

**UNIVERSITE CONSTANTINE 3, FACULTE DE
MEDECINE, DEPARTEMENT DE MEDECINE
-LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE-
ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025**

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**.

La transmission de l'information s'effectue au niveau de zone de contact : la synapse comprenant : un élément pré synaptique, une fente synaptique et un élément post synaptique

La transmission du message se fait sous forme de variation de potentiel membranaire sous tendus par des flux ioniques.

L'arrivée du signal nerveux dans l'élément présynaptique produit un effet dans l'élément post synaptique (**excitation** ou une **inhibition**).

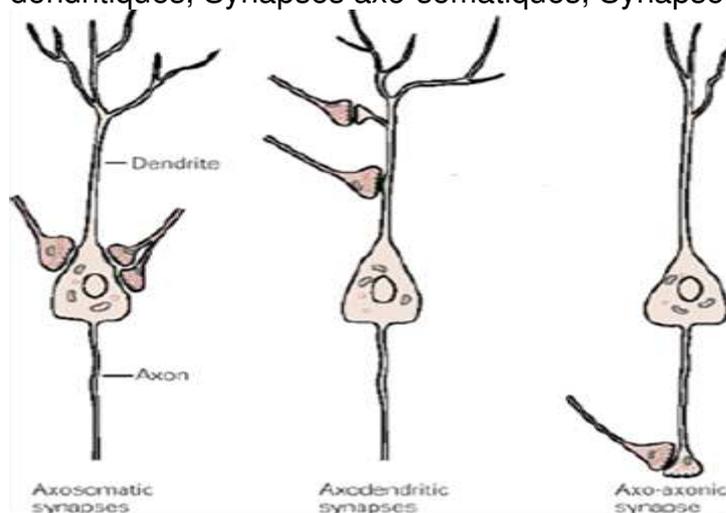
On peut distinguer deux types : les synapses électriques et les synapses chimiques. Les synapses chimiques ont recours à la sécrétion de neurotransmetteurs comme supports de la communication.

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.

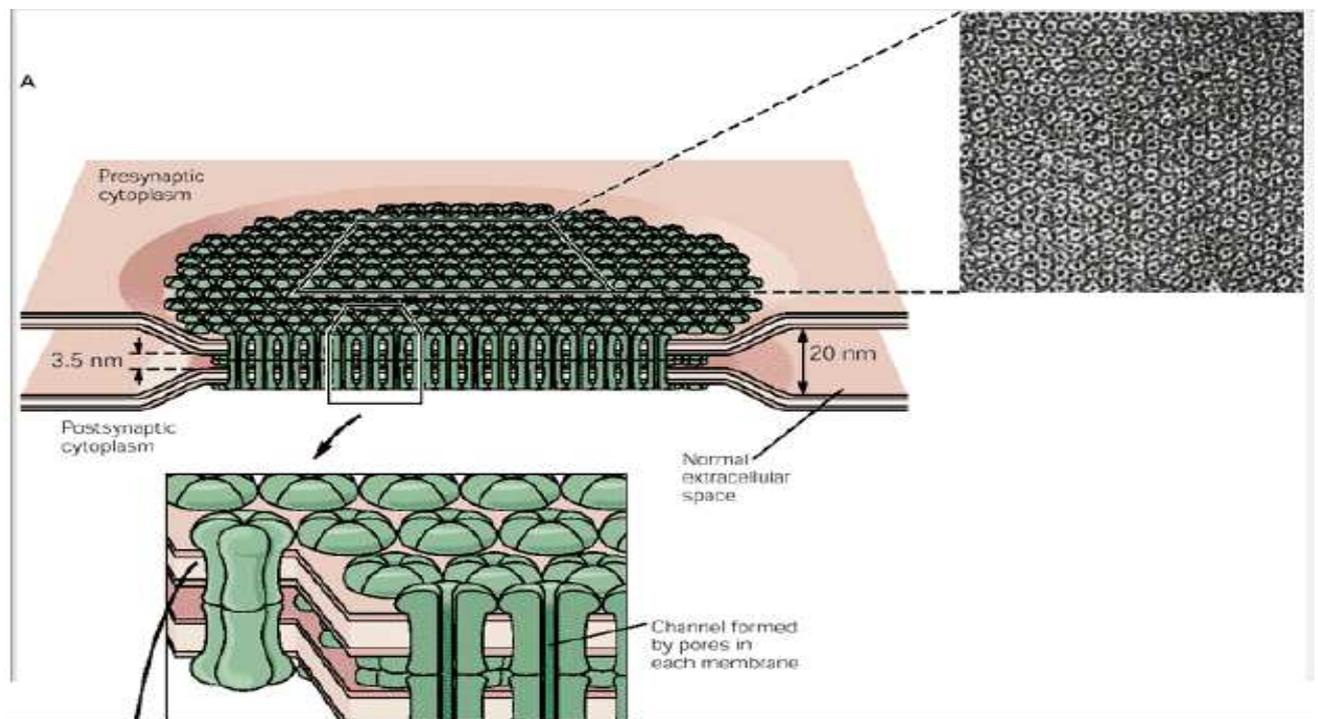
B-Selon le mode de fonctionnement

1-Synapses électriques :

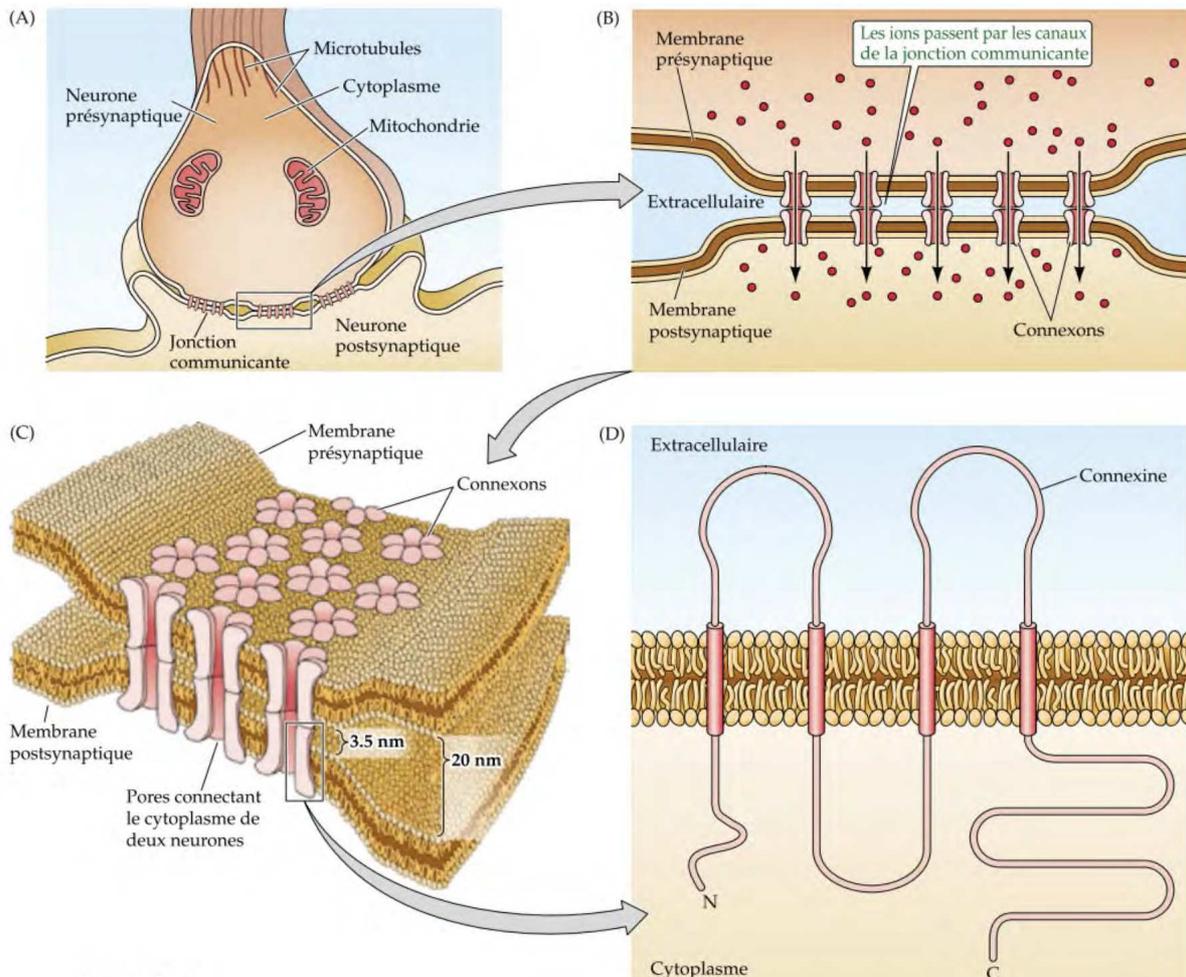
Les synapses électriques, bien que minoritaire sont présentes dans le système nerveux humain, elles permettent un couplage électrique et métabolique entre les cellules à travers des zones de contact appelées « **gap Junction** ».

