

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE
Présenté par Dr A.CHIKHI

I/INTRODUCTION :

La cellule nerveuse présente la particularité de communiquer de façon précise et rapide, cette communication n'est possible que grâce à deux mécanismes : la **conduction nerveuse** et la **transmission synaptique**. C'est donc au niveau des synapses que s'effectue la transmission de l'information. Cette zone de contact comprend un élément pré synaptique, une fente synaptique et un élément post synaptique. Le signal nerveux arrive dans l'élément pré synaptique et produit son effet dans l'élément post synaptique ; cet effet peut être une **excitation** ou une **inhibition**.

II/CLASSIFICATION :

A-Selon la nature des connections :

1-Synapses neuro-neurales :

Zones de contact entre deux éléments nerveux dont on peut citer les synapses axo-dendritiques, Synapses axo-somatiques, Synapses axo-axoniques...

2-Synapses neuro-effectrices : constituées par un élément présynaptique (terminaison axonale) et un élément post synaptique : fibre musculaire lisse ou striée ou cellule glandulaire.

B-Selon le mode de fonctionnement

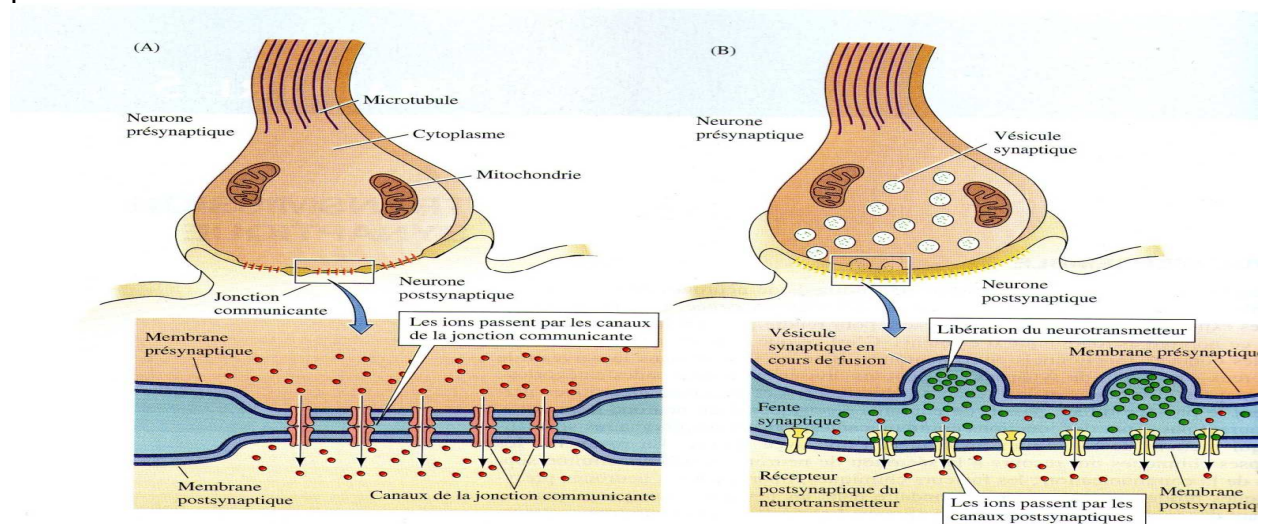
1-Synapses électriques :

Elles permettent un couplage électrique et métabolique entre les cellules à travers des zones de contact appelées « **gap junctions** » ; l'espace synaptique est très réduit (quelques nanomètres) et la transmission se fait de façon très rapide, bidirectionnelle et sans modification.

2-Synapses chimiques :

Elles nécessitent l'intervention d'un intermédiaire chimique (neuromédiateur) entre l'élément pré et l'élément post synaptique.

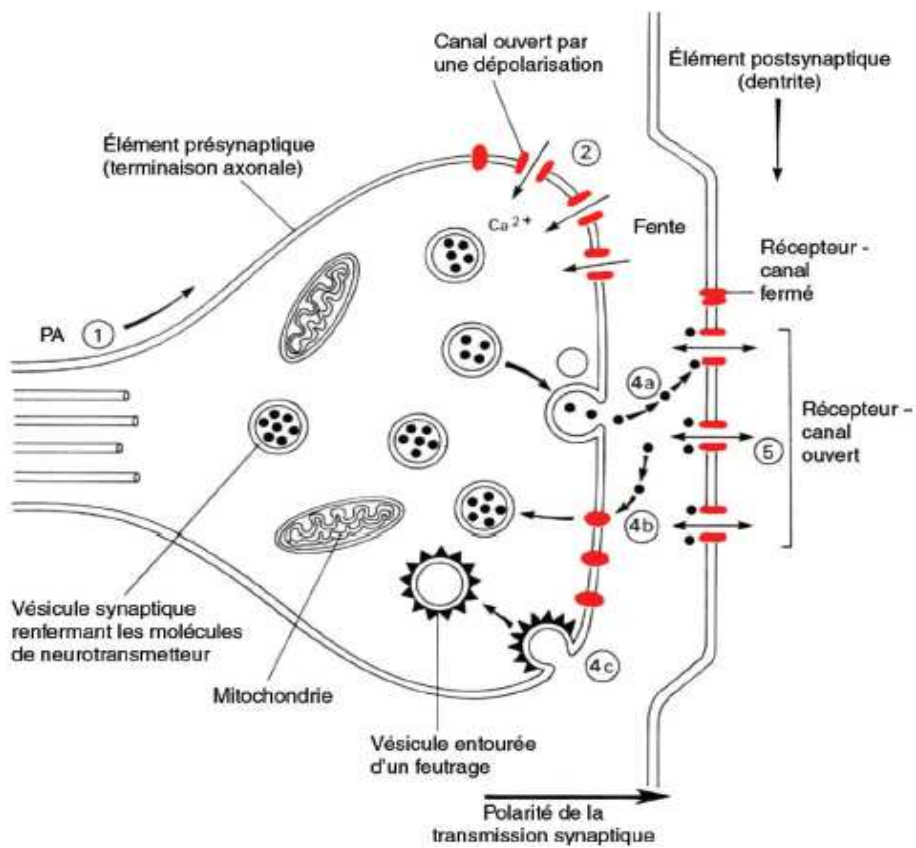
L'espace synaptique est plus large et la transmission est unidirectionnelle et beaucoup plus lente



