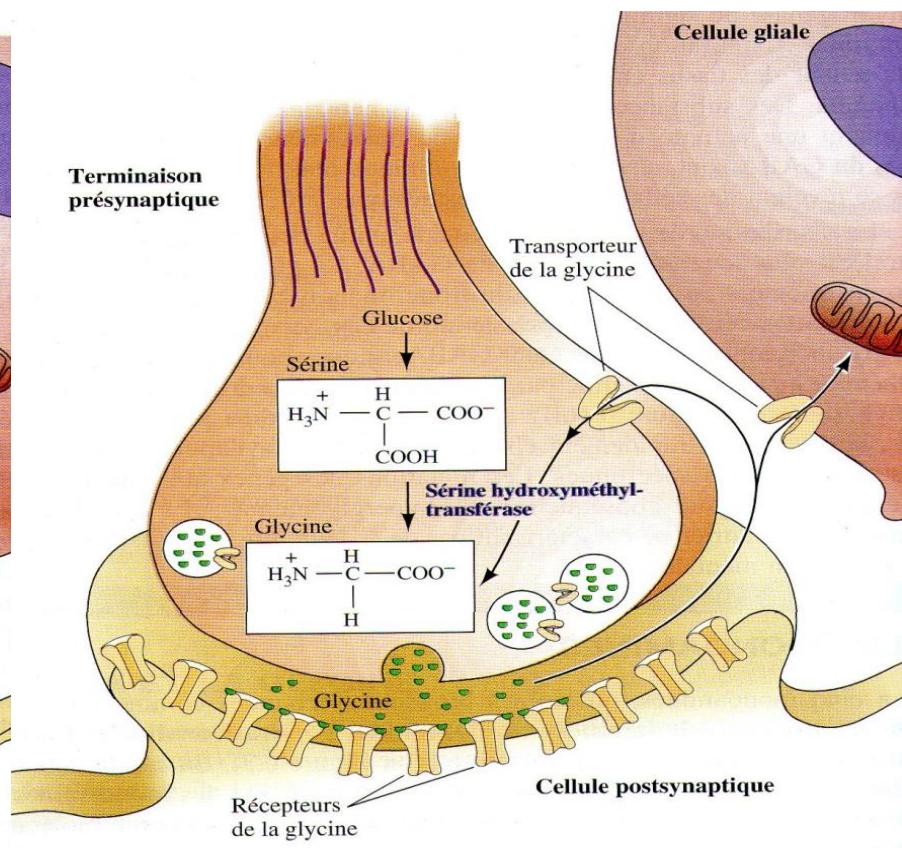
GLUTAMATE



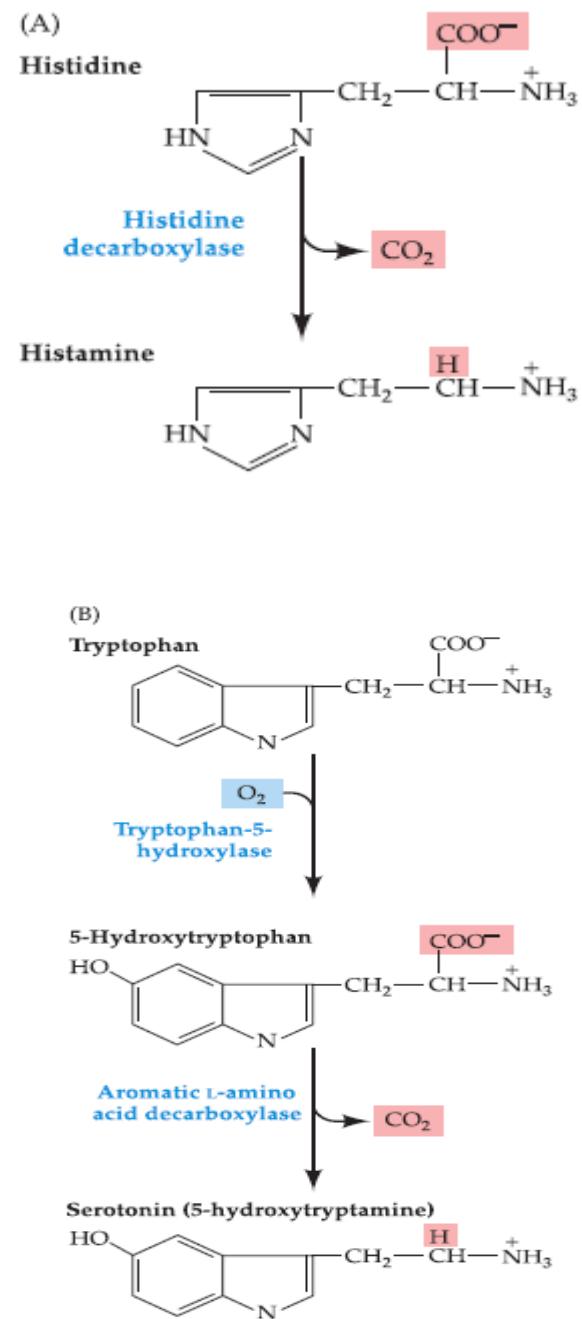
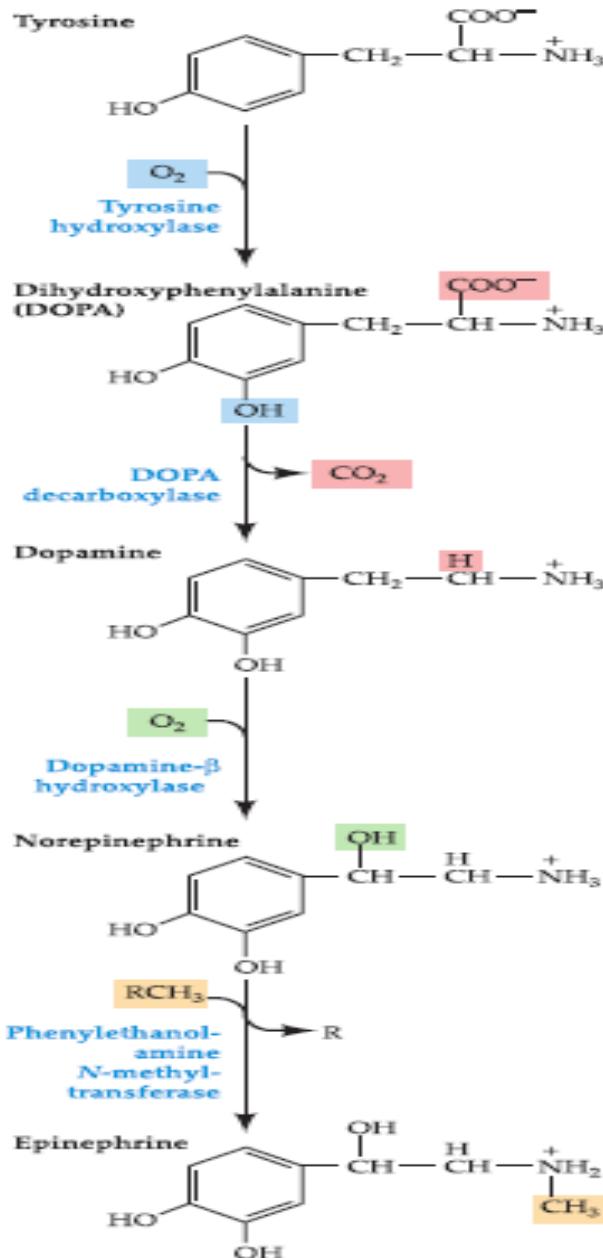
GABA



GLYCINE



CATECHOLAMINES



Classification des récepteurs des principaux neuromédiateurs

Receptor class	Muscarinic	Glutamate	GABA _B	Dopamine	Adrenergic	Histamine	Serotonin	Purines
Receptor subtype	M ₁	Class I	GABA _{B1}	D ₁	Alpha	H ₁	5-HT _{1A}	Adenosine
	M ₂	mGlu ₁	GABA _{B2}	D ₂	α _{1A}	H ₂	5-HT _{1B}	A ₁
	M ₃	mGlu ₅		D ₃	α _{1B}	H ₃	5-HT _{1D}	A _{2A}
	M ₄	Class II		D ₄	α _{1D}	H ₄	5-HT _{1E}	A _{2B}
	M ₅	mGlu ₂		D ₅	α _{2A}		5-HT _{1F}	A ₃
		mGlu ₃			α _{2B}		5-HT _{2A}	P2Y
		Class III			α _{2C}		5-HT _{2B}	P2Y ₁
		mGlu ₄			Beta		5-HT _{2C}	P2Y ₂
		mGlu ₆			β ₁		5-HT ₄	P2Y ₄
		mGlu ₇			β ₂		5-HT _{5A}	P2Y ₆
		mGlu ₈			β ₃		5-HT ₆	P2Y ₁₁
							5-HT ₇	P2Y ₁₂
								P2Y ₁₃
								P2Y ₁₄

NEUROMEDIATEUR	PRECURSEUR
Acetylcholine	Choline
Biogenic amines	
Dopamine	Tyrosine
Norepinephrine	Tyrosine
Epinephrine	Tyrosine
Serotonin	Tryptophan
Histamine	Histidine
Melatonin	Serotonin
Amino acids	
Aspartate	Oxaloacetate
γ -Aminobutyric acid	Glutamine
Glutamate	Glutamine
Glycine	Serine
ATP	ADP
Adenosine	ATP
Arachidonic acid	Phospholipids
Carbon monoxide	Heme
Nitric oxide	Arginine

Les neurotransmetteurs.