Les gap Junction comportent des canaux appariés se faisant face et chaque paire de canaux forme un pore nommé connexon présent dans l'élément pré et post synaptique. Les connexons sont formés de connexines ; six connexines présynaptiques et six connexines postsynaptiques s'alignant pour former un pore unissant les deux cellules

L'espace synaptique est très réduit (quelques nanomètres) et la transmission se fait de façon très rapide, bidirectionnelle et sans modification.



GAP-JUNCTIONS



STRUSTURE DES SYNAPSES ELECTRIQUES

A : Présence de jonction communicantes entre les membranes pré et postsynaptiques

B : Les jonctions communicantes permettent le passage du courant entre l'élément pré et postsynaptique

C : Les gap junctions sont formées de complexes hexamériques formés par l'assemblage de de sous unités appelées : connexons

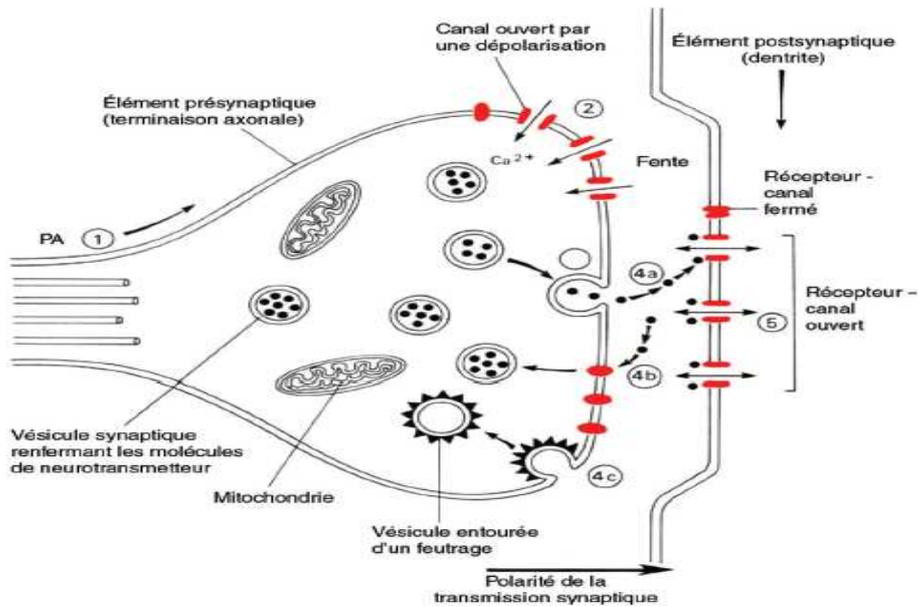
D : Les connexons sont formés de protéines membranaires intégrales appelées connexines

ROLE : dans la synchronisation neuronale ; exemple régulation de la respiration dans le tronc cérébral et neurones du cortex cérébral et thalamus

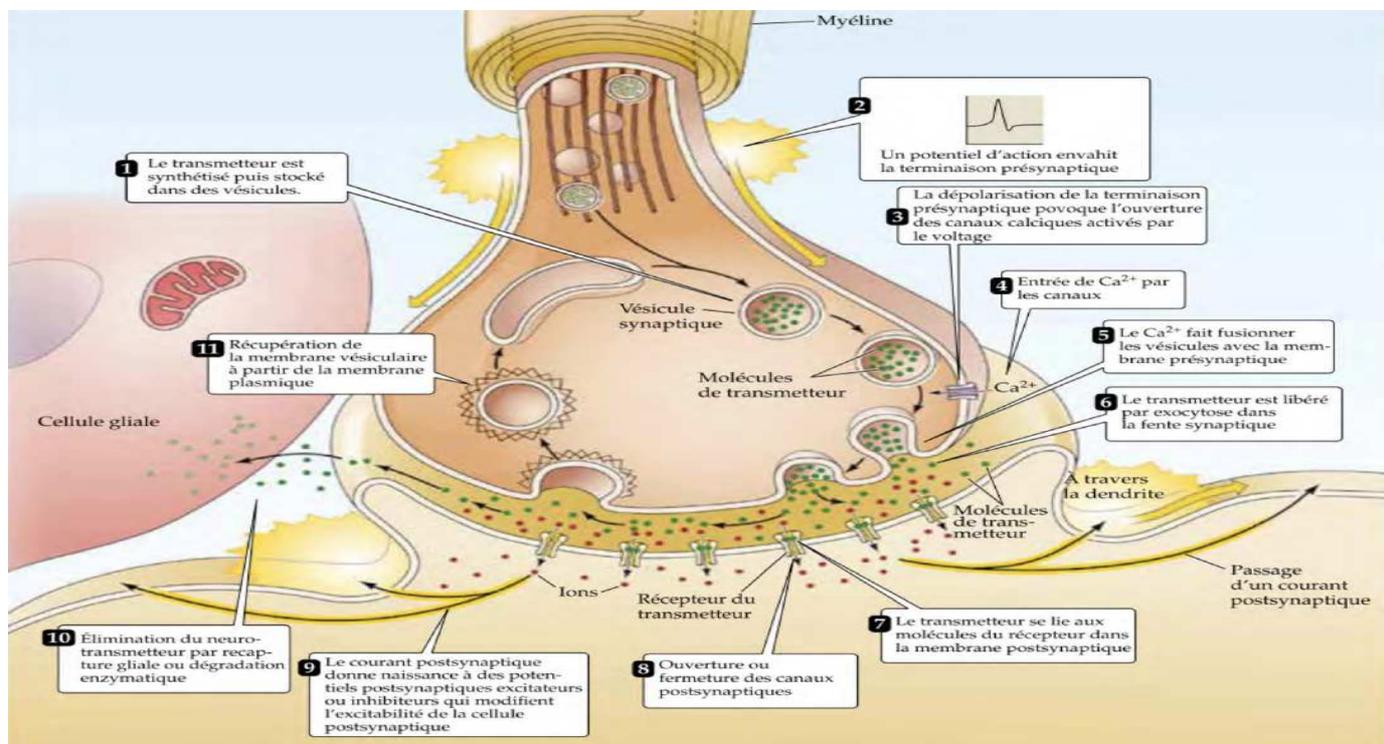
2-Synapses chimiques :

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 .

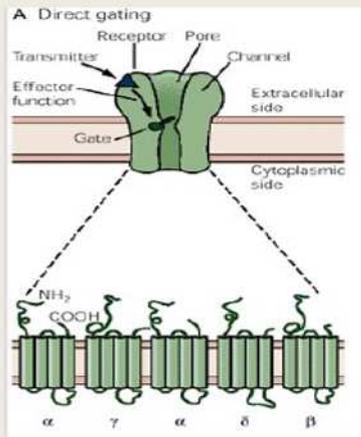


- 1/PA pré synaptique –entrée de Calcium
- 2/ Le signal calcique induit le processus d'exocytose par fusion membranaire
- 3/ Libération du contenu vésiculaire dans la fente synaptique
- 4/ Fixation du neurotransmetteur su un récepteur spécifique
- 5/Inactivation rapide par dégradation ,recapture, ou par diffusion.

