

Les synapses

Plan :

I-Introduction

II-Classification des synapses chimiques

III-structure d'une synapse chimique

IV-Caractéristiques des synapses chimiques

V-fonctionnement de la synapse chimique

VI-La jonction neuro musculaire

VII-La synapse neuro neuronale

VIII-la neurotransmission

I-Introduction:

Le terme synapse a été proposé par Sherrington (1897) pour désigner des zones de contiguïté entre neurones, spécialisées dans la transmission des informations.

En fait, le terme synapse ne désigne pas uniquement les connexions entre neurones (synapses interneuronales) mais aussi celles entre neurones et cellules effectrices comme les cellules musculaires et glandulaires (synapses neuro-effectrices) et celles entre cellules réceptrices et neurones.

C'est au niveau de ces contacts que s'effectue la transmission des informations d'une cellule à une autre : la **transmission synaptique**.

II-classification des synapses:

On distingue, selon des critères morphologiques et fonctionnels, plusieurs types de synapses parmi lesquelles :

- **Les synapses chimiques** qui se caractérisent morphologiquement par la présence d'un espace entre les membranes plasmiques des cellules connectées, espace appelé fente synaptique. Dans ce cas, une molécule chimique, le neurotransmetteur, transmet les informations de la cellule présynaptique à la cellule post-synaptique. Ce sont ces synapses que nous étudierons dans ce chapitre. Parmi les synapses chimiques, certaines ont une organisation particulière :

- **les synapses réciproques** formées par la juxtaposition de deux synapses chimiques orientées en sens inverse l'une de l'autre ;

- **les glomérules** formés par un ensemble de synapses chimiques. Dans certains cas, c'est un axone qui se trouve entouré par un ensemble de dendrites avec lesquelles il effectue des synapses chimiques. Dans d'autres cas, c'est une dendrite qui se trouve entourée par plusieurs terminaisons axonales.

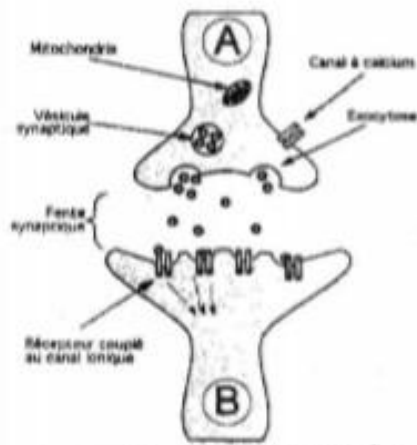
On classe les synapses chimiques en deux catégories:

- **les synapses ou jonctions neuro-musculaires** celles qui existent entre les terminaisons axonales d'un neurone moteur et les fibres musculaires (ex: entre le motoneurone et les fibres musculaires striées d'une unité motrice).

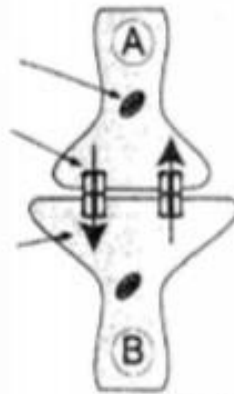
- **les synapses neuro-neurales** du système nerveux central.

- **Les synapses électriques ou jonctions communicantes** qui se caractérisent morphologiquement par l'accolement des membranes plasmiques des régions cellulaires ainsi connectées.

Dans ce cas, les signaux électriques sont directement transmis d'une cellule à l'autre sans intermédiaire chimique. Il faut préciser cependant que les jonctions communicantes sont aussi le lieu d'échange de molécules intracellulaires de petit diamètre. Ces synapses sont rares dans le système nerveux central de mammifères.



SYNAPSE CHIMIQUE



SYNAPSE ELECTRIQUE

III-structure d'une synapse chimique:

Le complexe synaptique comprend 3 parties : l'élément pré-synaptique, la fente synaptique et l'élément post-synaptique, ce complexe présente une asymétrie de structure et une asymétrie fonctionnelle. Le complexe synaptique est l'unité de base non réductible de chaque synapse chimique.