Classe I

Acétylcholine

Classe II : les amines

Noradrénaline

Adrénaline

Dopamine

Sérotonine

Histamine

Classe III : les acides aminés

Acide γ -aminobutyrique (GABA)

Glycine

Glutamate

Aspartate et NMDA

Classe IV : les peptides (actuellement, plus de 100 peptides sont considérés comme neurotransmetteurs)

A. Facteurs hypothalamiques de libération hormonale

Stimuline de l'hormone thyroïdienne

Stimuline de l'hormone lutéinisante

Somatostatine (facteur inhibiteur de l'hormone de croissance)

B. Peptides hypophysaires

ACTH (hormone corticotrope)

β -endorphine

Stimuline des μ -mélanocytes

Vasopressine

Ocytocine

C. Peptides agissant sur le système digestif et le cerveau

Leucine enképhaline

Méthionine enképhaline

Substance P

Cholécystokinine

Polypeptide intestinal vasoactif (VIP)

Neurotensine

Insuline

Glucagon

D. D'autres tissus

Angiotensine II

Bradykinine

Carnosine

Bombesine

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

Généralités-synapse neuromusculaire

I/INTRODUCTION

La cellule nerveuse a la particularité de communiquer de façon rapide et précise grâce à deux propriétés fondamentales:

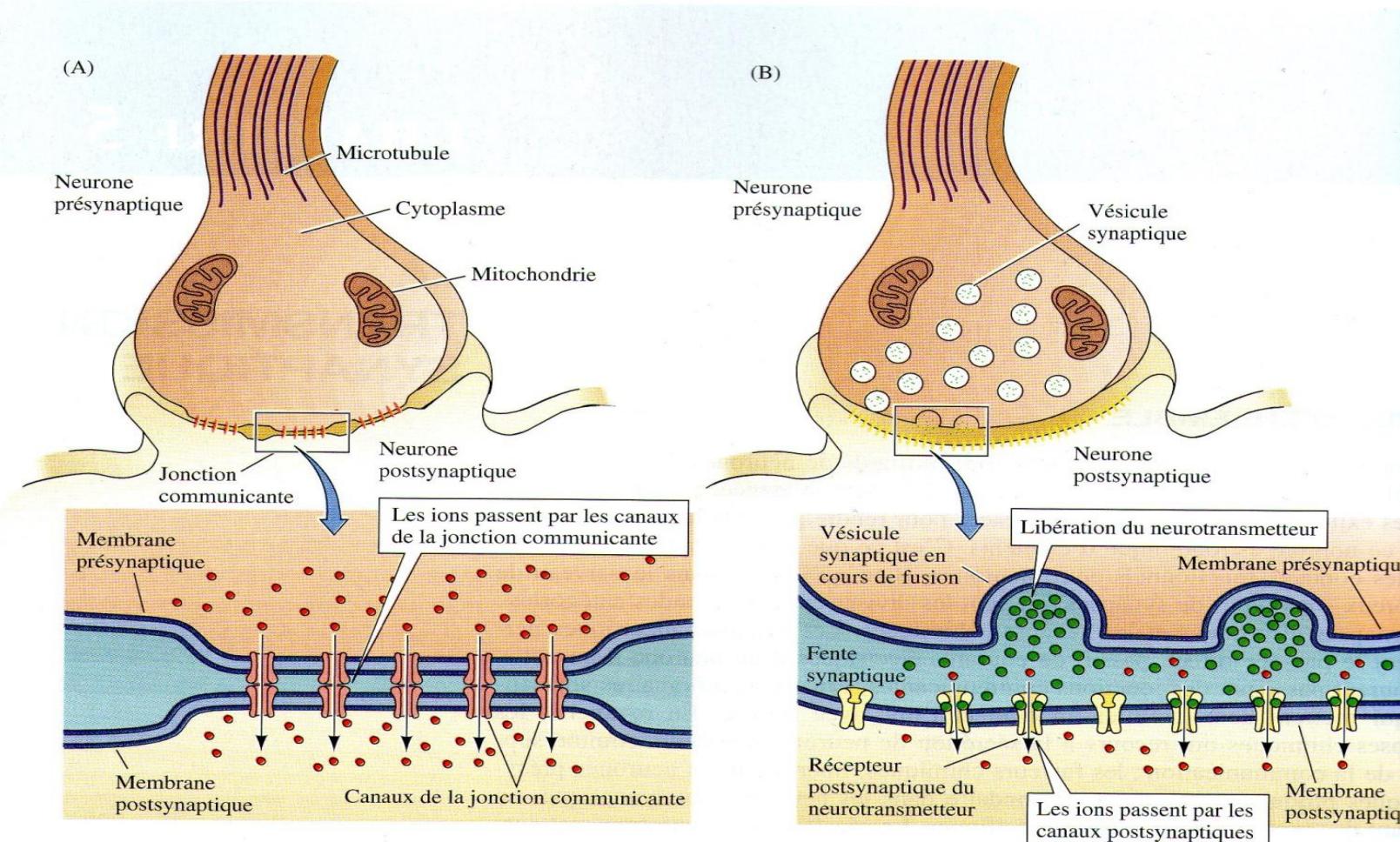
- 1- La conduction nerveuse
- 2- La transmission synaptique

Le terme « synapse » est utiliser pour designer la zones de contact entre une cellule nerveuse et une autre cellule qui peut être un neurone ou une cellule effectrice.

C'est à travers de ces zones de contact que s'effectue le transfert d'information au niveau du système nerveux

II/CLASSIFICATION

A/SELON LE MODE DE FONCTIONNEMENT

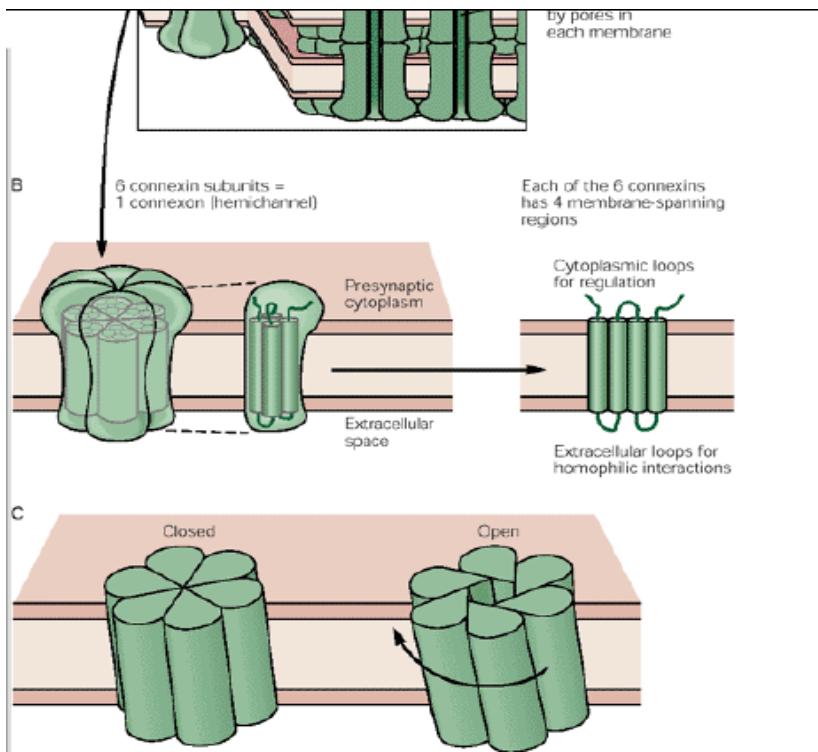


Synapse électrique

Neurophysiologie Faculté de médecine de
Constantine

Synapse chimique

1/SYNAPSE ELECTRIQUE



Le transfert de l'information se fait par l'intermédiaire de GAP JONCTION :

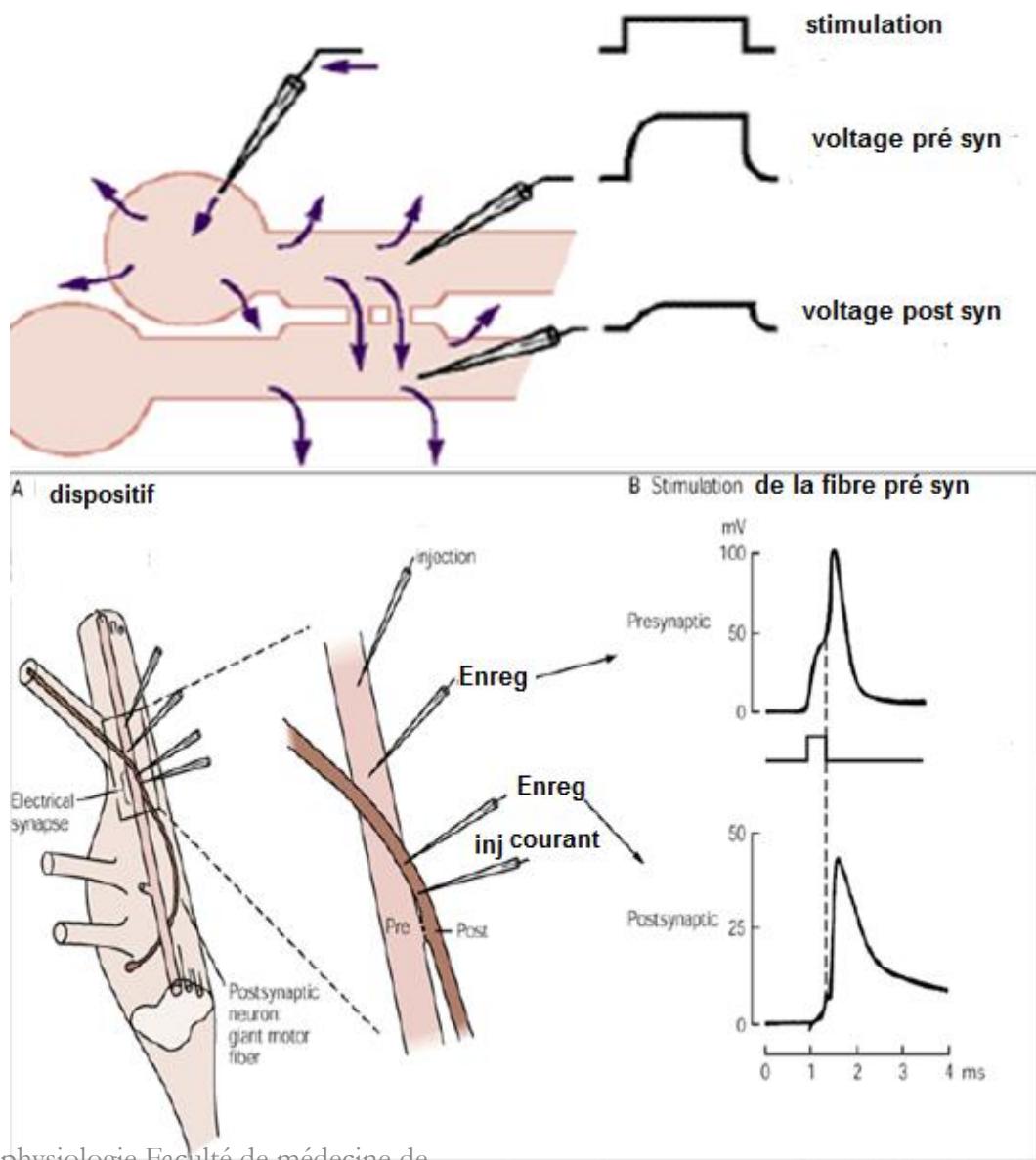
Paire de semi –canaux : les connexions

-Connexon : formé de six sous unités identiques avec des extrémités N et C terminal