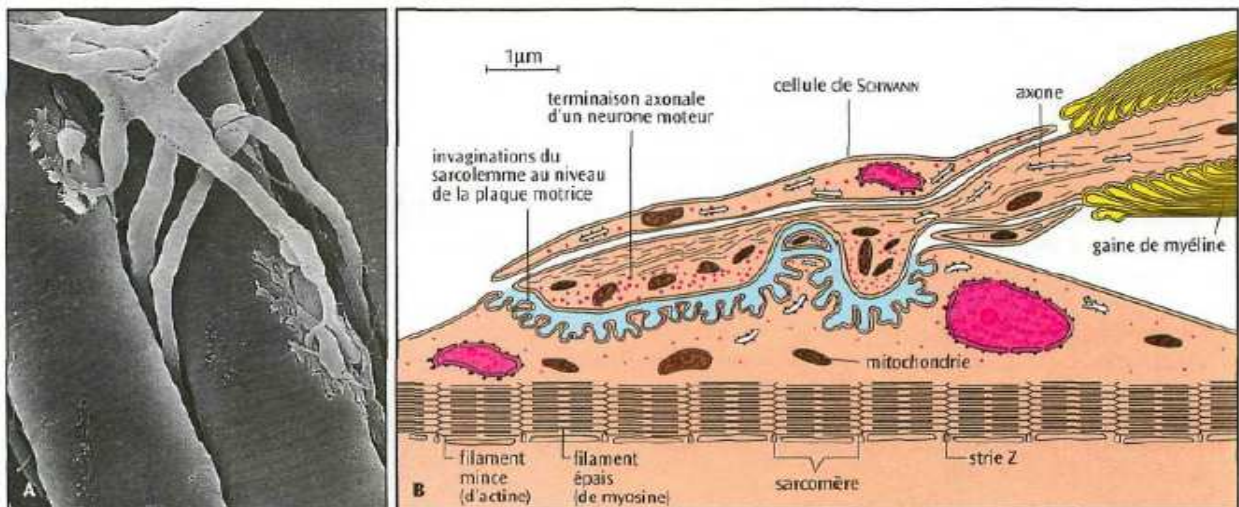
C-Selon l'effet post synaptique :

- 1-Synapses excitatrices
- 2-Synapses inhibitrices

III/SCHEMA GENERAL DE FONCTIONNEMENT D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE



IV/ETUDE D'UNE SYNAPSE NEUROEFFECTRICE : LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE (JNM) :



A/STRUCTURE : schéma

Au niveau du muscle, l'axone se divise en ramifications dont chacune innerve une seule fibre musculaire.

Les ramifications terminales de l'axone moteur s'enfoncent dans une gouttière creusée à la surface de la membrane musculaire.

On peut distinguer :

1-Un élément pré synaptique, contenant des vésicules synaptiques renfermant le neuromédiateur.

2-Une fente synaptique : 50 à 100 nm de largeur.

3-Un élément post synaptique : membrane musculaire contenant (au niveau des crêtes des replis) les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

B/ETUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE :

1-Le potentiel de plaque motrice (PPM) :

1-1-Méthode d'étude :

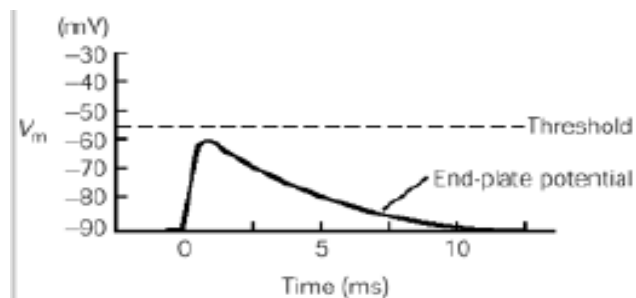
On stimule le nerf et on enregistre au niveau de la plaque motrice.