L'élément présynaptique se caractérise par la présence de vésicules synaptiques, organites de stockage du neurotransmetteur et de nombreuses mitochondries, l'élément présynaptique renferme aussi la machinerie nécessaire à la synthèse, au stockage, à la libération et à l'inactivation du (ou des) neurotransmetteur. On appelle zone active l'ensemble formé par les vésicules présynaptiques et la membrane axonale présynaptique où s'effectue l'exocytose.

L'élément post-synaptique, spécialisé dans la réception des messages, renferme dans sa membrane plasmique les protéines réceptrices du neurotransmetteur : récepteurs-canaux et récepteurs liés aux protéines G.

III Caractéristiques d'une synapse chimique:

-**unidirectionnalité**: l'influx nerveux passe toujours de l'élément pré synaptique vers l'élément post synaptique.

-**fatiguabilité**: des stimulations répétées entraînent une diminution progressive de la réponse post synaptique.

-**délai synaptique**: 1 milliseconde nécessaire à la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique et son action sur l'élément post synaptique.

-**rôle intégrateur**: le neurone est en contact avec plusieurs neurones il est assimilé à un intégrateur.

-n'obéit pas à la loi de tout ou rien.

V-Fonctionnement d'une synapse chimique:

Il peut se résumer aux grandes étapes suivantes :

Le schéma général du fonctionnement d'une synapse chimique est le suivant (schéma) :

le neurotransmetteur est stocké dans les vésicules synaptiques de l'élément présynaptique. En réponse à l'arrivée des potentiels d'action (1) dans l'élément présynaptique, on observe une entrée d'ions Ca^{2+} (2) dans l'élément présynaptique et la fusion d'une vésicule avec la membrane plasmique, il existe beaucoup de molécules impliquées dans la libération des vésicules.

• Trois protéines sont mieux connues : les protéines SNARE (récepteur des protéines SNAP), la synaptotagmine et les canaux Ca^{2+} , SNAP-25 régule l'assemblage des deux autres SNARE.

• Une SNARE vésiculaire (synaptobrevine)

• L'autre SNARE sur la membrane plasmique (syntaxine)

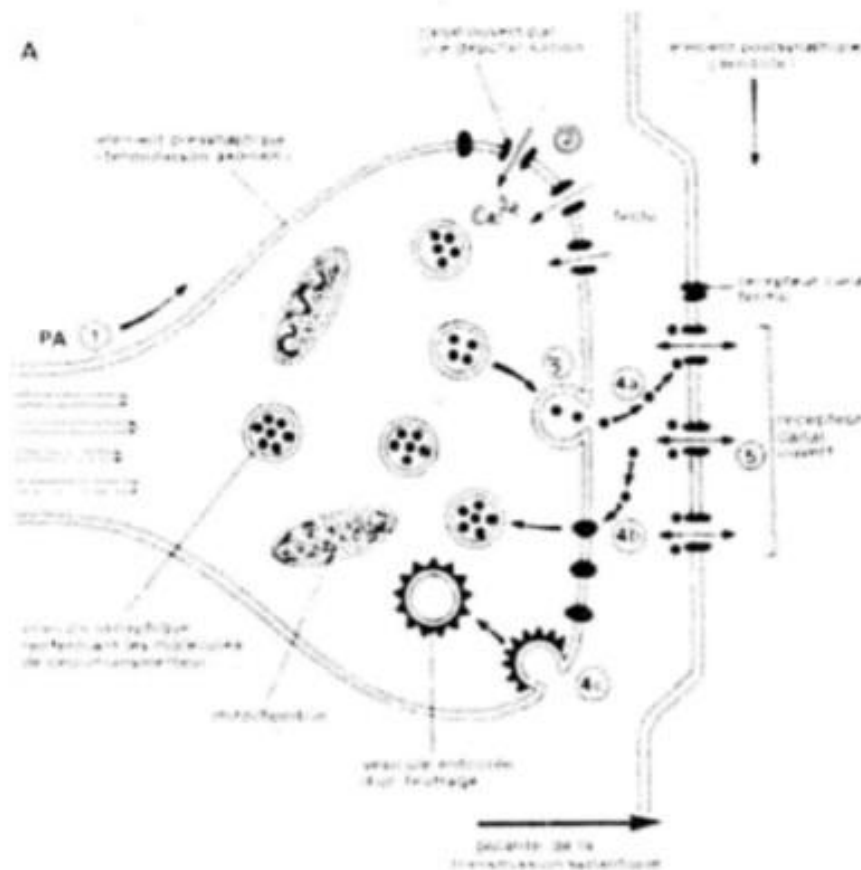
La vésicule libère ainsi par un processus d'exocytose (3) le neurotransmetteur dans la fente synaptique.