-Le pore = 1,5 nm de diamètre laisse passer les ions et certaines substances organiques à faible Poids Moléculaire)

**-PERMET UN COUPLAGE
METABILIQUE ET ELECTRIQUE A
TRAVERS DES
« GAP JONCTIONS »**

**-LA TRANSMISSION EST RAPIDE,
BIDIRECTIONNELLE ET SE FAIT
SANS MODIFICATION**

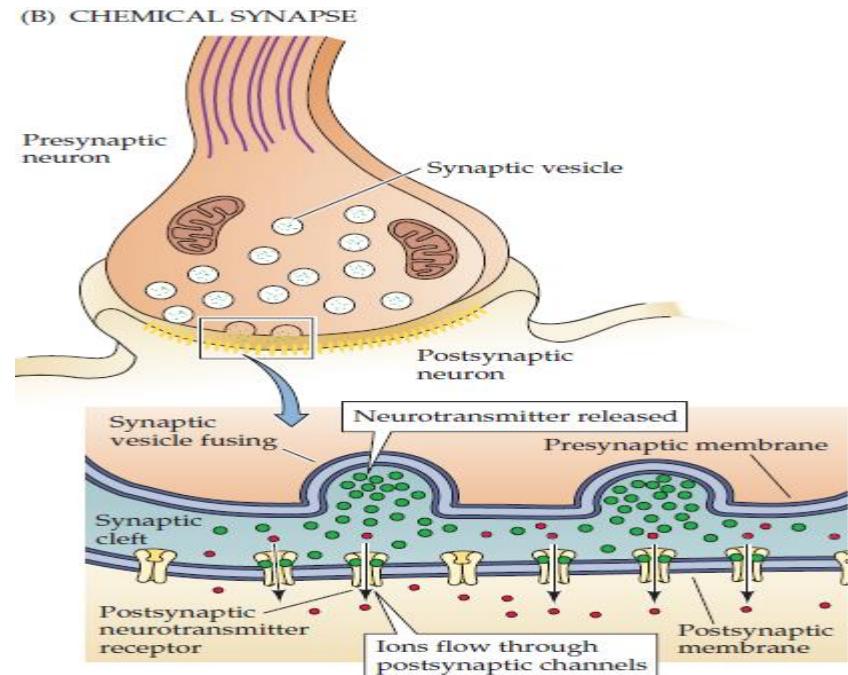


2/ SYNAPSE CHIMIQUE

-Nécessité d'un intermédiaire chimique(NEUROMEDIATEUR/NEURO TRANSMETTEUR)

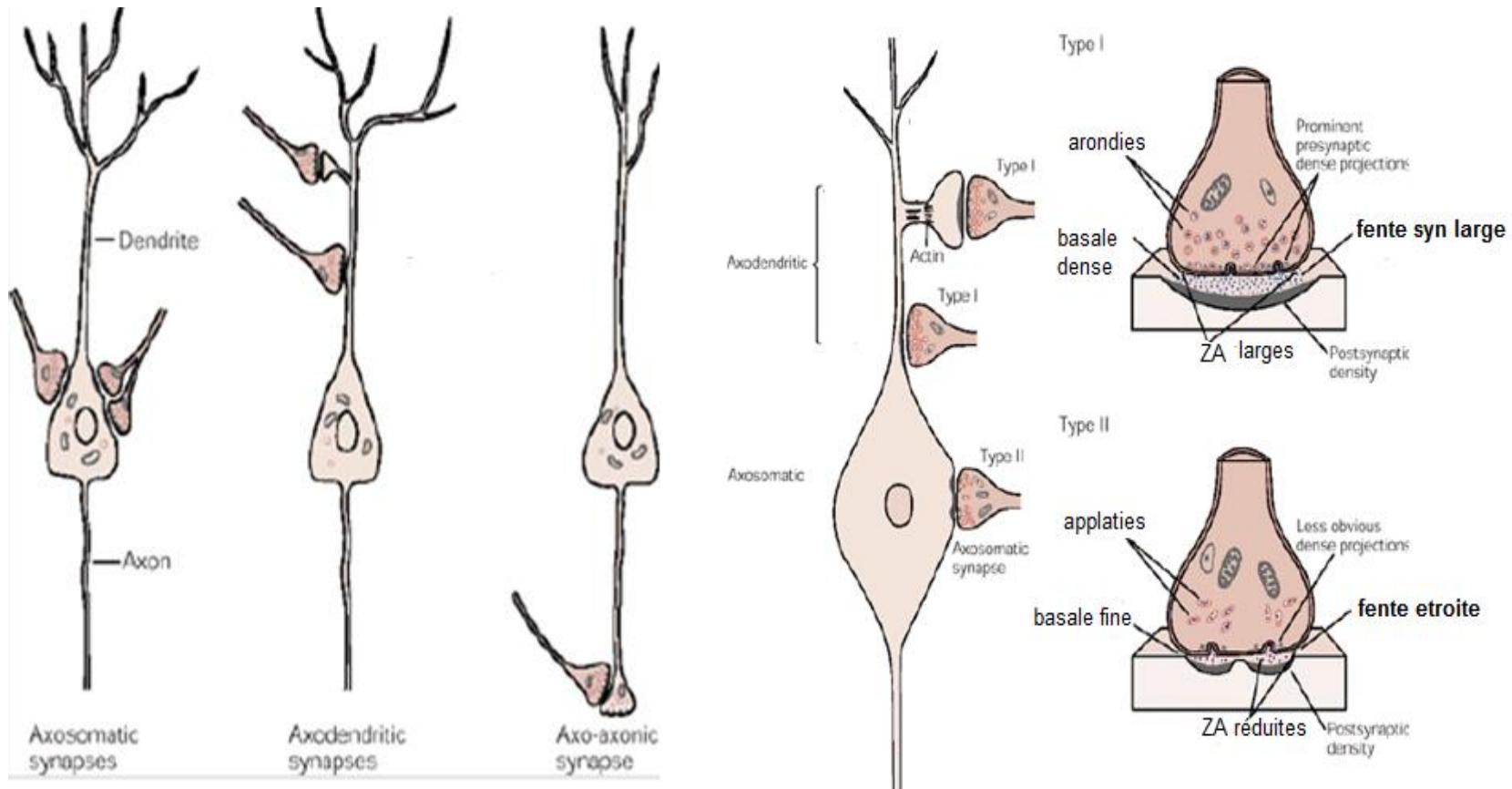
-Espace synaptique plus large= quelques dizaines de nm

-Transmission unidirectionnelle, plus lente: de l'élément présynaptique à l'élément post synaptique

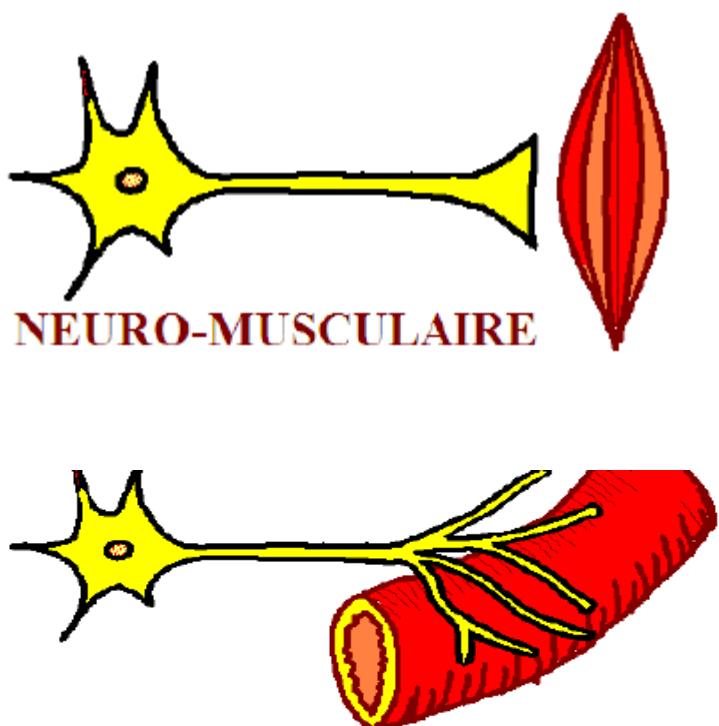


B/SELON LA NATURE DES CONNECTIONS

1/SYNAPSES NEURONEURONALES



2/SYNAPSES NEUROEFFECTRICES



C/Selon l'effet post synaptique

**1-dépolarisation de l'élément post synaptique:
synapse excitatrice.**

**2-hyperpolarisation de l'élément post synaptique:
synapse inhibitrice .**

SCHEMA GENERAL DE FONCTIONNEMENT D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE

SCHEMA GENERAL DU FONCTIONNEMENT D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE