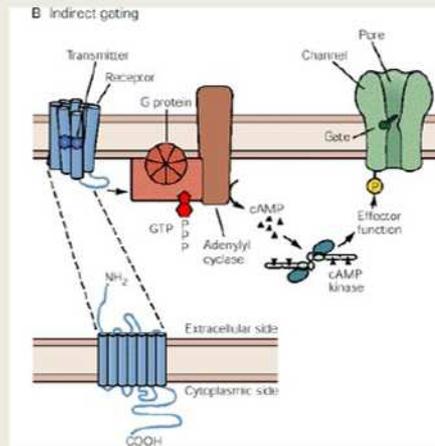


Succession des évènements intervenant dans une synapse chimique

DEUX TYPES DE RECEPTEURS POST SYNAPTIQUES

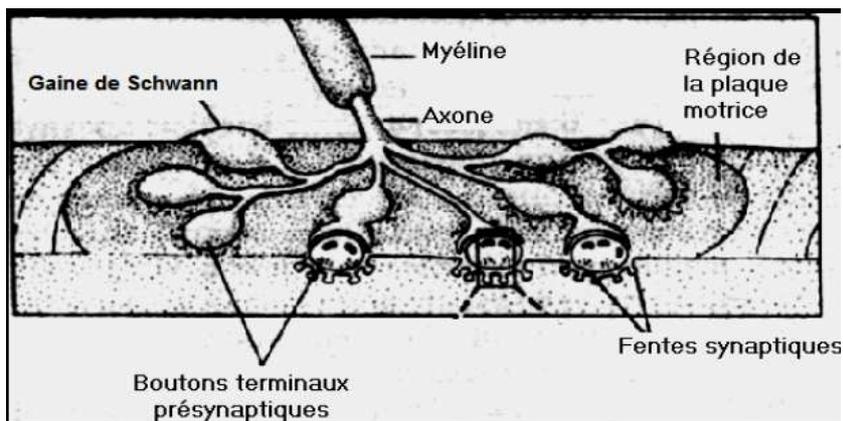


RECEPTEUR CANAL
(IONOTROPIQUE)



RECEPTEUR METABOTROPIQUE
(AMPLIFICATION DU SIGNAL)

III/ETUDE D'UNE SYNAPSE NEURO-EFFECTRICE : LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE (JNM) :



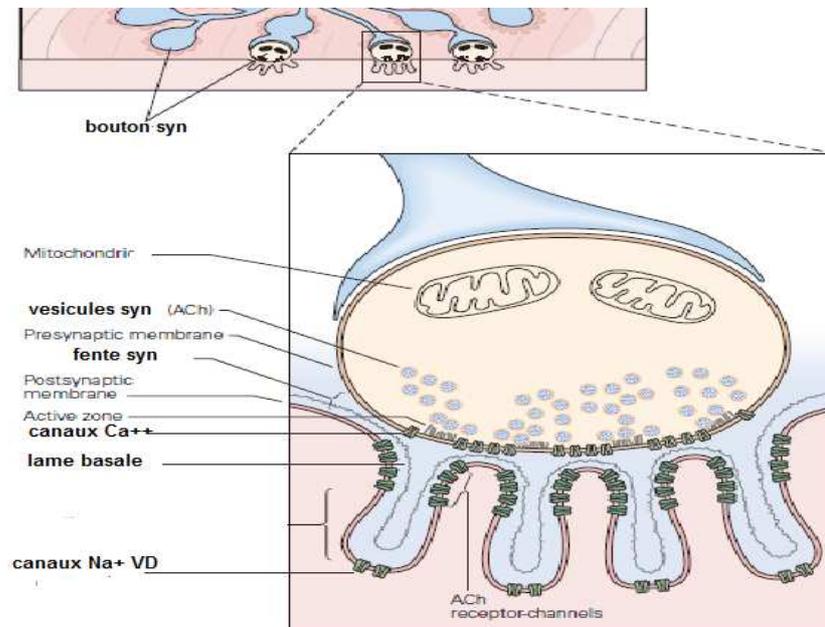
A/STRUCTURE : schéma

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 100nm 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 :

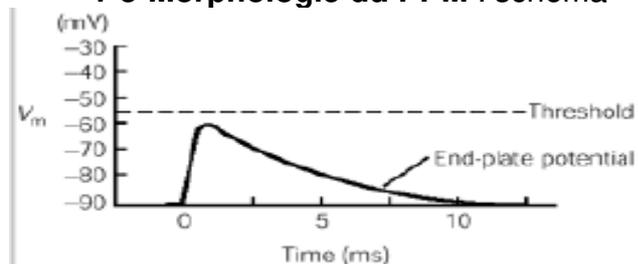
On stimule le nerf et on enregistre au niveau de la plaque motrice.

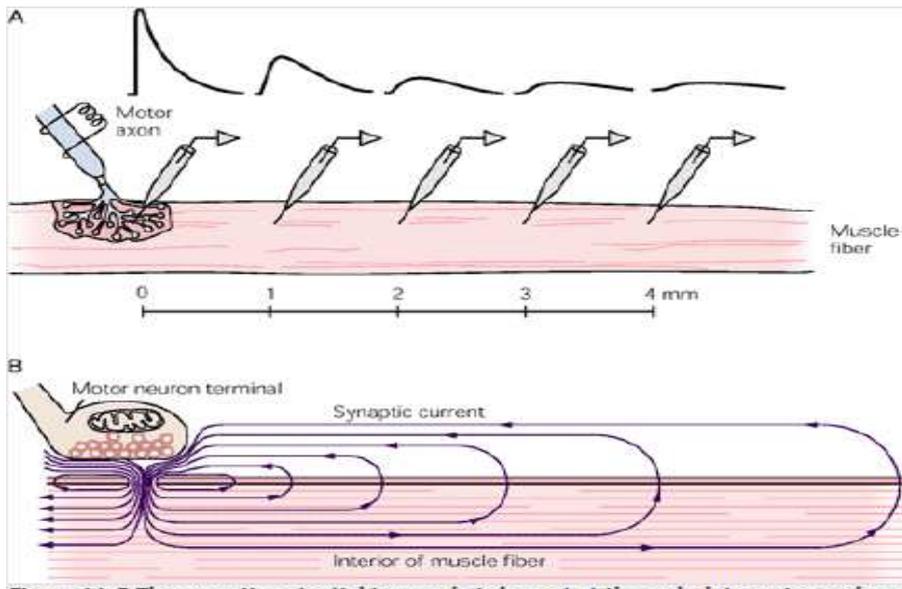
1-2-Résultat :