-Le neuromédiateur diffuse dans la fente synaptique et atteint ses récepteurs spécifiques situés dans la membrane du neurone postsynaptique. (4a)

-Le neuromédiateur modifie la perméabilité de la membrane postsynaptique à certains ions et crée localement de petites variations de potentiel appelées potentiels postsynaptiques.

-les Potentiels post synaptiques se somment à condition que l'élément présynaptique continue à alimenter la synapse en PA suffisamment nombreux, ce qui entretient le processus en libérant davantage de neuromédiateur. Cette sommation temporelle des effets de plusieurs PA arrivant successivement par une même synapse peut être complétée par une sommation spatiale due à plusieurs entrées simultanées sur l'arbre dendritique.

-Le neuromédiateur excédentaire dans la fente synaptique peut être dégradé par une enzyme : les produits de dégradation seront métabolisés, éliminés par voie urinaire. Ces produits du métabolisme ou le médiateur lui-même, non dégradé peuvent être recapturés par la fibre présynaptique et recyclés pour une utilisation ultérieure. (4b)



VI-La jonction neuromusculaire:

La jonction neuromusculaire est l'unité fonctionnelle où le nerf commande au muscle de se contracter.

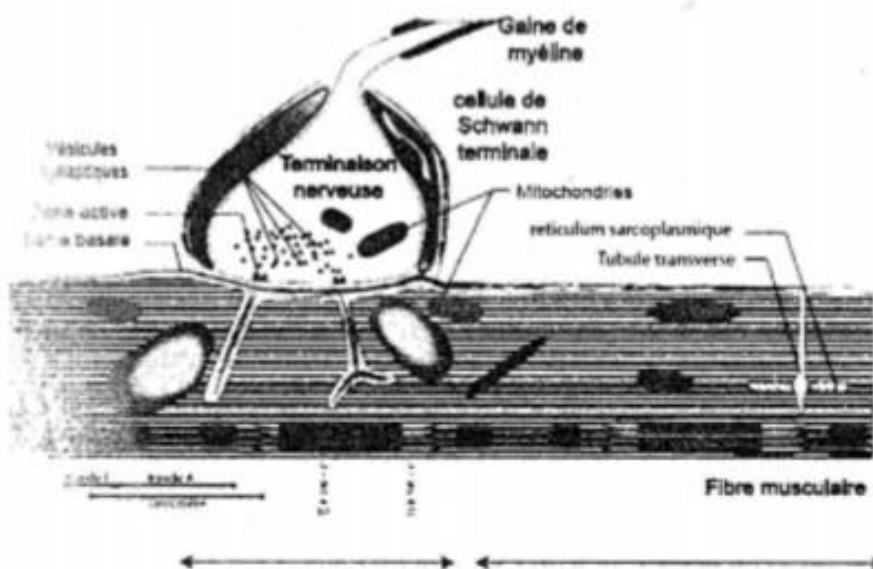
La transmission neuromusculaire correspond à une série d'étapes moléculaires qui assurent la transformation d'un potentiel d'action du motoneurone en un potentiel d'action au niveau de la fibre musculaire.

Le neuromédiateur physiologique est l'acétylcholine, synthétisée dans la terminaison axonale du neurone moteur.

La transmission neuromusculaire comprend l'ensemble des phénomènes permettant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et conduisant à la contraction musculaire. La connaissance de cette physiologie est importante en anesthésie afin notamment de comprendre le mode d'action des curares, le monitoring de la curarisation mais également la physiopathologie des patients présentant une atteinte neuromusculaire.