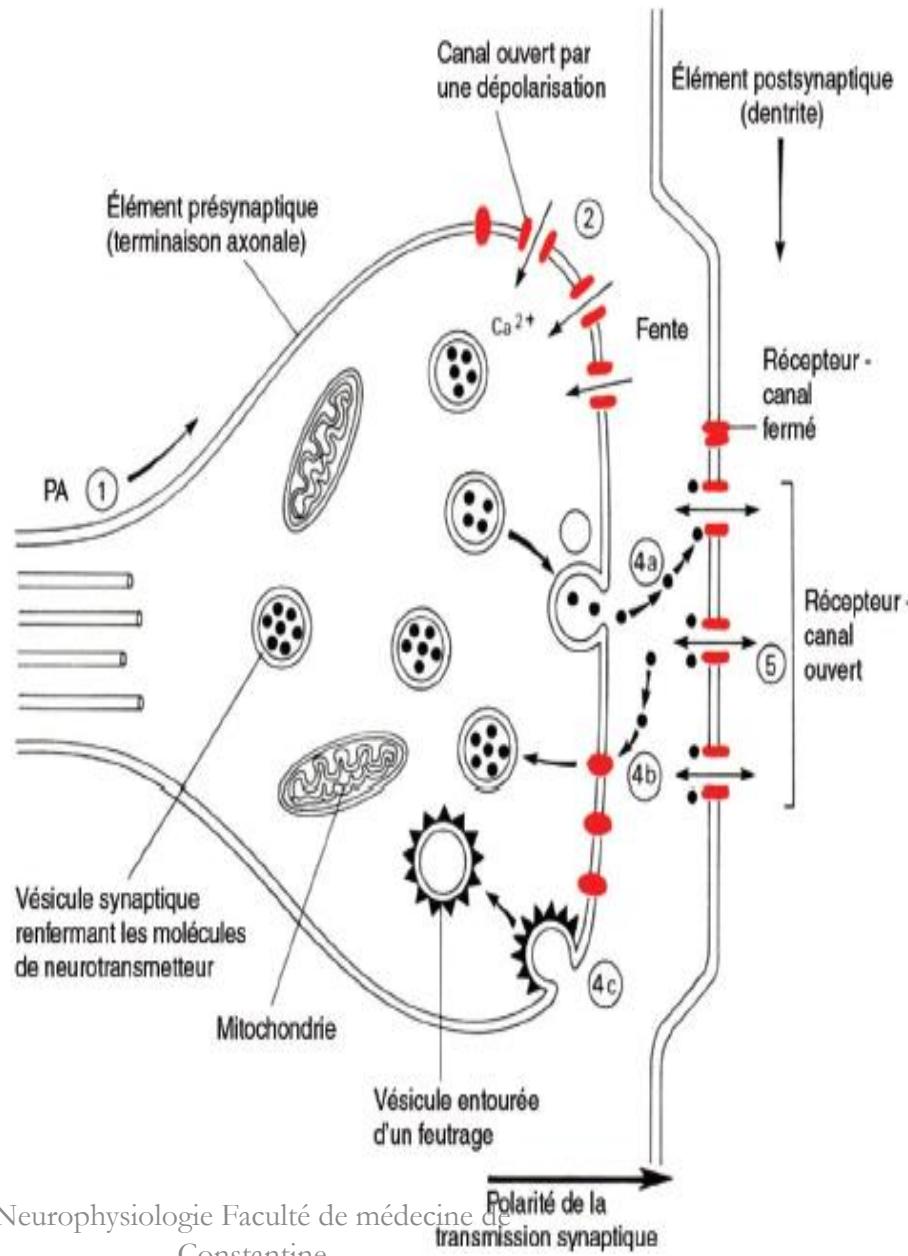
1/ PA pré synaptique – entrée de Calcium

2/ Le signal calcique induit le processus d'hexocytose par fusion membranaire

3/ Libération du contenu vésiculaire dans la fente synaptique

4/ Fixation du neurotransmetteur su un récepteur spécifique

5/ Inactivation rapide par dégradation ,recapture, ou par diffusion.



1/Phénomènes présynaptiques

Plusieurs protéines interviennent dans le mécanisme de libération des neurotransmetteurs:

- 1/Synapsines: permettent la régulation des réserves vésiculaire et la mobilisation des vésicules
- 2/ SNAREs : catalysent la fusion vésiculaire avec la membrane plasmique, il existe deux types:

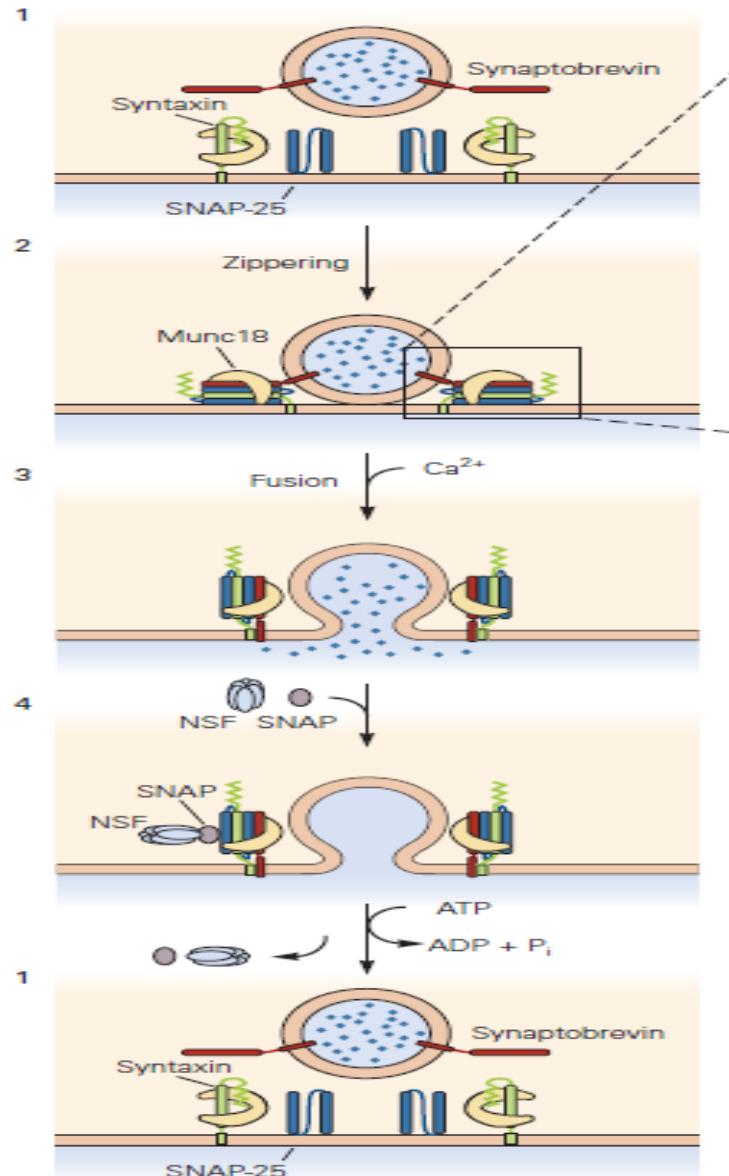
- SNARE v(vésiculaires) :VAMP/synaptobrevine
 - SNARE t (Target): syntaxine ,SNAP-25
- ✓ Le SNAR vésiculaire (synaptobrevine) forme un complexe d'hélice avec les SNAR de la membrane plasmique (syntaxine et SNAP-25)
 - ✓ Les protéines des SNAR t et SNAR v forment un complexe qui rapproche les deux membranes.
 - ✓ Le Ca++ se lie à la synaptotagmine de la membrane vésiculaire provoquant l'insertion de la portion cytoplasmique de cette protéine dans la membrane plasmique et la catalyse de la fusion des deux membranes

1-la synaptobrevine interagie avec les SNAR t

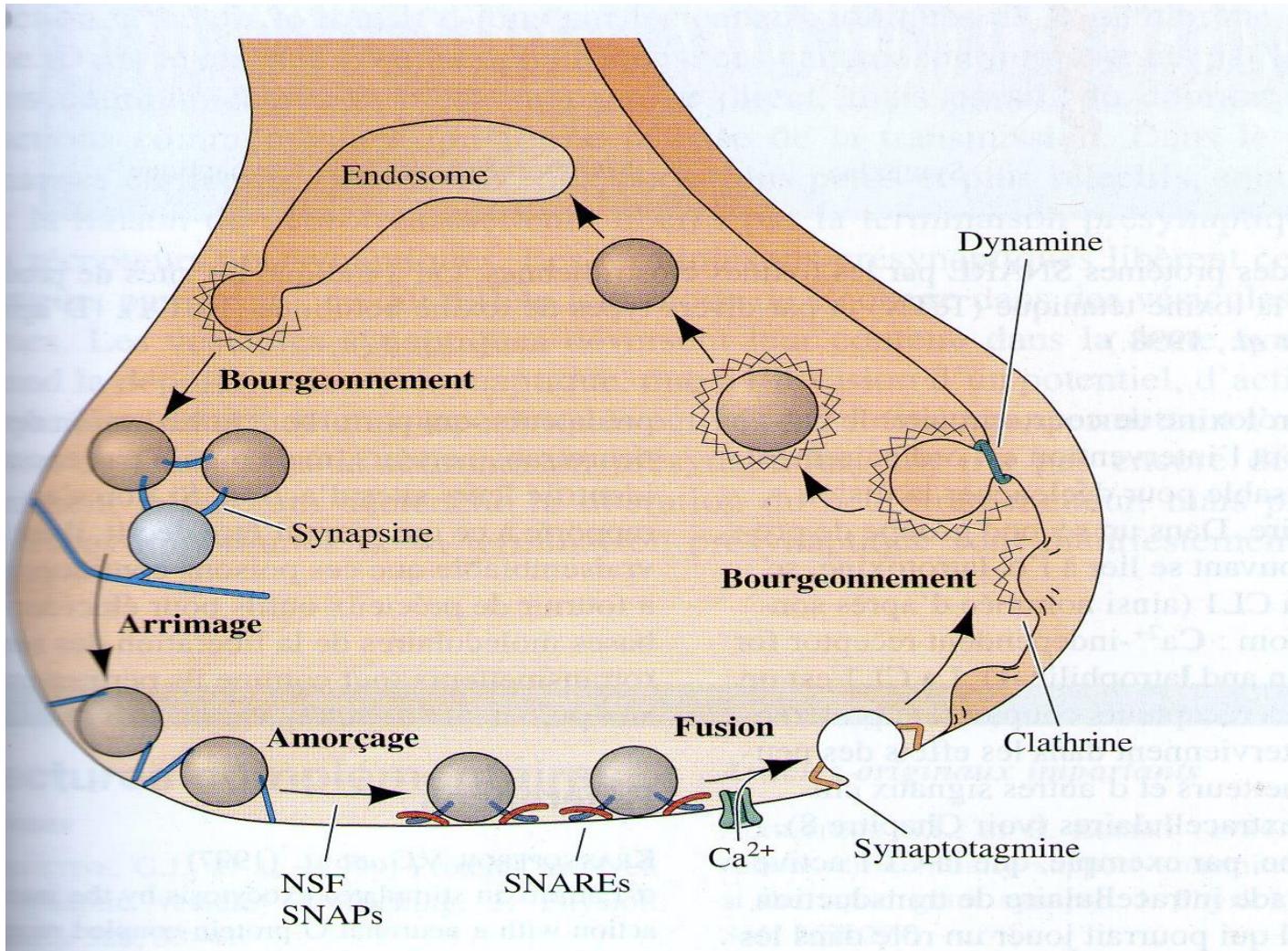
2-les 3 protéines forment un complexe reliant
Les deux membranes ,la Munc18 se lie au complexe
SNAR