1-2-Résultat :

On enregistre un PA qui se propage sur toute la membrane musculaire.

Si on bloque ce PA en ajoutant du CURARE, on peut observer une dépolarisation locale au niveau de la plaque motrice, c'est le Potentiel de Plaque Motrice.

1-3-Morphologie du PPM : schéma



-C'est un potentiel local qui part d'un niveau de base (-100mv) puis monte rapidement vers des valeurs moins négatives : c'est une dépolarisation qui atteint son maximum en 2 m.sec et décroît exponentiellement pour s'annuler en 20 m.sec.

2-Mécanismes ioniques du PPM :

Au cours du PPM, il se produit une augmentation simultanée de la perméabilité membranaire pour les ions Na⁺ et K⁺.

C/NATURE CHIMIQUE DU PHENOMENE :

Lorsqu' une synapse est activée, une succession de phénomènes se produisent :

1/L'électro sécrétion

2/Diffusion du neuromédiateur libéré dans la fente synaptique

3/Interaction du neuromédiateur avec son récepteur spécifique

4/Mise en jeu de mécanismes mettant fin à l'action du neuromédiateur.

1-L'électrosecretion :

La stimulation d'un nerf moteur provoque l'apparition dans le liquide physiologique d'une quantité d'acétylcholine (ACH).

Rôle de l'ion calcium dans l'électro sécrétion :

La dépolarisation pré synaptique déclenche l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants (type Net P) situés dans la membrane pré synaptique ; l'augmentation de la concentration intra cellulaire de calcium qui en résulte provoque l'éjection du neuromédiateur.

2-Delai synaptique :

Egal à 0.5 milliseconde, c'est le processus d'électro sécrétion (libération du neuromédiateur) qui consomme le plus de temps.

D/ASPECTS BIOCHIMIQUES :

1-Phenomenes observés au niveau de l'élément pré synaptique :

Synthèse, stockage, libération de l'ACH : voir schéma.

Plusieurs protéines interviennent dans le mécanisme de libération d'un neurotransmetteur et dont on peut citer :

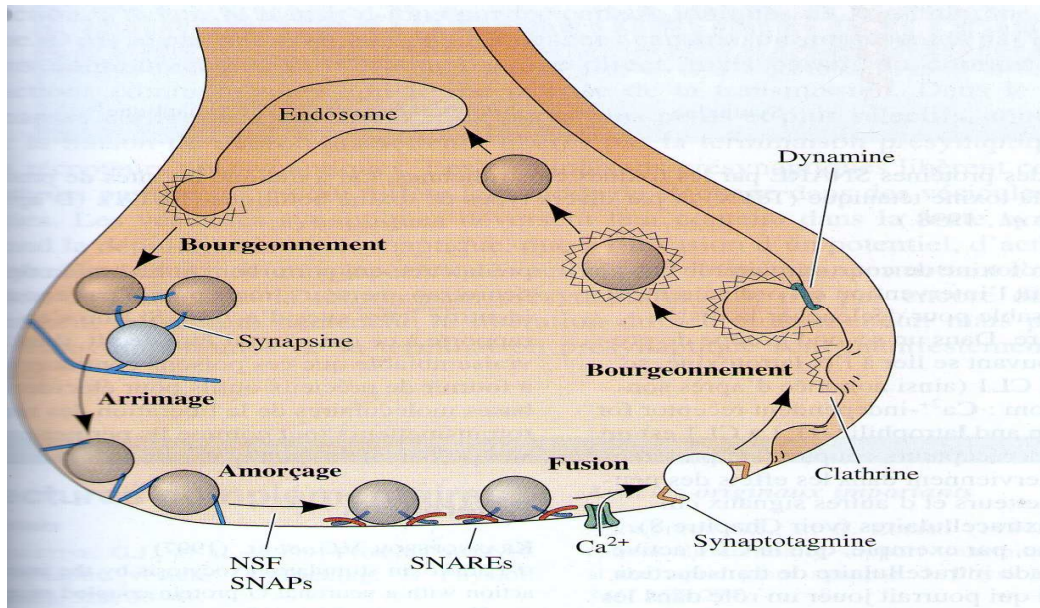
1/Synapsines: régulation des réserves vésiculaire et la mobilisation des vésicules

2/Les protéines SNAREs : catalysent la fusion vésiculaire avec la membrane plasmique, deux types:

- SNARE v (vésiculaire) : 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 SNAP25)
- ✓ 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