VI-1-La structure de la jonction neuromusculaire :

La jonction neuromusculaire ou plaque motrice est une structure de forme ovale dont la surface représente 0,01 à 0,5 % de la longueur de la fibre musculaire. La très grande majorité des fibres musculaires ne présente qu'une plaque motrice.



La jonction neuromusculaire est constituée :

-Au niveau présynaptique

La terminaison, au contact d'une fibre musculaire, de l'axone d'un motoneurone (bouton synaptique). Cet axone contient de nombreuses vésicules synaptiques de 45 nm de diamètre contenant

l'acétylcholine (ACh) qui est le médiateur de la transmission neuromusculaire ainsi qu'un nombre élevé de mitochondries. La membrane cellulaire comporte à ce niveau des zones actives où sont fixées des vésicules synaptiques prêtes à libérer leur contenu.

-La fente synaptique

C'est un espace étroit, d'environ 50 nm, qui sépare la membrane du motoneurone de celle du muscle. La lame basale qui emballe toute la fibre musculaire présente également une régionalisation moléculaire au niveau de la fente synaptique et de ses replis.

-Au niveau postsynaptique

Le sarcolemme de la fibre musculaire présente à ce niveau de nombreux replis augmentant la surface d'échange (appareil sous-neural). Ces replis s'ouvrent sous les zones actives. Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (RACH) sont concentrés au sommet de ces replis, leur densité variant chez l'homme de 10000 par μm^2 . Les cellules de Schwann assurent le maintien du contact nerf-muscle. La contraction musculaire dépend de la libération de calcium dans la cellule musculaire. L'organisation des tubules transverses tout au long de la fibre musculaire assure un couplage entre la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique qui constitue le réservoir calcique.

IV-2-Physiologie de la jonction neuromusculaire :

L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison de l'axone entraîne l'ouverture de canaux calciques Ca^{2+} voltage-dépendants au niveau des zones actives de la membrane pré-synaptique, puis la libération de nombreux quanta d'acétylcholine ACh à partir des vésicules.

L'ACh diffuse à travers la fente synaptique.

La fixation de 2 molécules d'ACh sur le récepteur à ACh de la membrane post synaptique déclenche l'ouverture du canal ionique du récepteur de l'acétylcholine, l'influx de cations (essentiellement le Na^+) puis la dépolarisation de la membrane post synaptique.

L'hydrolyse de l'acétylcholine par l'Acétylcholinestérase met fin à son action.

La choline est recaptée par la terminaison présynaptique

Au niveau présynaptique:

Le remplissage vésiculaire débute par l'acidification du contenu vésiculaire par une pompe à proton ATP-dépendante. La seconde phase du remplissage implique l'échange de protons intravésiculaires H^+ entre l'acétylcholine cytoplasmique.

Cet échange est dépendant du transporteur vésiculaire à l'acétylcholine (VAChT). Chaque vésicule contient 4 molécules d'acétylcholine.

-Cycle de l'acétylcholine

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison par la choline acétyltransférase à partir de choline et d'acétyl co-enzyme A (enzyme soluble synthétisée dans le corps cellulaire).

La choline est issue du milieu extra-cellulaire, elle pénètre dans l'axoplasme par l'intermédiaire du transporteur de la choline à haute affinité, dépendant du gradient de sodium (Na^+)

Ce transporteur est stocké sur les membranes vésiculaires où il n'a pas de fonction de transport parce que la force motrice est fournie par un gradient de sodium, une partie de la choline provient de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique.

L'acétylcholine est présente tout au long de l'axoplasme mais se concentre au niveau des terminaisons nerveuses.

Le remplissage vésiculaire débute par l'acidification du contenu vésiculaire par une pompe à proton

ATP-dépendante. La seconde phase du remplissage implique l'échange de protons intravésiculaires contre l'acétylcholine cytoplasmique.