3-l'entrée de Ca⁺⁺ déclenche la fusion rapide des
deux membranes (vésiculaire et présynaptique)

4-la NSF et la SNAP (différente du SNAP-25)
se lient au complexe SNAR et provoquent sa
dissociation par un mécanisme actif



Mécanisme moléculaire de fusion entre membrane vésiculaire et membrane présynaptique



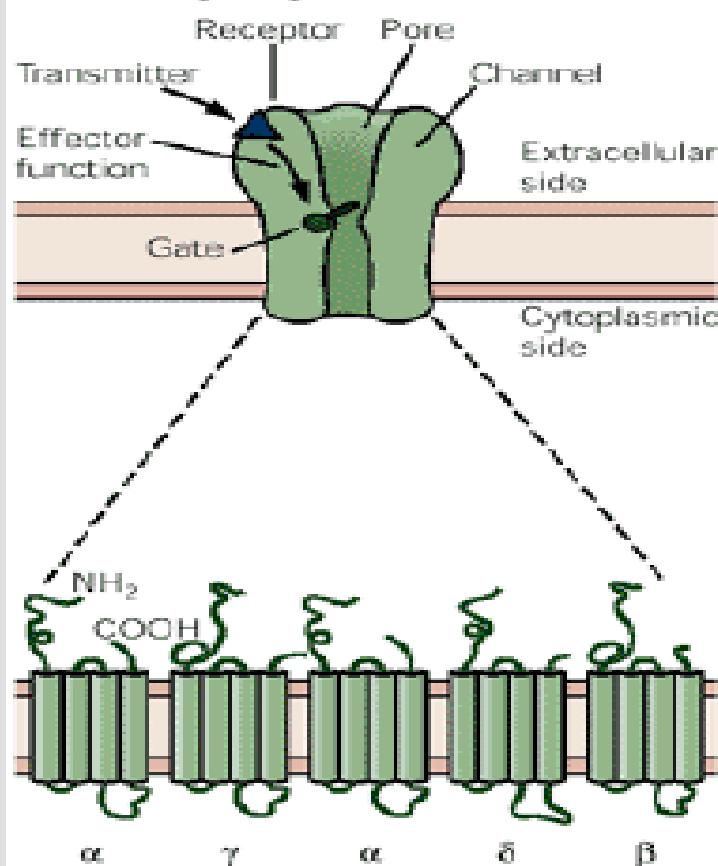
Protéines impliquées dans le cycle des vésicules synaptiques

Neurophysiologie Faculté de médecine de
Constantine

2/Phénomènes post synaptiques

DEUX TYPES DE RECEPTEURS POST SYNAPTIQUES

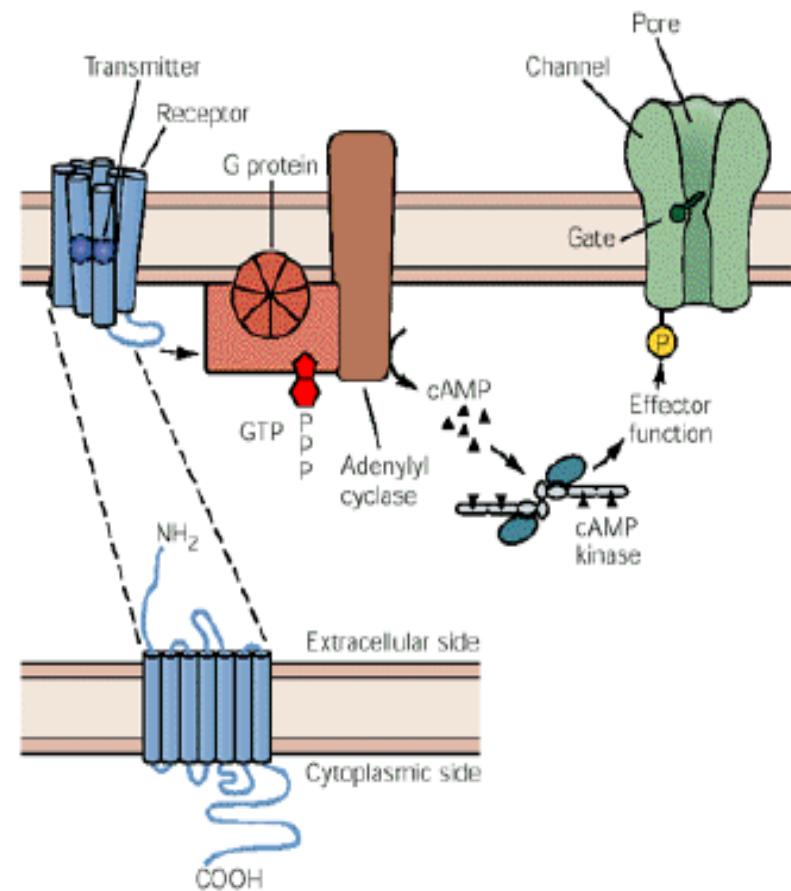
A Direct gating



RECEPTEUR CANAL

(IONOTROPIQUE à action rapide)

B Indirect gating



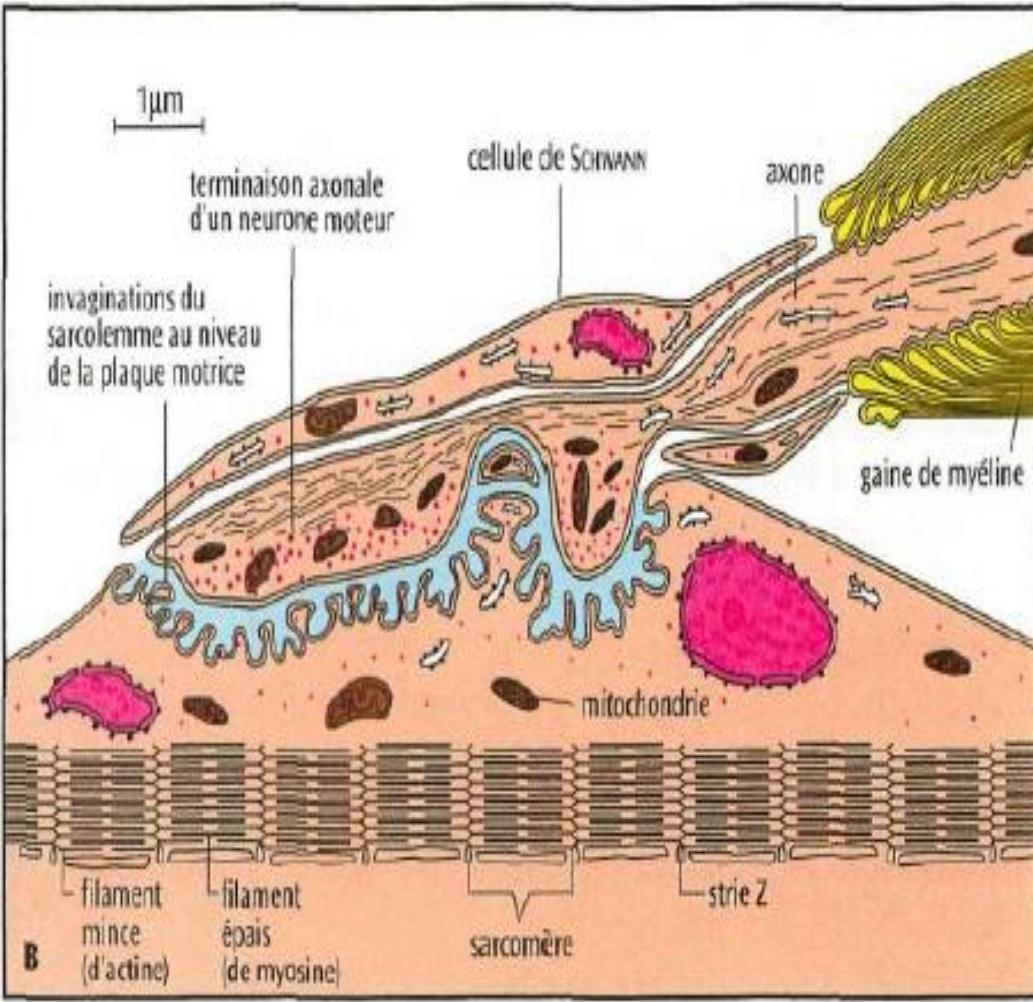
RECEPTEUR METABOTROPIQUE

(permettant une AMPLIFICATION DU SIGNAL)

LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

(plaque motrice)