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 PPM

1-3-Morphologie du PPM : schéma

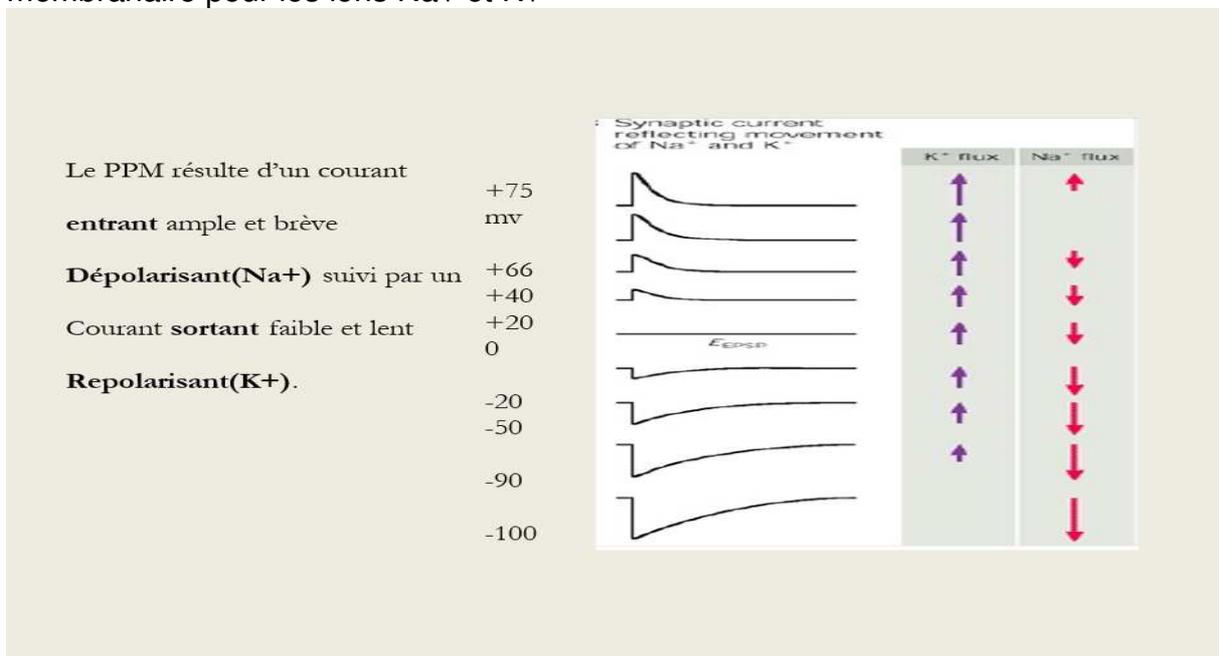


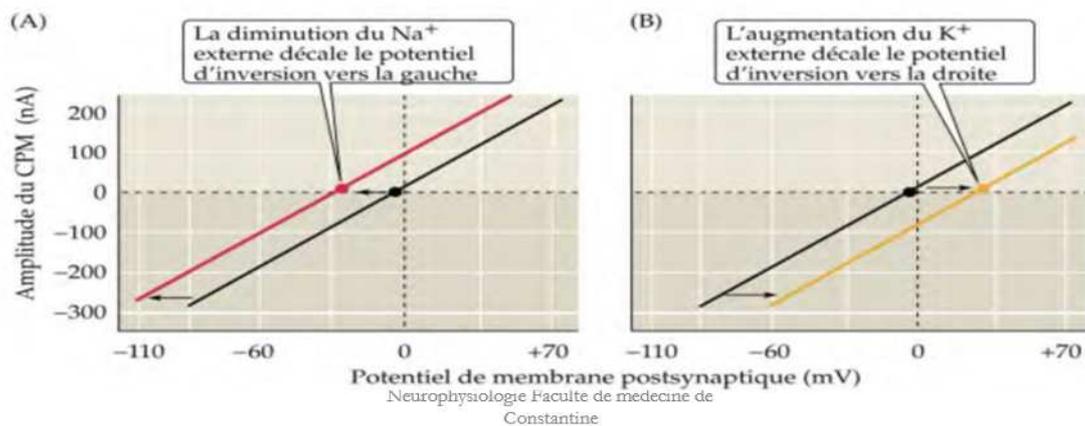
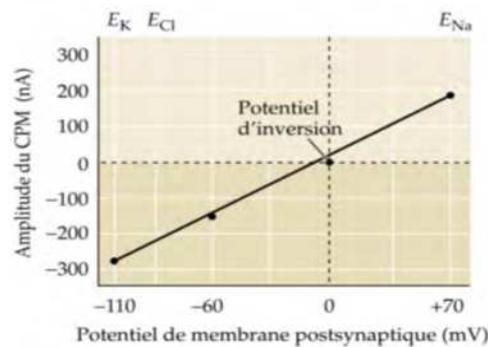


C'est un potentiel local qui part d'un niveau de base (-100mv) puis monte rapidement vers des valeurs moins négatives : c'est une dépolarisation qui atteint son maximum en 2 m.sec et décroît exponentiellement pour s'annuler en 20 m.sec.

2-Mecanismes 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 :

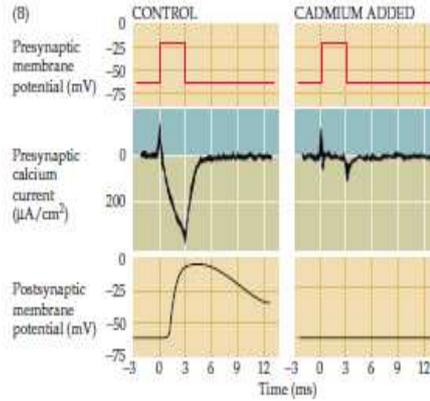
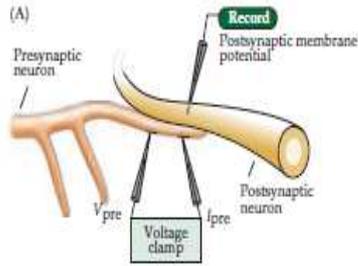
- 1/L'électro sécrétion
- 2/Diffusion du neuroméiateur libéré dans la fente synaptique
- 3/Interaction du neuroméiateur avec son récepteur spécifique
- 4/Mise en jeu de mécanismes mettant fin à l'action du neuroméiateur.

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 situés dans la membrane pré synaptique ; l'augmentation de la concentration intra cellulaire de calcium qui en résulte provoque l'éjection du neuroméiateur



Disparition du courant calcique ainsi que le PPM après blocage des canaux calciques par le cadmium

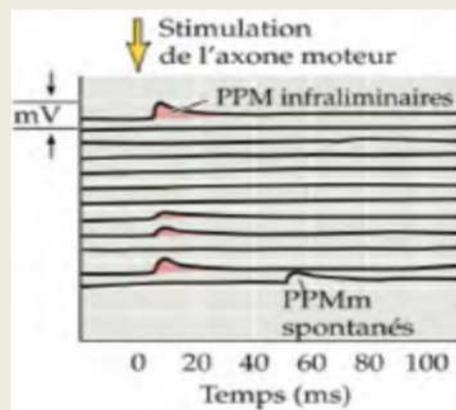
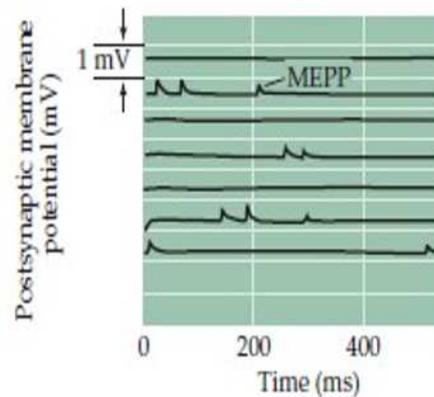
2-Delai synaptique :

Egal à 0.5 milliseconde, c'est le processus d'électro sécrétion qui consomme le plus de temps.

3 Potentiel de plaque motrice miniature :

PPM miniatures

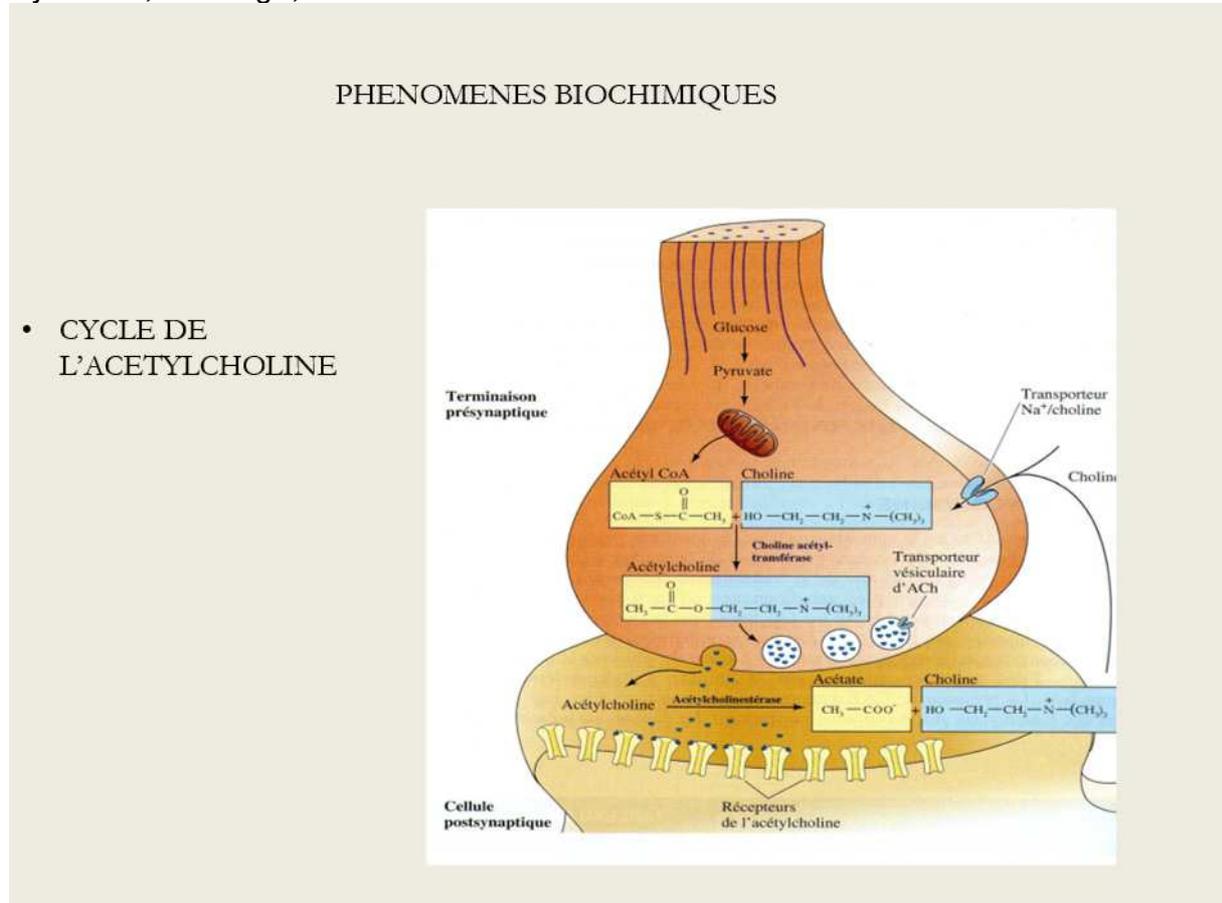
Enregistrés en dehors de toute stimulation et seraient le résultat de la libération de quanta d'acétylcholine