Cet échange est dépendant du transporteur vésiculaire à l'acétylcholine (VAChT). Chaque vésicule contient molécules d'acétylcholine

Dans la fente synaptique

Après leur libération, les molécules d'acétylcholine peuvent être hydrolysées par l'acétylcholinestérase qui est accumulée dans la lame basale par un collagène spécifique (collagène Q).

Environ 80 % de l'acétylcholine va se fixer sur les récepteurs cholinergiques. La liaison de l'acétylcholine à son récepteur est transitoire, la dissociation de cette liaison est suivie de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase. Ce mode de fonctionnement est facilité par la géométrie de la jonction neuromusculaire où les zones actives sont en regard de l'entrée des plis au sommet desquels les récepteurs sont concentrés.

-Au niveau postsynaptique récepteur de l'acétylcholine:

Le récepteur de l'acétylcholine (RACH) est un récepteur nicotinique appartenant à une superfamille de récepteurs ligand-dépendants, qui comprennent un canal ionique au sein de leur structure .

Les récepteurs nicotiniques sont organisés par la combinaison de chaînes et ils sont activés directement par la fixation de l'agoniste sur un site spécifique au récepteur.

Le RACH est une glycoprotéine transmembranaire résultant de l'assemblage de cinq sous-unités polypeptidiques (pentamère) délimitant un canal ionique central.

Le récepteur est en position transmembranaire mais sa portion extra-cellulaire est beaucoup plus volumineuse que la partie intracellulaire .

Chacune des sous unités possède quatre domaines transmembranaires (M1-M4), les domaines N-terminal et C-terminal étant extra-cellulaires .

Les domaines M1, M2 et M3 sont proches et traversent la membrane lipidique sous forme d'hélice alpha. C'est le domaine (M2) de chacune des sous-unités qui participe à la constitution du canal ionique.

Les deux sous-unités possèdent deux groupements cystéines adjacents indispensables à la fixation de l'acétylcholine. Une protéine appelée rapsyne peut interagir avec la boucle cytoplasmique 3-4 de chacune des chaînes de récepteur .

Elle joue un rôle majeur dans l'accumulation des récepteurs au niveau des crêtes des plis de la jonction neuromusculaire mais aussi dans leur stabilité, plus les récepteurs fixent de rapsyne plus ils sont stables .

Le RACH a une demi-vie d'une dizaine de jours, sa synthèse est variable en fonction de l'innervation . Par exemple, quand la transmission neuromusculaire est interrompue par lésion nerveuse ou blocage pharmacologique, la synthèse des RACH est augmentée .

-De la fixation d'acétylcholine sur le récepteur au potentiel d'action:

Au repos, le canal ionique du récepteur est fermé. La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des deux sous unités provoque une modification de la conformation allostérique du récepteur entraînant l'ouverture du canal ionique. La taille du canal ionique en position ouverte (0,65 nm) permet le passage des ions (Na⁺, K⁺, Ca²⁺).

L'acétylcholine va quitter le récepteur en un temps beaucoup plus bref que sa durée d'ouverture moyenne (1 ms). La durée d'ouverture des récepteurs extra-jonctionnels est nettement plus longue (6 ms).

L'acétylcholine est libérée en continue et spontanément depuis les terminaisons nerveuses, en l'absence de toute stimulation. Ce phénomène entraîne de discrets changements du potentiel de repos de la plaque motrice. La libération spontanée d'un quantum d'ACh est responsable d'un MEPP (miniature end plate potential) ou potentiel de plaque miniature d'une amplitude de moins d'un millivolt et durant quelques millisecondes. Il est probable qu'un quantum représente le contenu d'une vésicule. Ces potentiels de plaque miniature surviennent de façon aléatoire à une fréquence variable et sont abolis par les curares. Le potentiel de plaque miniature est trop petit pour produire une contraction musculaire car il ne peut générer un potentiel de plaque atteignant le seuil nécessaire à l'apparition d'un potentiel d'action.