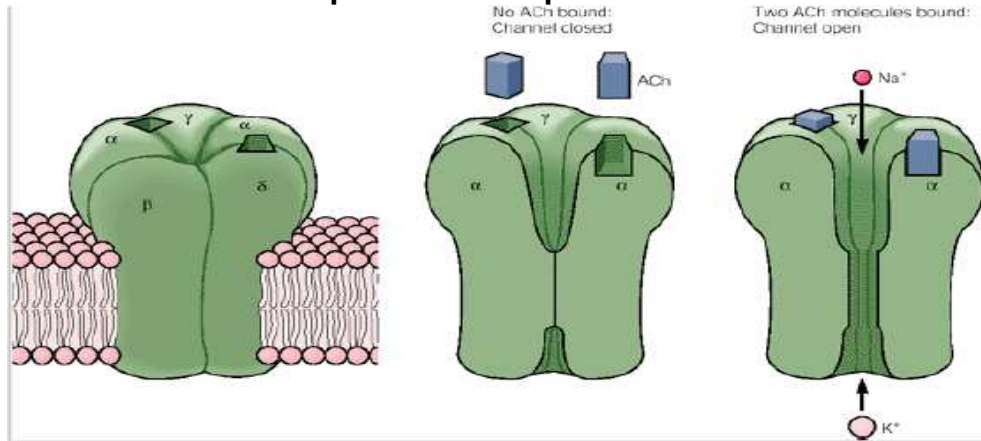
Mécanisme de fusion entre la membrane vésiculaire et celle du bouton synaptique avec le recyclage des vésicules

2-Phénomènes observés au niveau de la fente synaptique :

Une partie de l'ACH libérée est dégradée par une ACH estérase avant d'atteindre la membrane post synaptique (principal mécanisme d'inactivation), l'autre partie est dégradée après s'être fixée.

3-Phénomènes observés en post synaptique :

3-1-Structure du récepteur nicotinique à l'ACH :



C'est une glycoprotéine formée de 5 sous unités : 2 α , β , γ et δ constituant les parois d'un pore central. Il existe deux sous unités α par récepteur séparées l'une de l'autre par une des autres sous unités.

3-2-Fonctionnement :

La fixation de deux molécules d'ACH sur le récepteur nicotinique entraîne une augmentation simultanée, rapide et transitoire de la perméabilité membranaire aux cations (Na^+ et K^+). Cette augmentation de la perméabilité est secondaire à un changement de conformation du canal nicotinique qui passe de l'état « fermé » à l'état « ouvert ».

E/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.

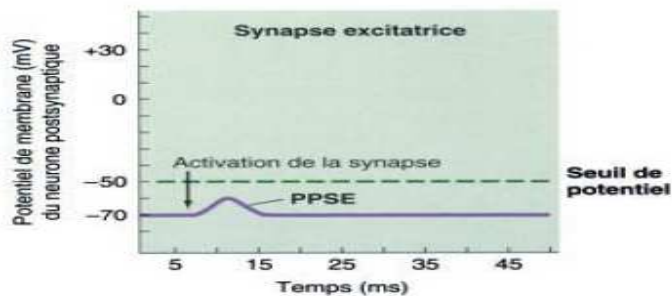
4-Les anticholinesterasiques :

Utilisés dans le traitement de la myasthénie

V/SYNAPSES NEURONEURONALES :

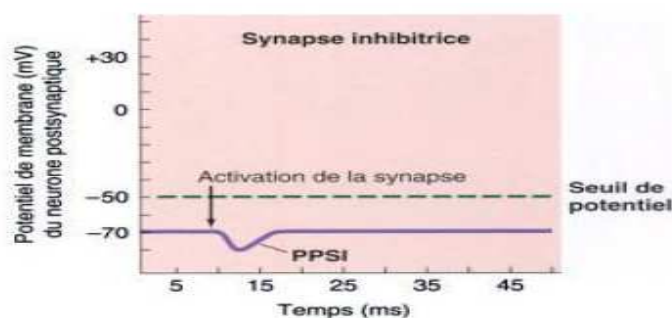
A/Potentiels post synaptiques excitateurs (PPSE) :

Mécanismes ioniques : augmentation simultanée de gNa^+ et gk^+ à l'origine d'une dépolarisation locale.