1/STRUCTURE

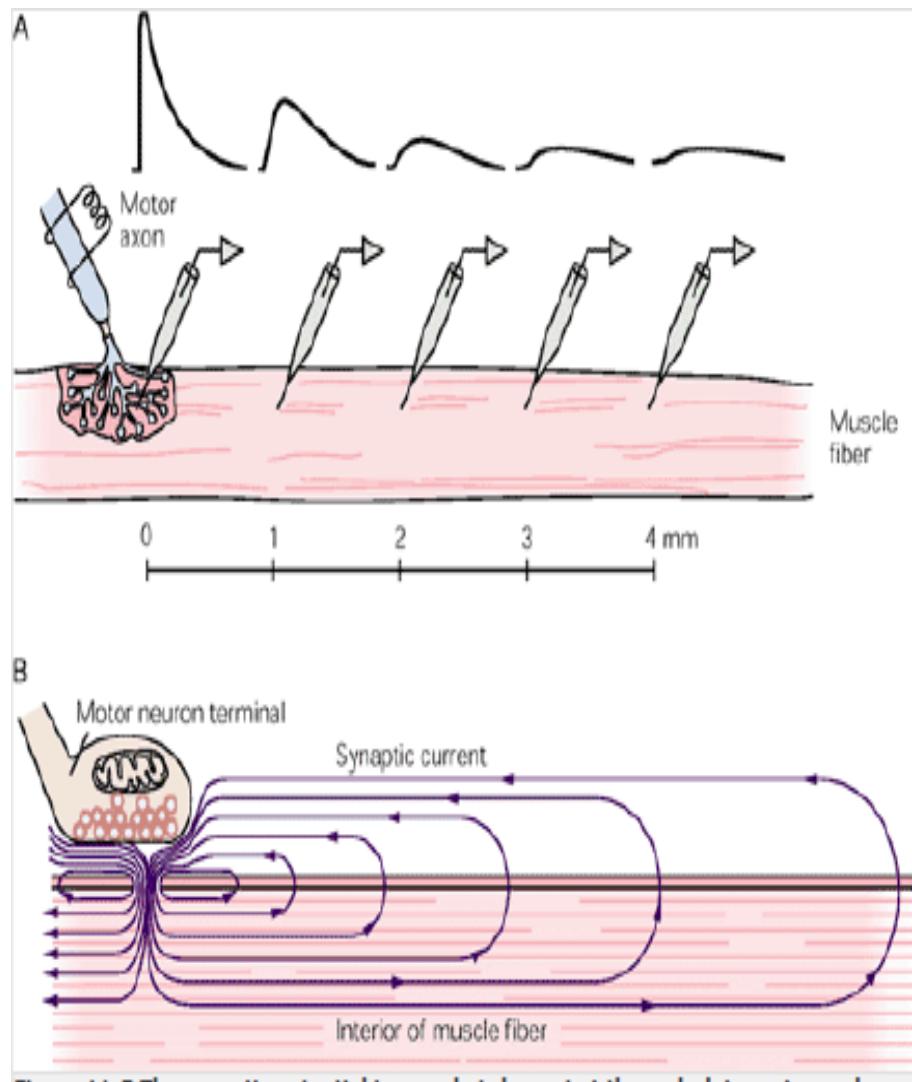
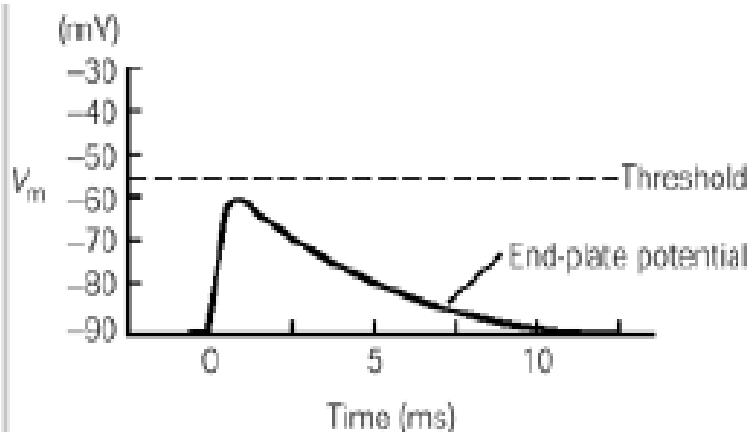


2/ELECTROPHYSIOLOGIE

LE POTENTIEL DE PLAQUE MOTRICE (PPM)

- A l'état normal ,la stimulation du nerf moteur induit toujours un Potentiel d'Action qui se propage dans la membrane musculaire.
- Après curarisation* ou blocage par la TTX**, on peut isoler une dépolarisation locale : le potentiel de plaque motrice(PPM)

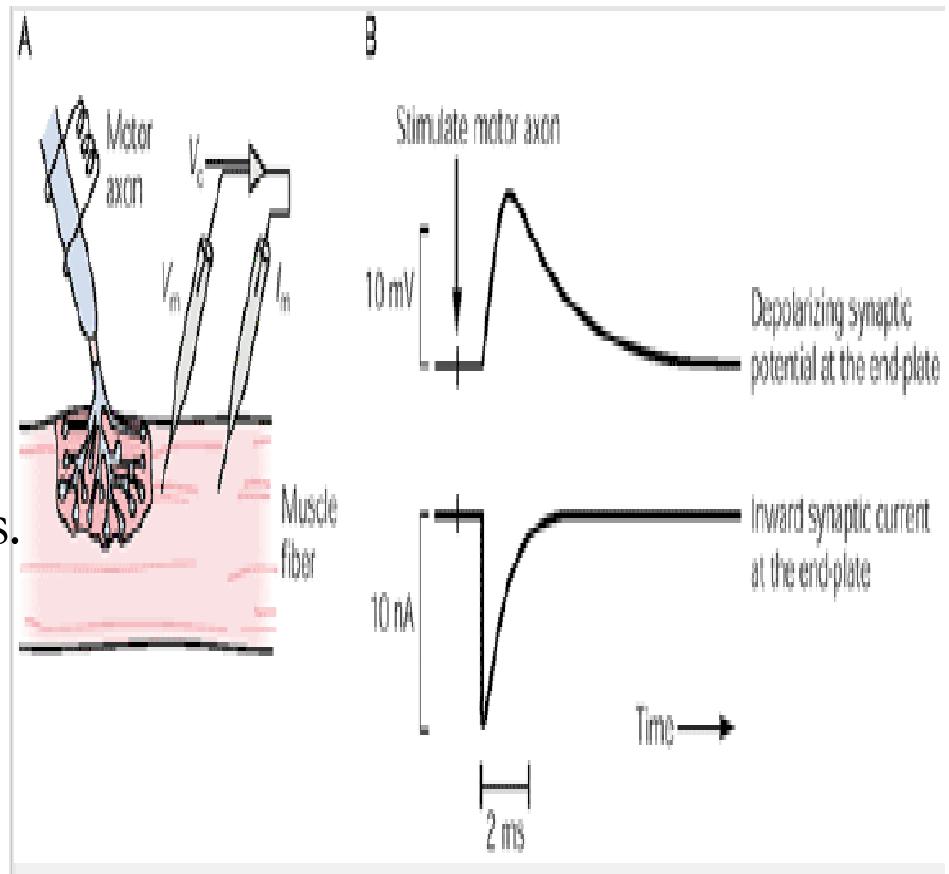
Le PPM est un phénomène local : atteint son maximum en 02 msec puis décroît exponentiellement pour s'annuler en 20 msec.



MECANISMES IONIQUES DU PPM

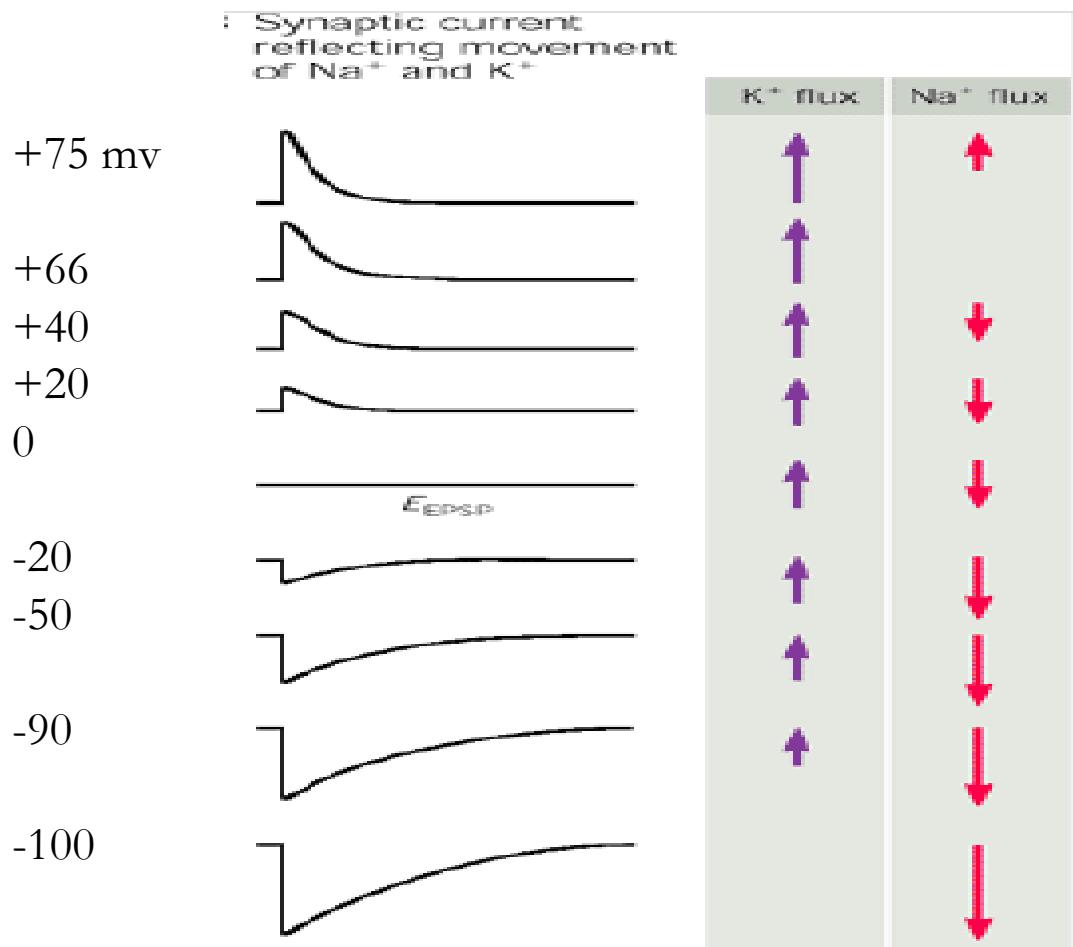
EXPERIENCE DE VOLTAGE CLAMP:

On observe au cours du PPM une diminution des résistances membranaires avec augmentation des perméabilités et passage d'ions.