D/ASPECTS BIOCHIMIQUES :

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

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



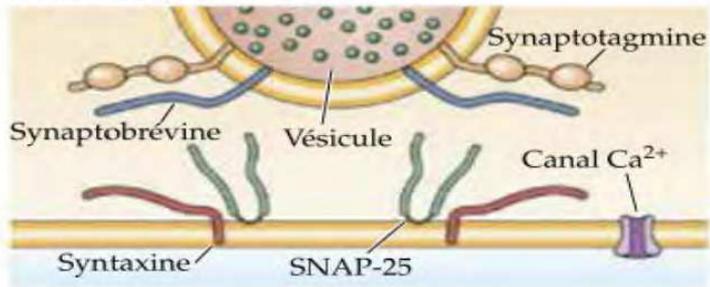
Plusieurs protéines interviennent dans le mécanisme de libération d'un neurotransmetteur et dont on peut citer :

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:

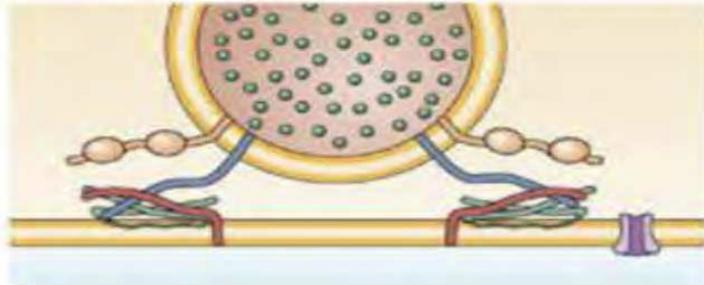
- SNARE v (vésiculaire) : VAMP /synaptobrevine

-SNARE t (Target): syntaxine, SNAP-25

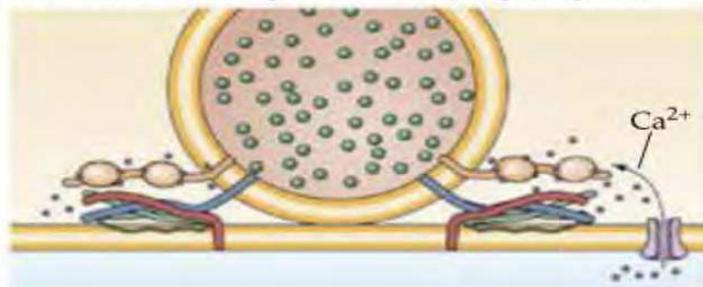
(1) Arrimage de la vésicule



(2) Formation de complexes SNARE qui rapprochent les membranes l'une de l'autre



(3) Entrée de Ca²⁺ qui se lie à la synaptotagmine



(4) Catalyse de la fusion des membranes par la synaptotagmine liée au Ca²⁺

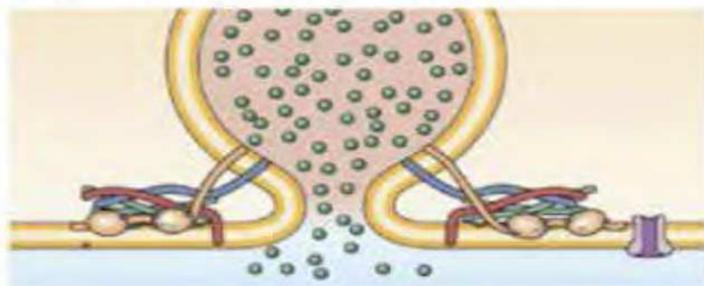
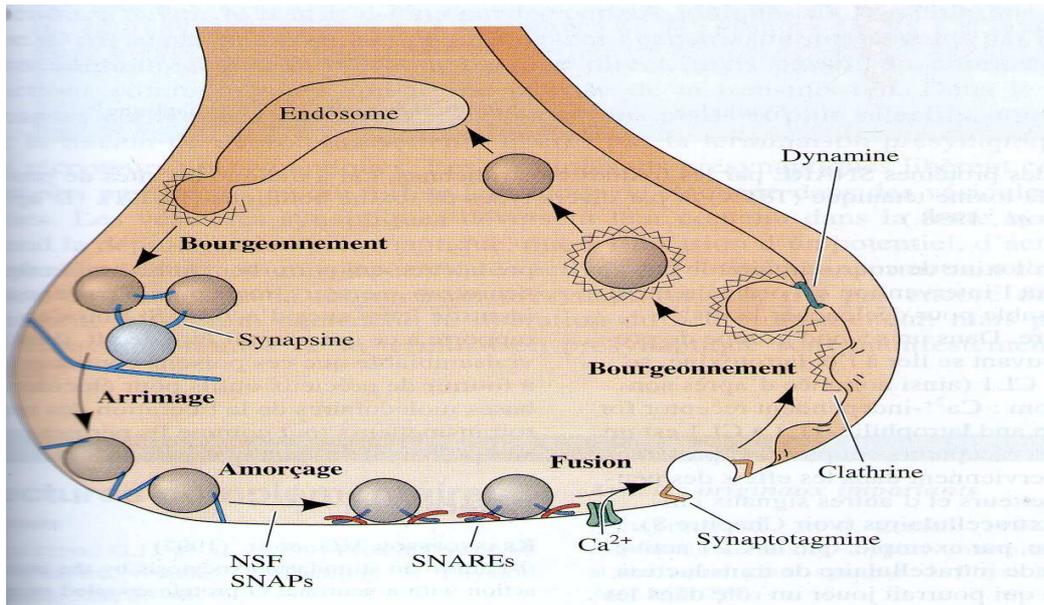


Schéma illustrant les mécanismes moléculaires de libération d'un neuromédiateur



Mécanisme de fusion entre la membrane vésiculaire et celle du bouton synaptique

Lors de l'endocytose plusieurs protéines sont impliquées exemple : la clathrine, la plus importante des protéines qui s'attache à la membrane vésiculaire. Un certain nombre de protéines d'adaptation aident à l'assemblage et le bourgeoisement. Une autre protéine : la dynamine est responsable du détachement de la vésicule.