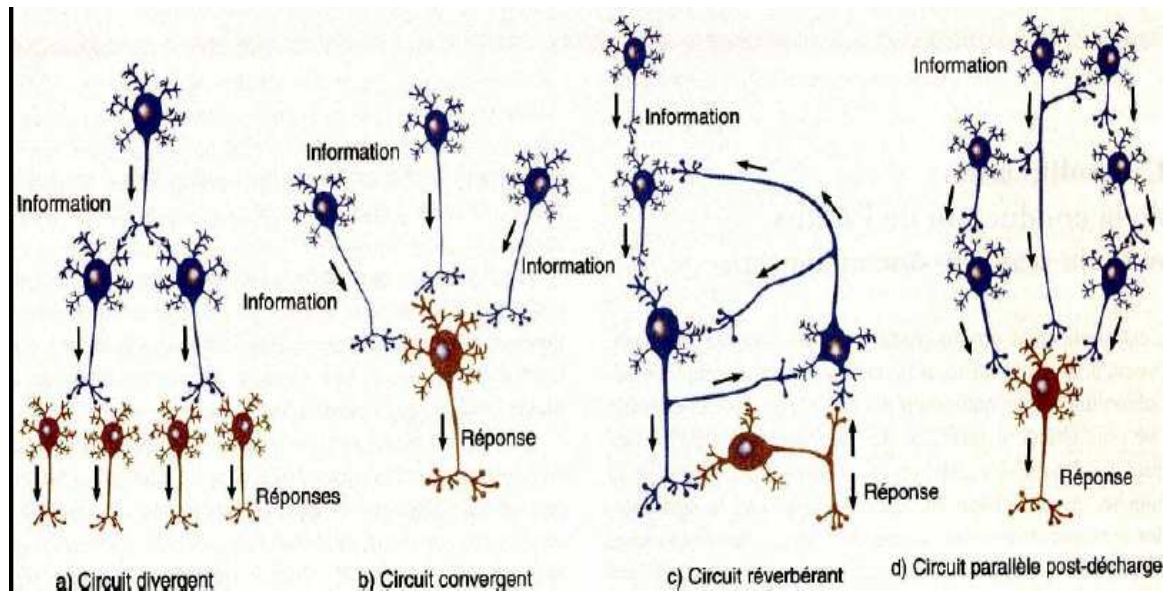


B/Potentiels post synaptiques inhibiteurs (PPSi) :

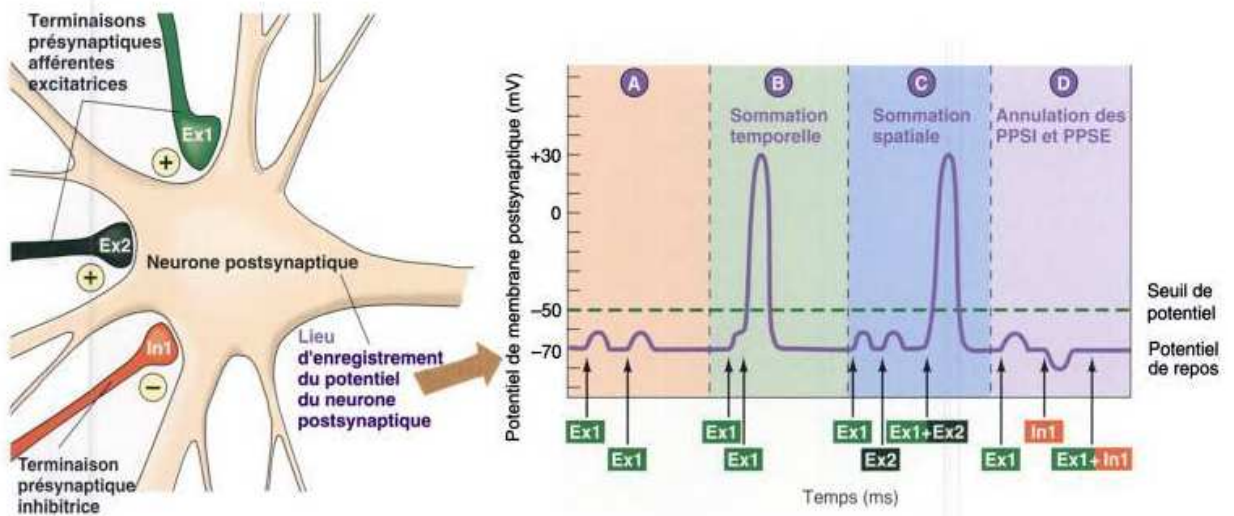
Mécanismes ioniques : augmentation de gCl^- ou gk^+ à l'origine d'une hyperpolarisation.



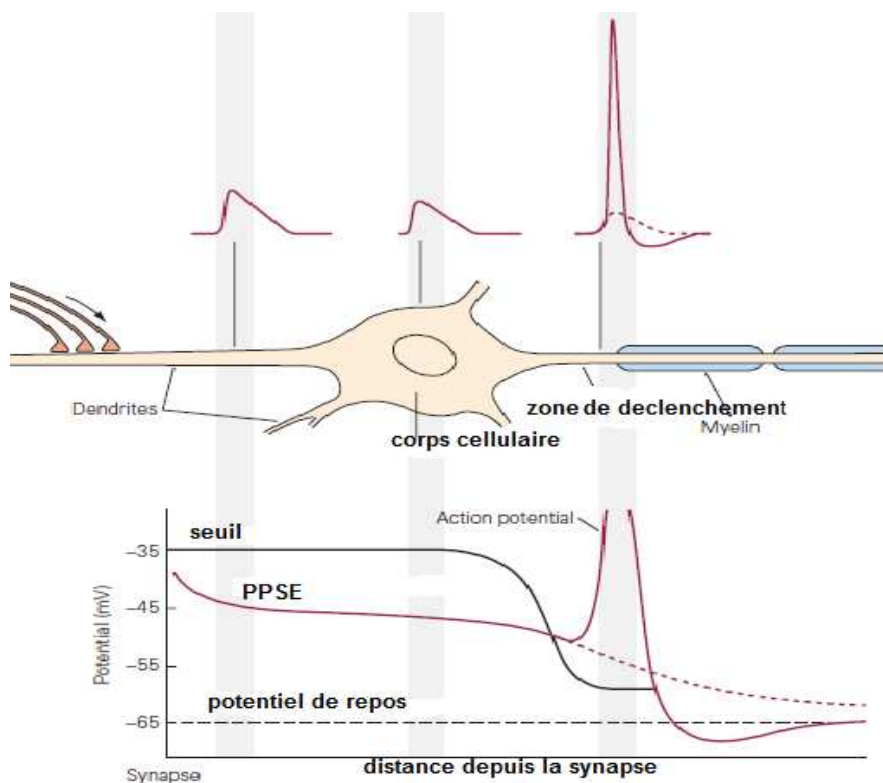
C/ INTEGRATION SYNAPTIQUE



Circuits neuronaux élémentaires



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



Rôle du segment initial de l'axone dans le déclenchement du potentiel d'action

VI/Neuromédiateurs du système nerveux central :