L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison nerveuse entraîne la libération simultanée de 40 à 200 vésicules provoquant l'ouverture simultanée de plusieurs milliers de pores. L'entrée massive d'ions sodium ainsi générée entraîne la dépolarisation de la plaque motrice appelée potentiel de plaque. Quand un potentiel de plaque atteint le potentiel seuil (-50 à -40 mV), il déclenche l'ouverture de canaux sodiques dépendants du potentiel et l'apparition d'un potentiel d'action. Ce potentiel d'action répond à la loi du « tout ou rien » et se propage à tout le sarcolemme car les canaux sodiques sont distribués tout au long de la fibre musculaire.

IV-3-Electrophysiologie:

A/Potentiel de plaque motrice:

Il part de -100mv monte rapidement atteint son maximum en 2ms et décroît exponentiellement.

caractéristiques de PPM:

C'est un potentiel local, graduable et sommable.

n'obéit pas à la loi de tout ou rien et ne présente pas de période réfractaire.

l'amplitude du PPM est en fonction de la quantité d'ACh libérée.

est dû à un mouvement d'ions Na^+ , K^+ .

Mécanisme ionique du PPM:

l'ACh augmente la perméabilité membranaire aux Na^+ , K^+ .

Des ions Na^+ entrent dans la fibre musculaire et des ions K^+ en sortent mais le flux entrant l'emporte sur le flux sortant: le courant de la plaque motrice est un courant entrant.

B/Le potentiel de plaque motrice miniature:

une microélectrode insérée dans la fibre musculaire au repos enregistre des dépolarisations faibles, brèves, irrégulières et spontanées, semblables dans le décours au PPM mais d'amplitude plus faible, ces dépolarisations sont secondaire à la libération aléatoire et prolongée d'un quantum (contenu d'une seule vésicule) unique d'ACh.

IV-4-Pathologie de la jonction neuromusculaire:

la pathologie de la jonction neuromusculaire est variable elle dépend de la nature de l'atteinte:

1) l'inhibition de la synthèse de l'acétylcholine.

2) défaut de la migration des vésicules.

3) l'inhibition de la libération de l'acétyl choline.

4) anomalie du récepteur et /ou de la concentration de l'acétyl choline.

5) inhibition des récepteurs par des substances compétitives antagonistes.

6) inhibition réversible ou irréversible de l'AChE.

A/les atteintes postsynaptiques:

a) la myasthénie: c'est une affection auto immune caractérisée par la présence d'anticorps contre les récepteurs à l'acétyl choline.

b) les syndromes myasthéniques congénitaux.

c) les atteintes toxiques post synaptiques.

B/les atteintes présynaptiques:

a/syndrome de Lambert eaton:c'est une affection auto immune caractérisée par la présence d'anticorps anti canaux calciques.

b/botulisme:la toxine bloque la libération d'ACh.

c/dysfonctionnement de l'AChE médicamenteux ou congénitaux.

VII- Les synapses neuro neuronales

VII-1-Introduction :

La synapse neuroneuronale est une zone de contact entre 2 neurones,le cerveau contient environ 1000 milliards de neurones et chaque neurone établit des contacts avec d'autres neurones par 1000-10000 synapses et reçoit un nombre plus grand de synapses,la majorité des synapses du SNC sont chimiques.

VII-2-Classification des synapses du SNC :

***selon la nature des éléments pré et post synaptiques :**

-Synapse axo dendritique

-Synapse axo somatique.

-Synapse axo axonale.

-Synapse dendro dendritique.

-Synapse dendro somatique.

***selon l'effet posst synaptique :**

-synapse excitatrice :dépolarisante

-synapse inhibitrice :hyperpolarisante.

VII-3--Eléctrophysiologie :

A/Le potentiel post synaptique excitateur PPSE :

a/Mise en évidence du PPSE :

Dispositif expérimental :

Le PPSE est étudié au niveau du motoneurone de la moelle du chat anesthésié, une microélectrode est insérée dans un motoneurone du quadriceps du chat anesthésié,la racine ventrale du segment de moelle correspondant est sectionnée, Des électrodes de stimulation sont placées sur le nerf moteur du quadriceps afin de stimuler les fibres Ia,la volée des PA cheminant le long des fibres Ia est enregistré à son arrivée à la moelle au niveau de la racine dorsale.