§§Exemple de molécules intervenant dans le cycle de circulation de la vésicule synaptique :

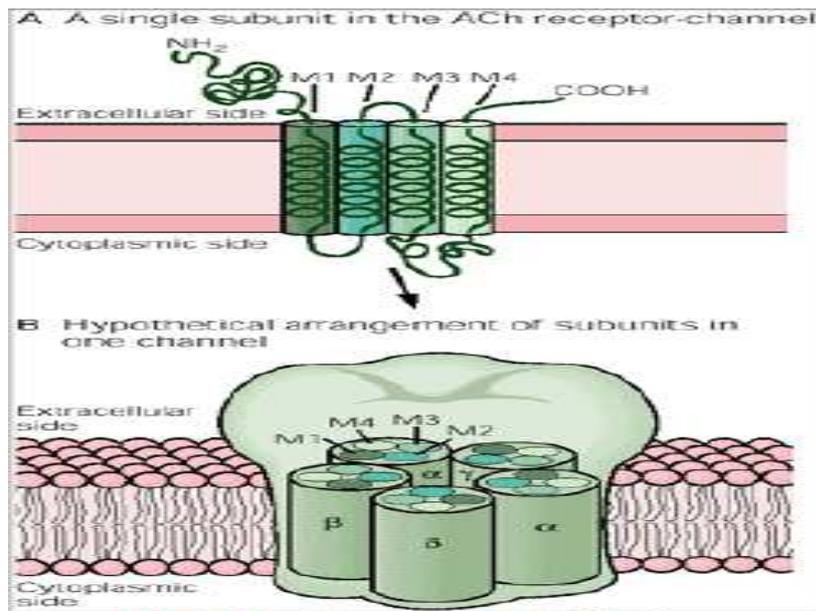
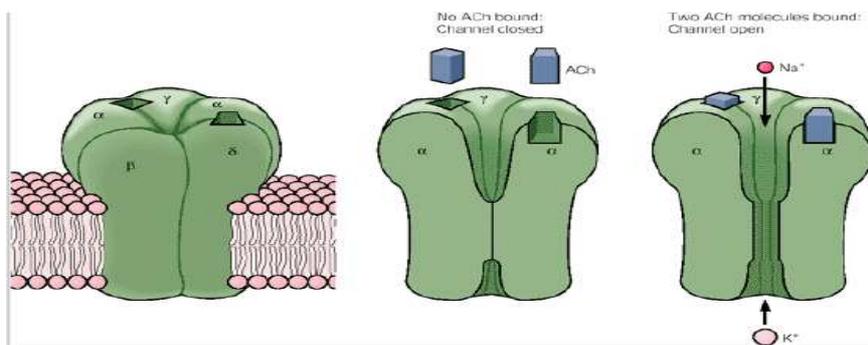
- Mobilisation :synapsines ;actine
- Arrimage :protéine de liaison de la GTP
- Amorcage :NSF ;SNARE
- Fusion :synaptotagmine
- Couvrage :clathrine
- Bourgeoisement :dynamine

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 (schéma).

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(g) 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-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 :

- 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.

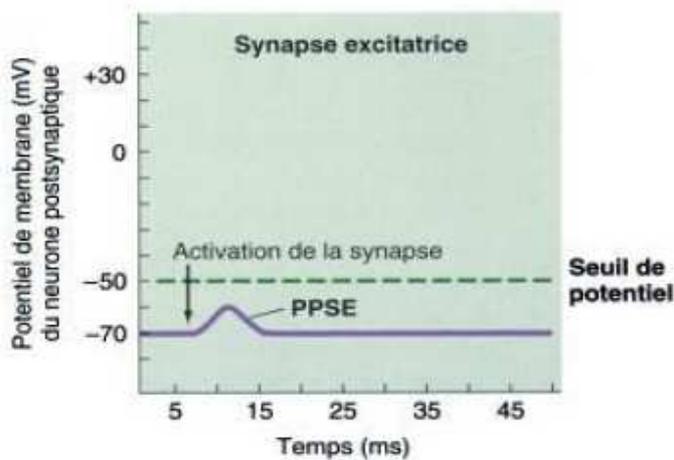
4-Les anticholinestérasiques :

Utilisés dans le traitement de la myasthénie

IV/SYNAPSES NEURONEURONALES :

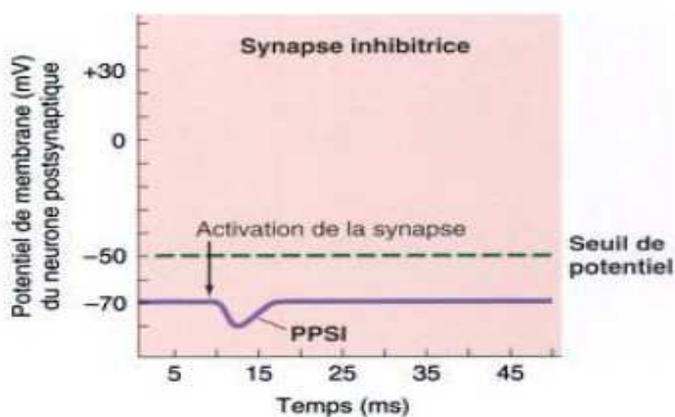
A/Potentiels post synaptiques excitateurs (PPSE) :

Mécanismes ioniques : augmentation simultanée de g_{Na^+} et g_{K^+} à l'origine d'une dépolarisation locale.

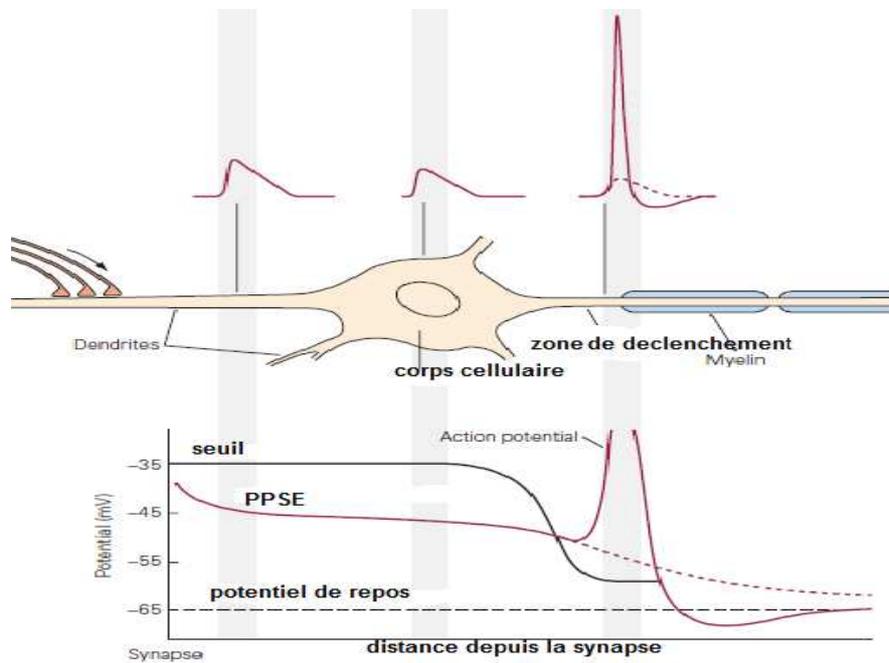


B/Potentiels post synaptiques inhibiteurs (PPSI) :

Mécanismes ioniques : augmentation de g_{Cl^-} ou g_{K^+} à l'origine d'une hyperpolarisation.

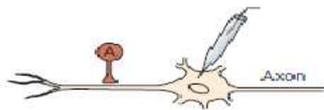


Intégration synaptique



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

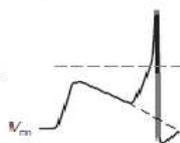
A sommation temporelle



Synaptic potential

CT élevée

(100 ms)

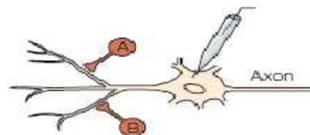


CT faible

(20 ms)

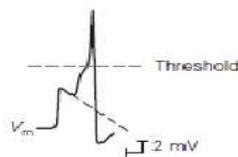


B sommation spatiale



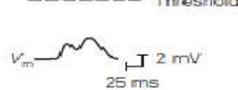
CE élevée

(500 μm)