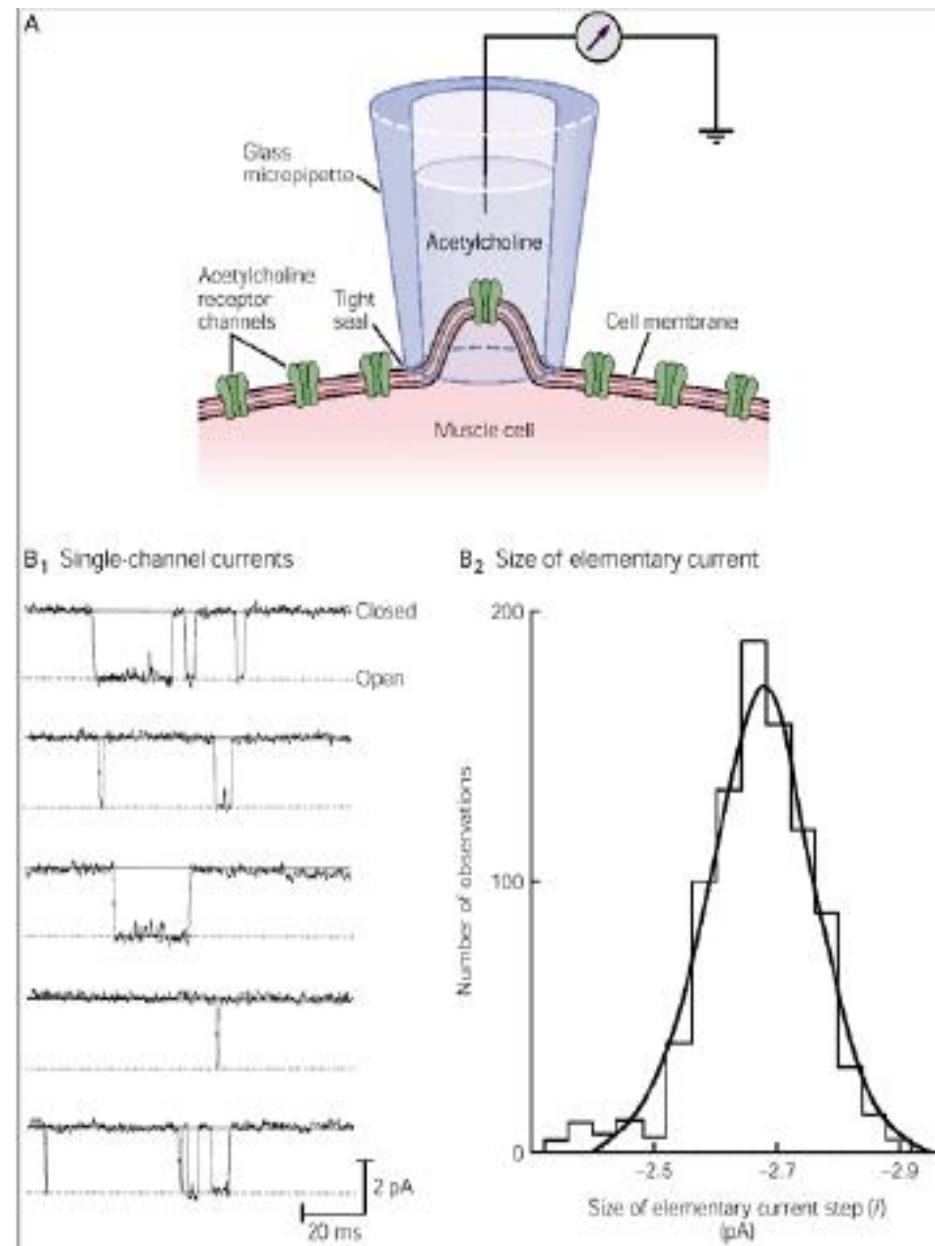
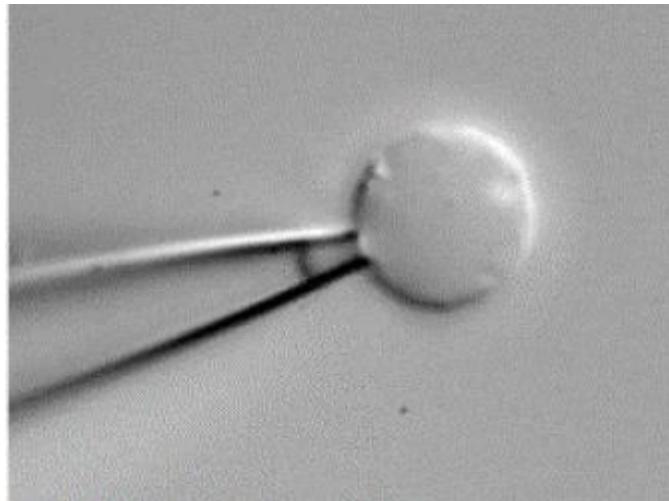


-Le PPM est du à une augmentation simultanée des conductances ioniques pour les ion Na^+ et K^+

-chaque ion tend vers la valeur de son potentiel d'équilibre (E_{ion}), le résultat est une valeur intermédiaire autour de -15 mv.



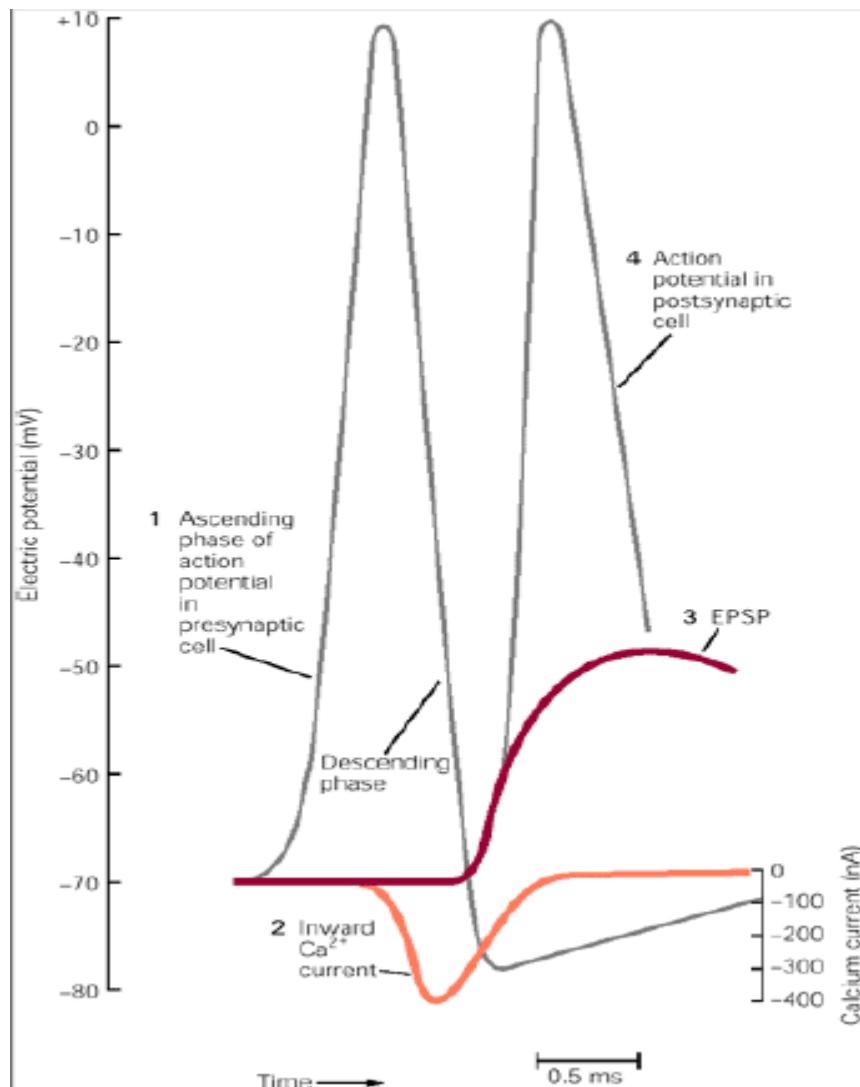
La technique du PATCH CLAMP permet de mesurer les conductances et le courant ionique à l'échelle d'un seul canal.



L'ELECTROSECRETION

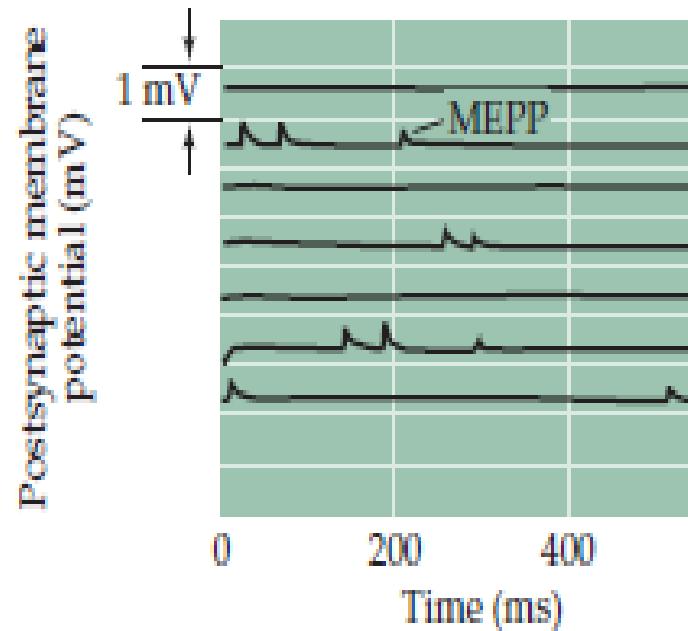
1-La stimulation de l'élément présynaptique induit un PPM après un délai synaptique=0,5 msec

2-Après injection iontophoretique d'acétylcholine dans la fente synaptique : le délai synaptique n'est que de 0.15 msec : c'est donc le processus d'électrosécretion qui consomme le plus de temps.