Une paire d'électrodes de stimulation est disposée sur le segment proximal de la racine ventrale sectionnée afin de pouvoir identifier le motoneurone par stimulation antidromique.

b/Caractéristiques des PPSE :

Le PPSE est une dépolarisation locale de la membrane post synaptique secondaire à la fixation du neurotransmetteur excitateur sur les récepteurs spécifiques.

Les PPSE s'établissent rapidement et disparaissent progressivement.

Les PPSE sont sommables, graduables(l'amplitude du PPSE dépend de la quantité du neurotransmetteur libérée),locaux (ne se propagent pas),décrémentiels(l'amplitude du PPSE diminue avec la distance).

Le PPSE n'obéit pas à la loi de tout ou rien et ne présente pas de période réfractaire.

Le PPSE est lié à l'augmentation simultanée de la conductance Na^+ et K^+ ,si l'amplitude du PPSE est suffisamment élevé il atteint le seuil de déclenchement du PA par sommation temporelle et /ou spatiale.

c/Mécanisme ionique du PPSE :

Le PPSE résulte de l'augmentation simultanée de la perméabilité membranaire Na^+ , K^+ .

L'augmentation de la perméabilité membranaire au Na^+ attire le potentiel membranaire (PM) vers $+60\text{mv}$.

L'augmentation de la perméabilité membranaire au K^+ attire le potentiel membranaire vers -90mv .

Le résultat est un compromis lors d'une stimulation synaptique le PM monte vers un niveau proche de la moyenne algébrique de $+60$ et -90mv .

B/Le potentiel post synaptique inhibiteur PPSI :

a/Mise en évidence du PPSI :

Dispositif expérimental :

une microélectrode est insérée dans un motoneurone du quadriceps du chat anesthésié, la racine ventrale du segment de moelle correspondant est sectionnée et son segment proximale est placé sur une paire d'électrodes de stimulation.

Des électrodes de stimulation sont également disposées sur le nerf moteur du quadriceps et sur le nerf moteur des muscles fléchisseurs de la cuisse.

Une stimulation sur la racine ventrale entraîne l'activation antidromique du motoneurone, la stimulation du nerf quadriceps déclenche un PPSE dans le motoneurone ; lorsque le nerf du fléchisseurs de la cuisse est stimulé on enregistre des PA des fibres la au niveau de la racine dorsale et un PPSI dans le motoneurone du quadriceps.

b/Caractéristiques du PPSI :

C'est l'image en miroir de PPSE.

Le PPSI est une hyperpolarisation de la membrane post synaptique secondaire à la fixation du neurotransmetteur inhibiteur sur les récepteurs spécifiques; elle entraîne une diminution du voltage à une valeur plus négative.

Il éloigne le potentiel membranaire du seuil de déclenchement du potentiel d'action.

c/Mécanisme ionique du PPSI :

Au repos la membrane est très perméable au K^+ ($V_{\text{K}^+} = -90\text{mv}$) et dans une moindre mesure au Cl^- ($V_{\text{Cl}^-} = -70\text{mv}$) et au Na^+ ($V_{\text{Na}^+} = +60\text{mv}$).

Lors PPSI :

L'augmentation de la perméabilité membranaire au Cl^- attire le potentiel membranaire (PM) vers -70mv .

L'augmentation de la perméabilité membranaire au K^+ attire le potentiel membranaire vers -90mv .

En définitive le PM descend à un niveau intermédiaire entre V_{Cl^-} et V_{K^+} ; donc le PPSI est une hyperpolarisation membranaire qui résulte :

-d'un flux d'anions Cl^- entrants dans la cellule.

-d'un flux de cations K^+ sortants.

-70 -90

Sommation spatiale et temporelle:

La sommation spatiale: le même neurone présynaptique stimule le neurone post synaptique de manière répétitive dans un court laps de temps, la dépolarisation résultante de l'ensemble de ces PPSE entraîne l'apparition d'un PA.

La sommation temporelle: plusieurs neurone stimule le même neurone postsynaptique l'ensemble de ces PPSE entraîne l'apparition d'un PA.