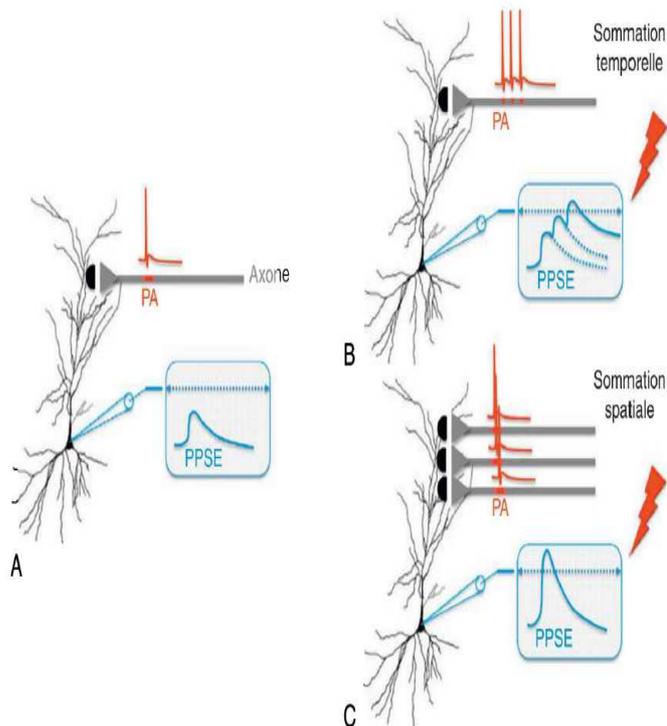
CE faible

(250 μm)



CT : constante de temps CE : constante d'espace

Rôle des propriétés physiques de la membrane dans les phénomènes de sommation post synaptiques



Sommaton temporelle et spatiale du message synaptique.

A : Un PA induit un PPSE infraliminaire

B : Plusieurs PA induisent la sommaton temporelle permettant l'enregistrement d'une réponse supraliminaire

C : La survenue de plusieurs PA de plusieurs axones permettant une sommaton spatiale aboutissant à la réponse neuronale

La sommaton des PPSE et les PPSI par la cellule nerveuse postsynaptiques permet d'intégrer les messages électriques qui agissent sur elle a un moment donné .
 Si la somme donne une dépolarisation suffisante pour franchir le seuil du déclenchement du PA celle-ci émettra un PA
 Si la somme est une inhibition elle demeurera silencieuse

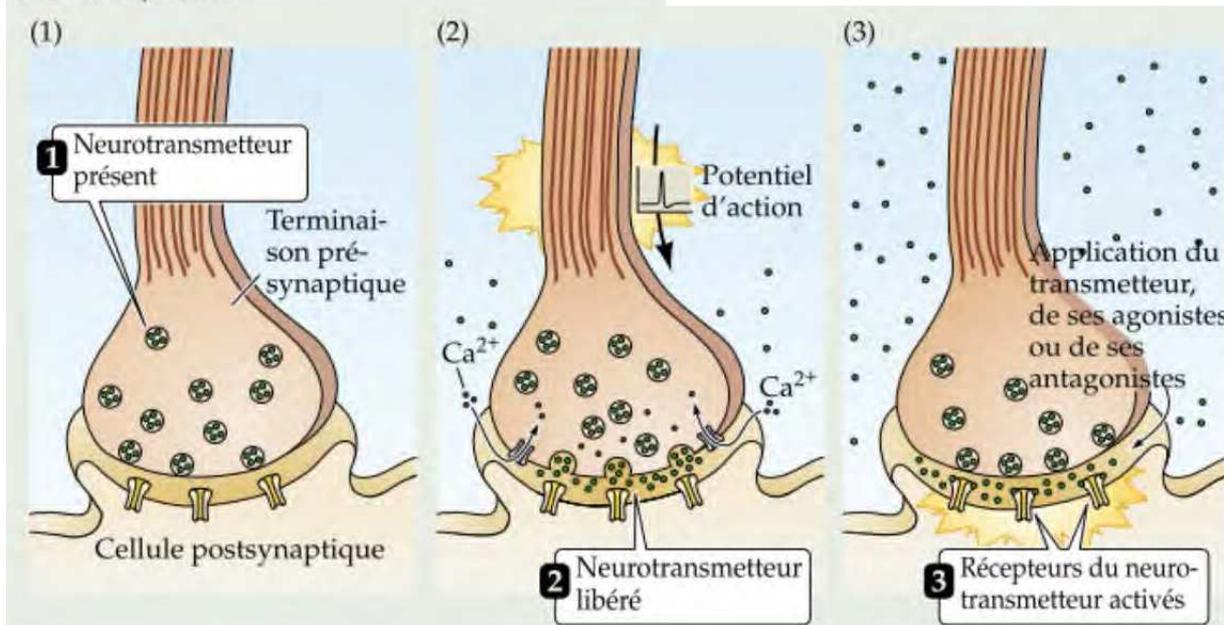
V/Les neuromédiateurs du système nerveux central :

Plus d'une centaines de neuromédiateurs sont identifiés ,on distingue les neurotransmetteurs a petite molécules et les neuropeptides

A/Critères d'identification d'un neuromédiateur :

- 1-Critère de biosynthèse
- 2-Critère de libération
- 3-Critère d'identité d'action
- 4-Critère de fugacité d'action
- 5-Critère pharmacologique

Pour identifier un neurotransmetteur à une synapse il faut montrer (1) qu'il y est présent, (2) qu'il y est libéré et (3) qu'il a des récepteurs



B/Classification :

Quatre grands groupes de neurotransmetteurs sont connus : l'acétylcholine ; les amines ; les acides aminés et les peptides .

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

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

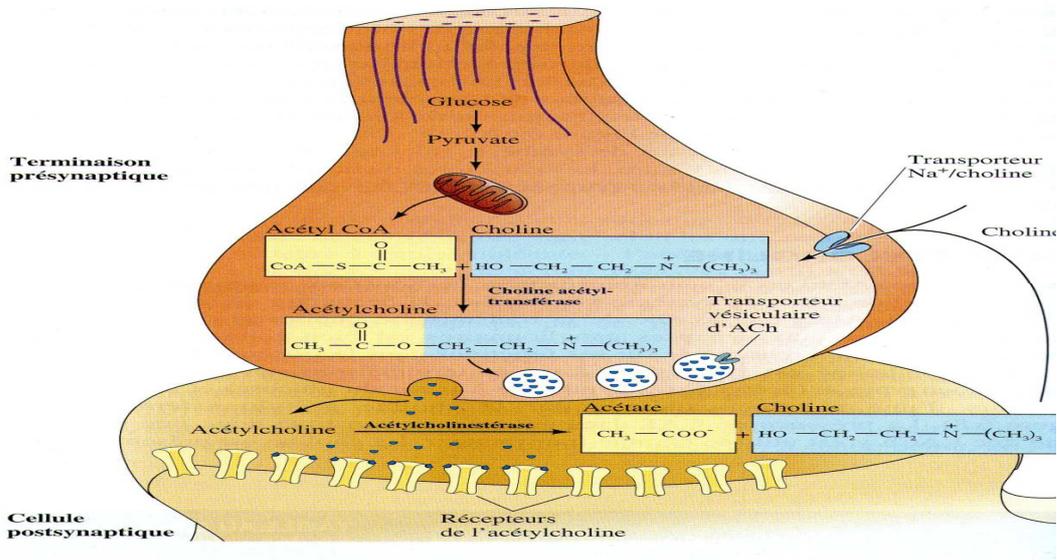
Angiotensine II

Bradykinine

Carnosine

Bombésine

ACETYLCHOLINE

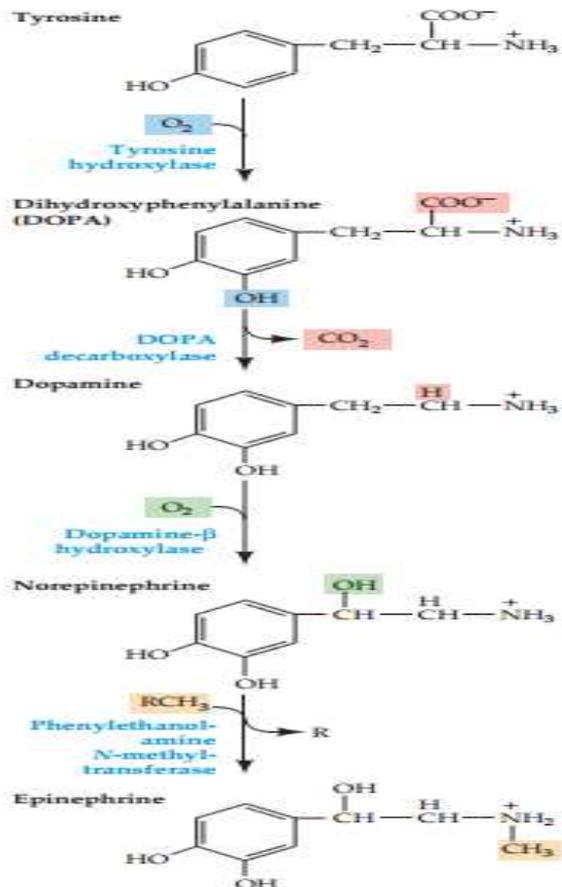


Synthétisée par les terminaisons axonales à partir de la choline et l'acétyl CoA présente dans les mitochondries. La réaction est catalysée par la choline acétyl transférase