PPM miniatures

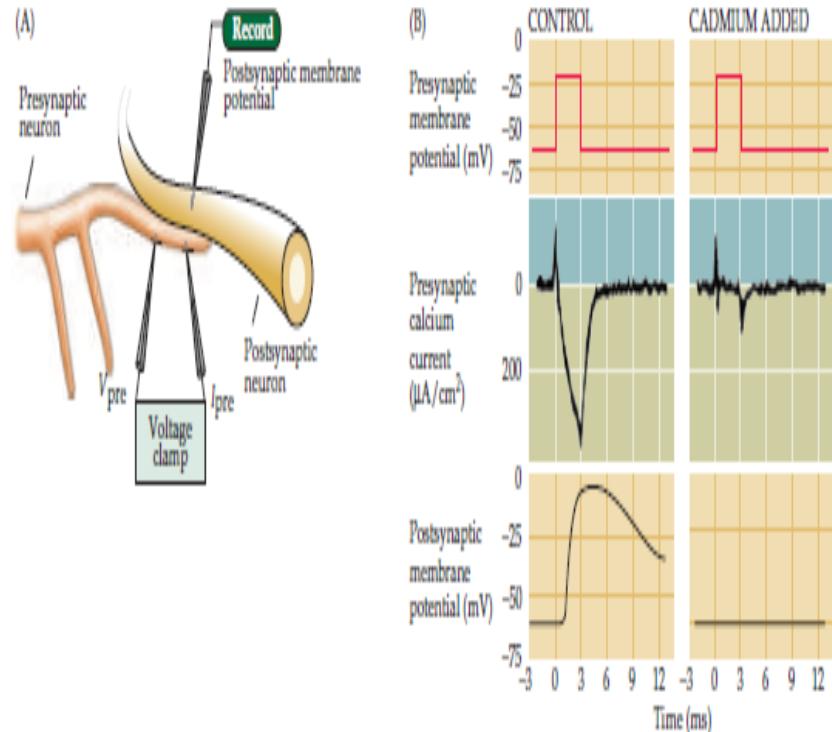
Enregistrés en dehors de toute stimulation et seraient le résultat de la libération de faibles quantités d'acétylcholine appelées quanta



ROLE DU CALCIUM DANS L'ELECTROSECRETION :

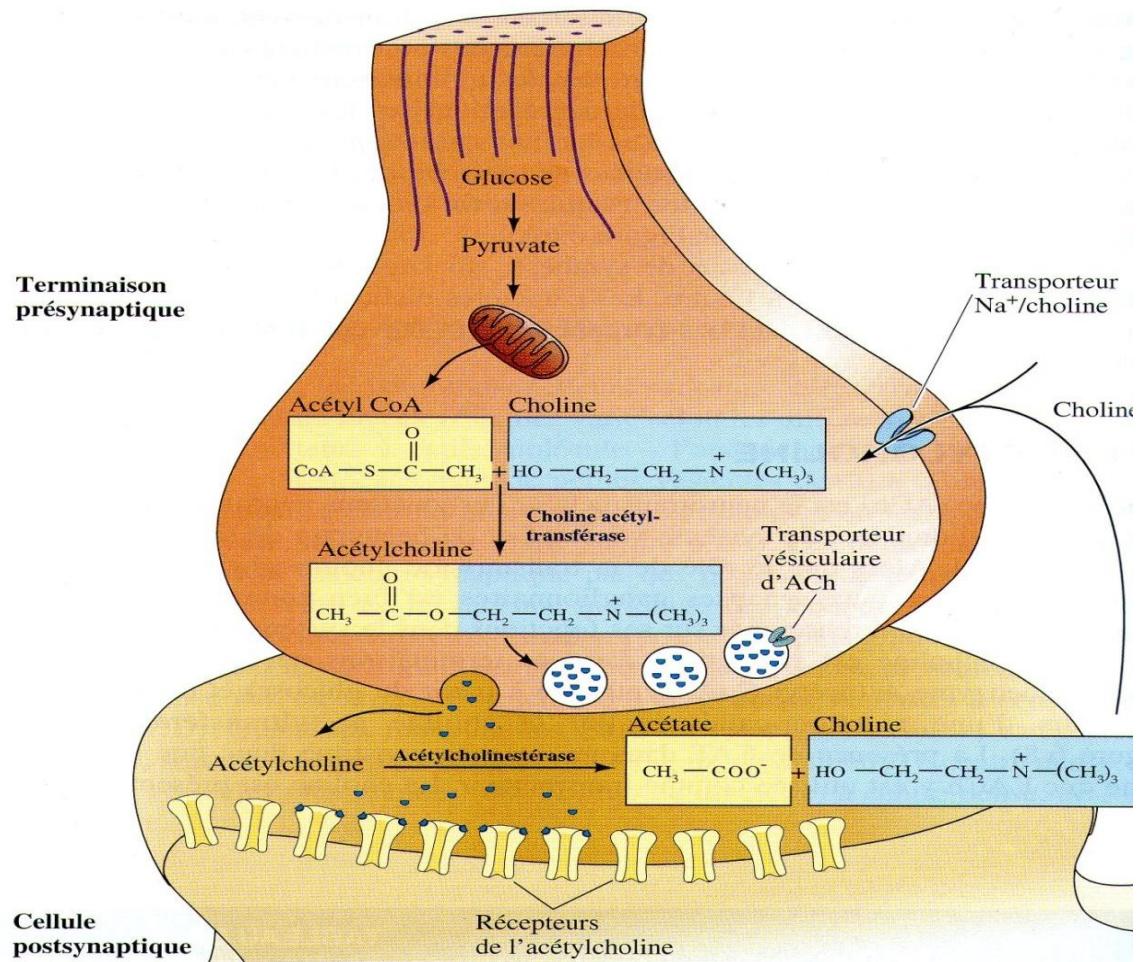
Noter qu'après blocage des canaux calciques par le cadmium le courant calcique entrant disparaît ainsi que le PPM

On conclue que la libération du neuromédiateur et (donc l'apparition de l'effet post synaptique) est un phénomène calcium dépendant

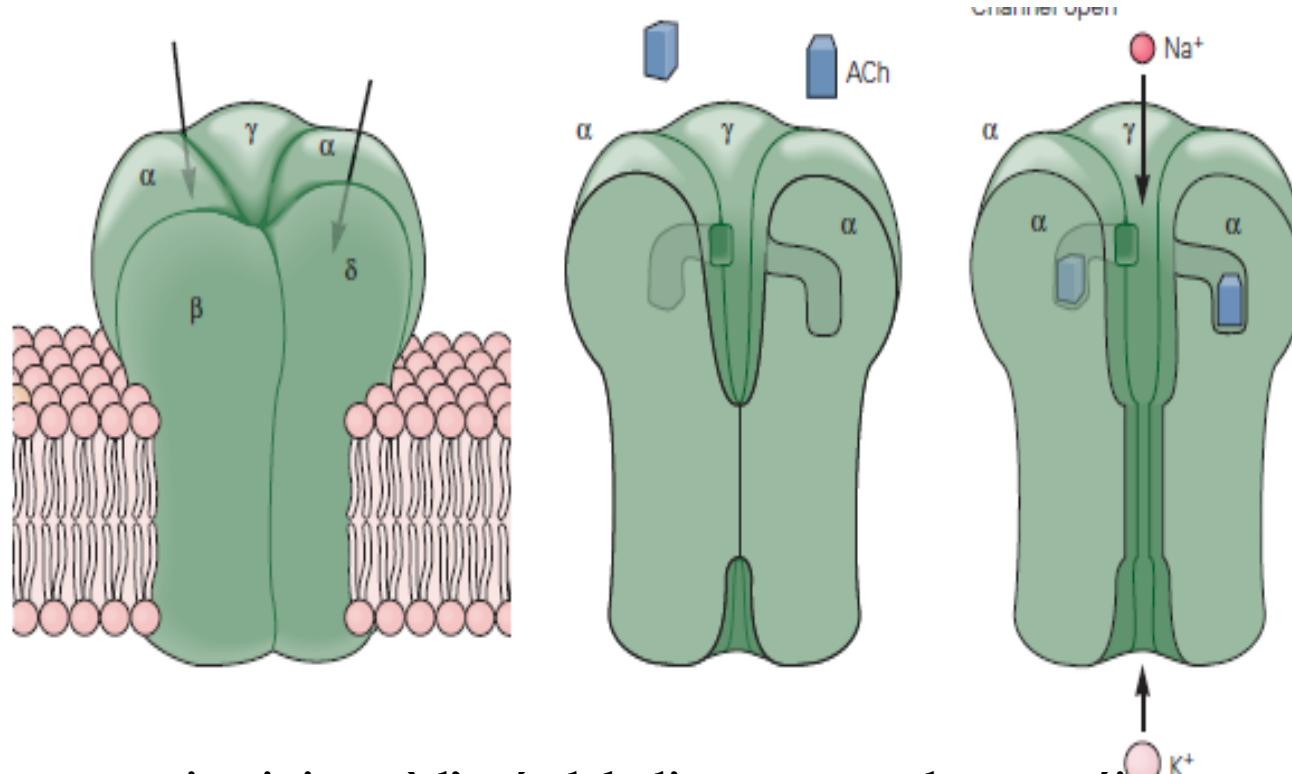


2/PHENOMENES BIOCHIMIQUES

- **CYCLE DE L'ACÉTYLCHOLINE**



Le mécanisme d'inactivation est une **dégradation enzymatique au niveau de la fente synaptique par une acétylcholine estérase**



- ✓ Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine est une glycoprotéine transmembranaire
- ✓ C'est un pentamère formé de 5 sous-unités formant les parois d'un canal central
- ✓ La fixation d'une molécule d'acétylcholine sur chaque sous unité α ouvre le canal nicotinique permettant le flux d'ions
- ✓ C'est un canal cationique perméable au Na^+ et K^+

PHARMACOLOGIE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

La transmission neuromusculaire peut être bloquée selon trois voies :

- 1-Inhibition de la synthèse de l'ACH.
- 2-Inhibition de la libération.
- 3-En interférant avec l'action post synaptique de l'ACH.

1-Agents inhibant la synthèse de l'ACH :

Hémicholinium : inhibiteur compétitif de la choline.

Vesamicol : bloque le transport de l'ACH au niveau des vésicules.

2-Agents bloquant la libération de l'ACH :

-Inhibiteurs de l'entrée de calcium : Mg++, les antibiotiques aminoglycosides (streptomycine, néomycine), les antagonistes calciques.

-Neurotoxines : toxine botulinique, β bengarotoxine.

3-Agents agissant en post synaptique :

3-1-Agents bloquants non dépolarisants :

Ce sont des antagonistes compétitifs de l'ACH au niveau de la plaque motrice, agissant en diminuant le nombre de sites accessibles à l'ACH . On distingue :

- Les antagonistes compétitifs réversibles : **le curare**.
- Les antagonistes compétitifs irréversibles : **α bungarotoxine**.

3-2-Agents bloquants dépolarisants :

Ce sont des agonistes de l'ACH, exemples : decaméthonium, suxaméthonium.

4-Les anticholinesterasiques :

Utilisés dans le traitement de la myasthénie (néostigmine, piridostigmine).