A/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 libération de la substance par un processus dépendant du Ca^{++}

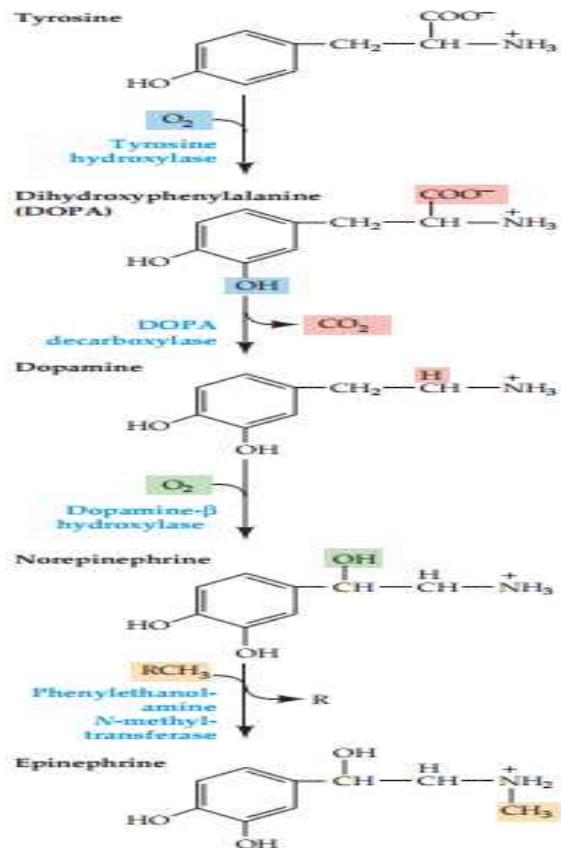
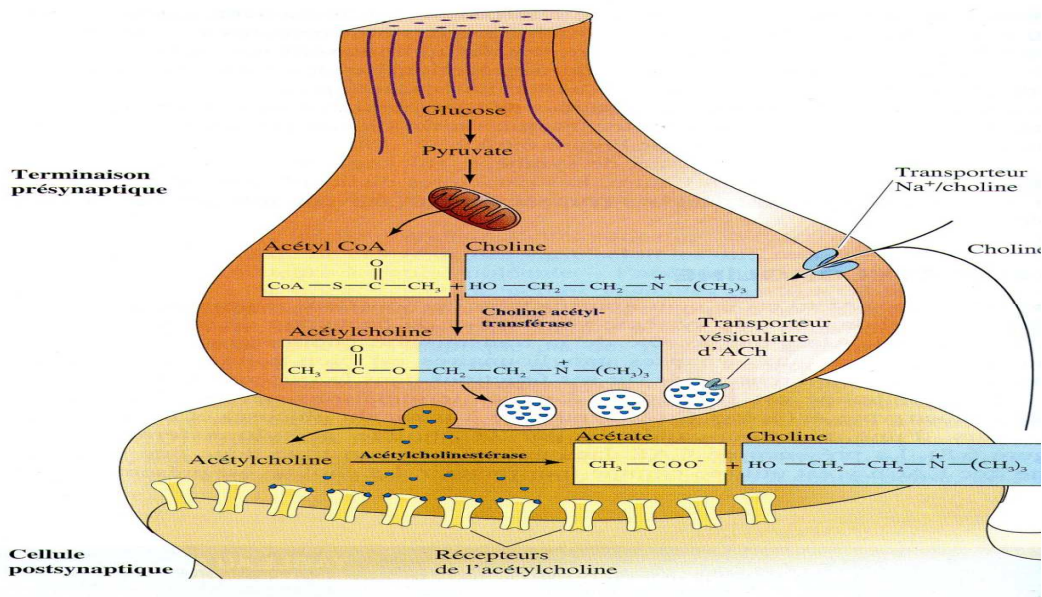
3/critère d'identité d'action : l'ajout de la substance dans la fente synaptique doit avoir les mêmes effets que ceux induits par stimulation présynaptique.

4/critère de fugacité d'action : la substance est inactivée (dégradation enzymatique, recapture ou par diffusion dans les cellules gliales).

5/critère pharmacologique: toute substance pharmacologique doit modifier la transmission de façon prévisible.