LES MONOAMINES

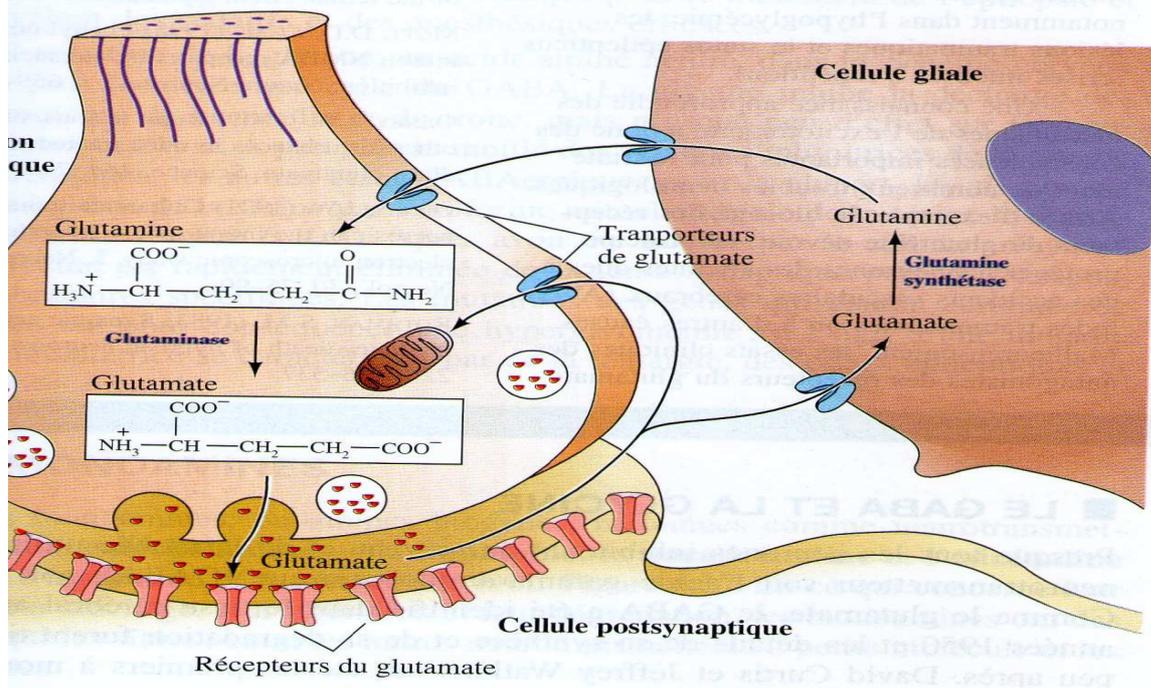
Regroupent les catécholamines : adrénaline ; noradrénaline ; dopamine ; histamine et sérotonine

La biosynthèse se fait à partir de la tyrosine ; et à partir de la lévodopa seront synthétisés la noradrénaline puis adrénaline



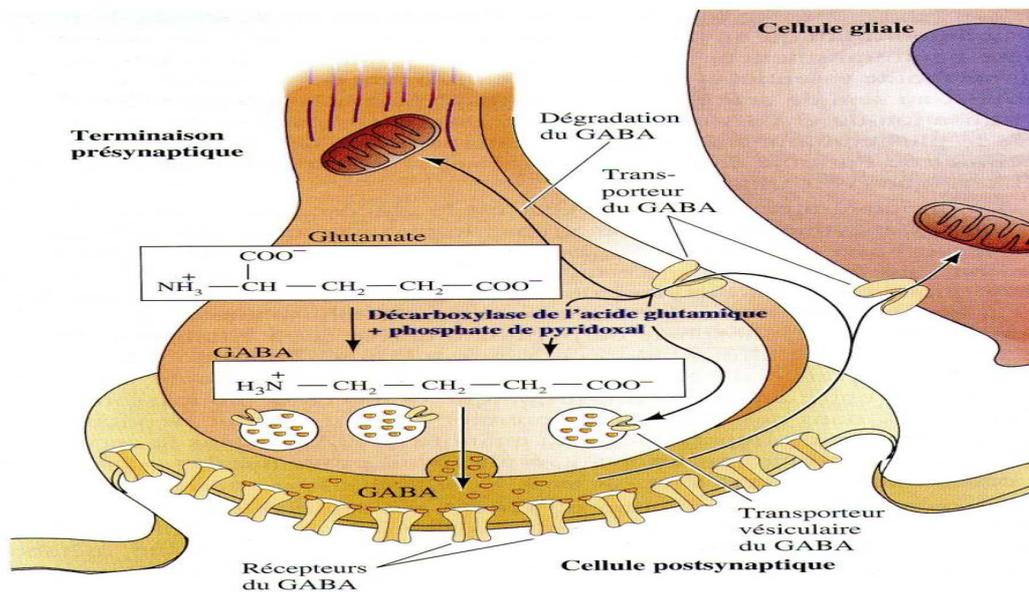
Le mécanisme d'inactivation des monoamines est principalement une recapture active présynaptique, et secondairement une dégradation enzymatique par la **COMT** (catéchol-O-méthyltransférase) extracellulaire et par les **MAO** (mono-amines-oxydases) intracellulaires

GLUTAMATE (principal acide aminé excitateur)



Synthétisé à partir de la glutamine

LE GABA (principal acide aminé inhibiteur)



Synthétisé par décarboxylation du glutamate ; l'enzyme de synthèse est la GAD : glutamic acid decarboxylase qui est un bon marqueur des neurones GABA ergiques

Les peptides : forment un vaste réseaux de neuromédiateurs ; beaucoup de peptides connus comme hormones font également fonction de neurotransmetteurs . Certains peptides agissent spécifiquement au niveau du tractus digestif ;d'autres comme la substance P et les peptides opioïdes participent a la perception de la douleur

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, $\uparrow\text{IP}_3$, $\uparrow\text{DAG}$, $\uparrow\text{K}^+$, $\downarrow\text{Ca}^{++}$ Ionotrope , $\uparrow\text{Cl}^-$	Rapide, inhibition Lente, inhibition
<u>Glycine</u>			
<u>Acétylcholine</u>	Acide aminé	Nicotinique,ionotrope, $\uparrow\text{Na}^+$, $\uparrow\text{K}^+$ Muscarinique,metabotropes M1,M3,M5 : $\uparrow\text{IP}_3$,DAG, $\uparrow\text{Ca}^{++}$ M2,M4 : $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$	Rapide, inhibition
<u>Noradrénaline</u>	Amine quaternaire		Rapide, excitation
	Amine	α_1 ,metabotropes , $\uparrow\text{IP}_3$,DAG, $\downarrow\text{K}^+$ α_2 ,metabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$, $\downarrow\text{Ca}^{++}$ β_1 ,metabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ β_2 metabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ β_3 metabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$	Lente, excitation ou inhibition lente // lente // //
<u>Dopamine</u>		D1 (D1 et D5)metabotrope, $\uparrow\text{AMPc}$ D2 (D2,D3 et D4)metabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$	
<u>Sérotonine</u>	Amine	5-HT1A metabotrope, $\downarrow\text{AMPc}$, $\uparrow\text{K}^+$ 5-HT2 metabotrope $\uparrow\text{IP}_3$,DAG, $\downarrow\text{K}^+$ 5-HT3 ionotrope , $\uparrow\text{Na}^+$	lente, excitation lente, inhibition
	Amine		lente, inhibition lente, excitation rapide, excitation

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