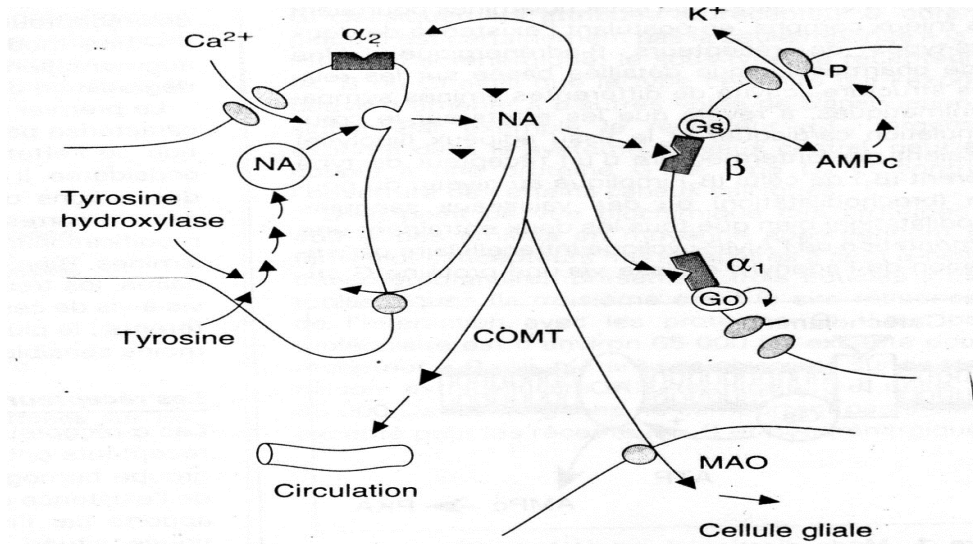
B/Classification :

ACETYLCHOLINE

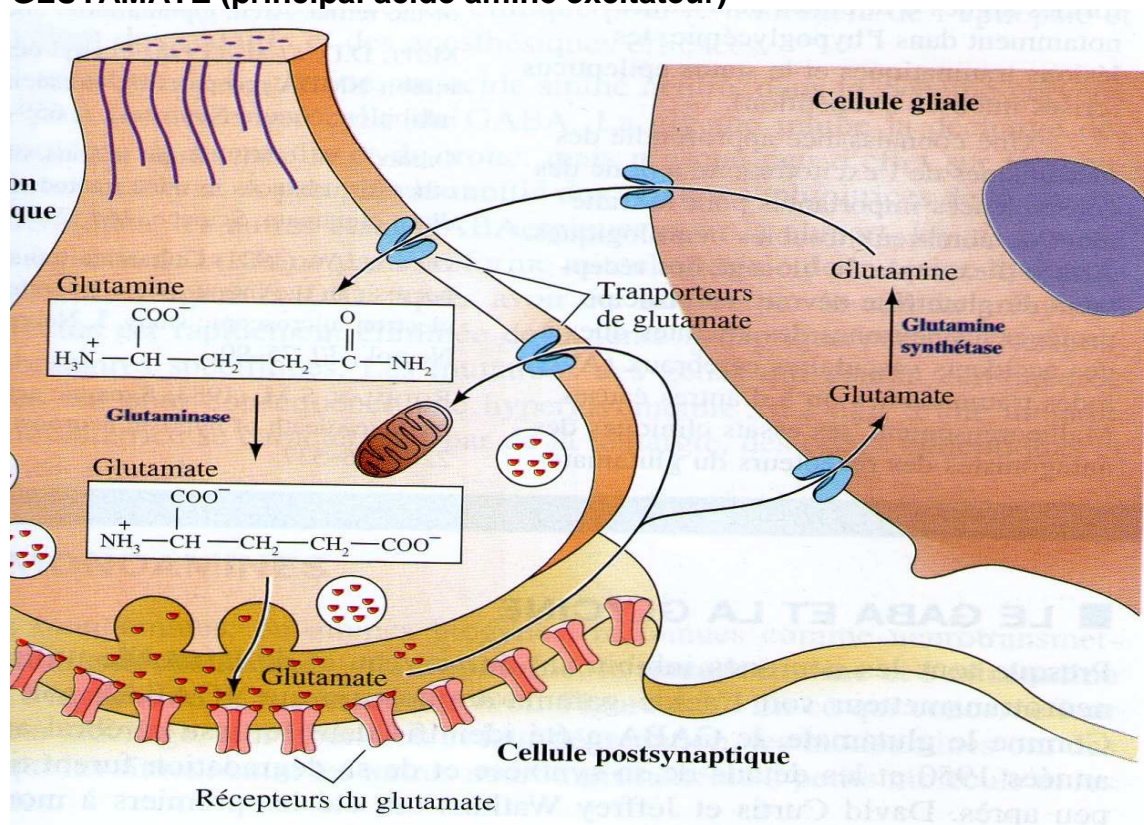


LES MONOAMINES

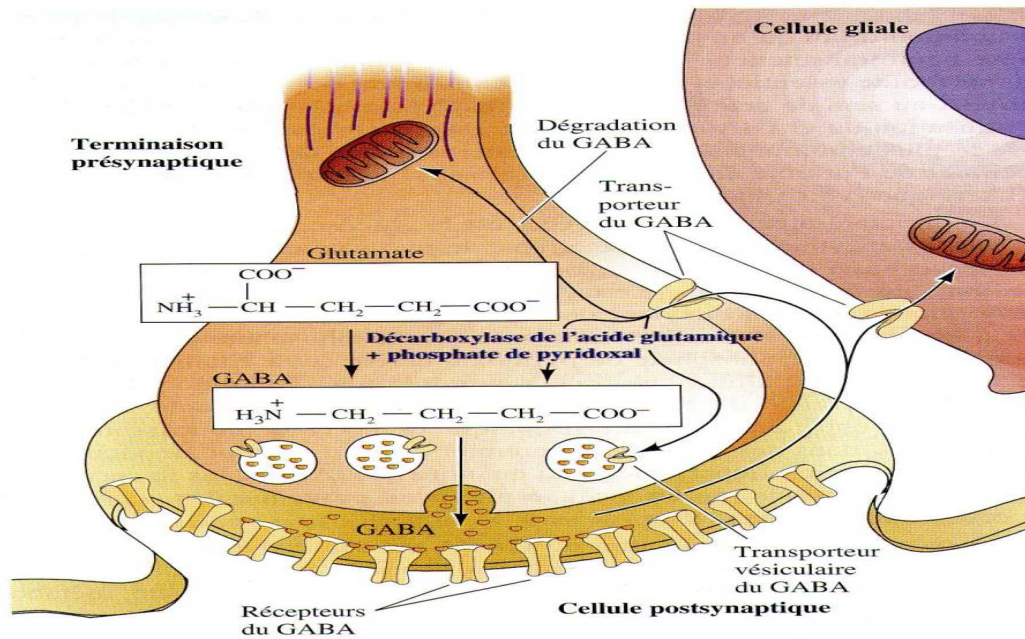
Le mécanisme d'inactivation des monoamines est principalement une recapture active présynaptique, et secondairement une dégradation enzymatique par la **COMT** (catéchol-O-méthyl-transférase) extracellulaire et par les **MAO** (mono-amines-oxydases) intracellulaires.



GLUTAMATE (principal acide aminé excitateur)



LE GABA (principal acide aminé inhibiteur)



Neurotransmetteur	Nature chimique	Récepteurs et mécanisme ionique	Action synaptique
<u>Glutamate</u>	Acide aminé	NMDA : ionotrope, $\uparrow\text{Na}^+$, $\uparrow\text{K}^+$, $\uparrow\text{Ca}^{++}$ AMPA : ionotrope : $\uparrow\text{Na}^+$, $\uparrow\text{K}^+$ Métabotropes : 1 à 5	Rapide, excitation Lente, excitation
<u>GABA</u>	Acide aminé	GABA A : ionotrope, $\uparrow\text{Cl}^-$ GABA B : métabotrope, $\uparrow\text{IP}_3$, $\uparrow\text{DAG}$, $\uparrow\text{K}^+$, $\downarrow\text{Ca}^{++}$	Rapide, inhibition Lente, inhibition
<u>Glycine</u>	Acide aminé	Ionotrope, $\uparrow\text{Cl}^-$	Rapide, inhibition
<u>Acétylcholine</u>	Amine quaternaire	Nicotinique, ionotrope, $\uparrow\text{Na}^+$, $\uparrow\text{K}^+$ Muscarinique, métabotropes M1, M3, M5 : $\uparrow\text{IP}_3$, DAG , $\uparrow\text{Ca}^{++}$ M2, M4 : $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$	Rapide, excitation Lente, excitation ou inhibition
<u>Noradrénaline</u>	Amine	α_1 , métabotrope, $\uparrow\text{IP}_3$, DAG , $\downarrow\text{K}^+$ α_2 , métabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$, $\downarrow\text{Ca}^{++}$ β_1 , métabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ β_2 métabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ β_3 métabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$	lente // lente // //
<u>Dopamine</u>	Amine	D1 (D1 et D5) métabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ D2 (D2, D3 et D4) métabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$	lente, excitation lente, inhibition
<u>Sérotinine</u>	Amine	5-HT1A métabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$ 5-HT2 métabotrope $\uparrow\text{IP}_3$, DAG , $\downarrow\text{K}^+$ 5-HT3 ionotrope, $\uparrow\text{Na}^+$	lente, inhibition lente, excitation rapide, excitation

Principaux récepteurs et modes d'action cellulaire de quelques neuromédiateurs classiques

C/Quelques exemples de neuropeptides

1. Neuropeptides qui sont aussi des hormones du tractus gastro intestinal
Cholecystokinine (CCK), Substance P, Vasoactive intestinal peptide (VIP)
2. Neuropeptides qui sont aussi des peptides de l'hypophyse
Corticotropine (ACTH), α Melanocyte stimulating hormone (α MSH)
3. Neuropeptides qui sont aussi des releasing hormones (RH) de l'hypothalamus
Corticotropin releasing factor (CRF), Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
Somatostatine, Tyrotropin releasing hormone (TRH)
4. Peptides opioïdes
Dynorphine, β Endorphine, Leu enképhaline, Met enképhaline
5. Neuropeptides qui sont aussi des hormones circulantes
Angiotensine, Calcitonine, Glucagon, Insuline
6. Autres neuropeptides
Bradykinine , Neuropeptide Y, Neurotensine

Références bibliographiques:

1. Neurosciences. D Purves
2. Neurophysiologie. D Richard et D Orsal
3. Principles of neural science. E Kandel
4. Neurophysiologie. JF Vibert