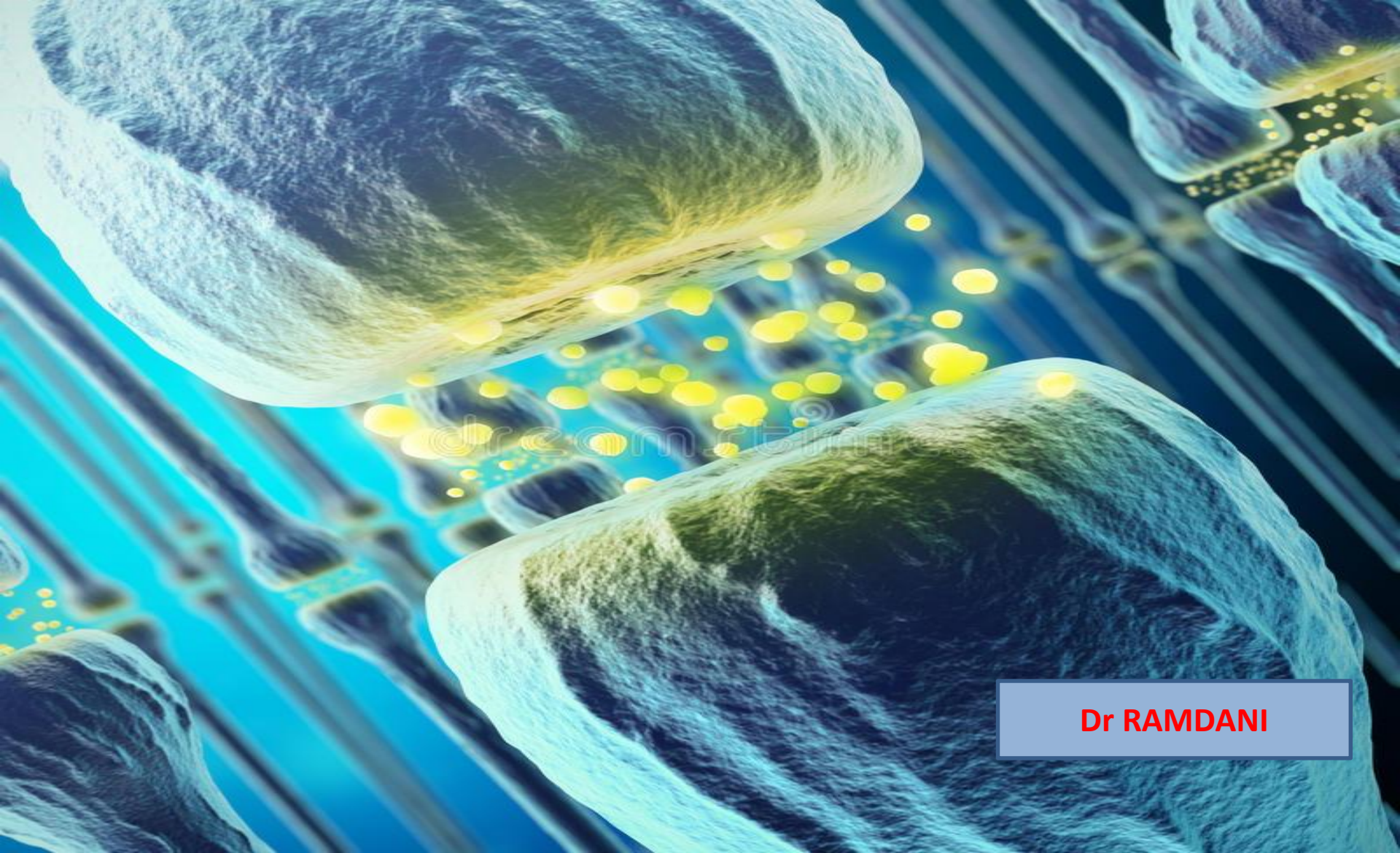


LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE



Dr RAMDANI

Plan

I- Définitions

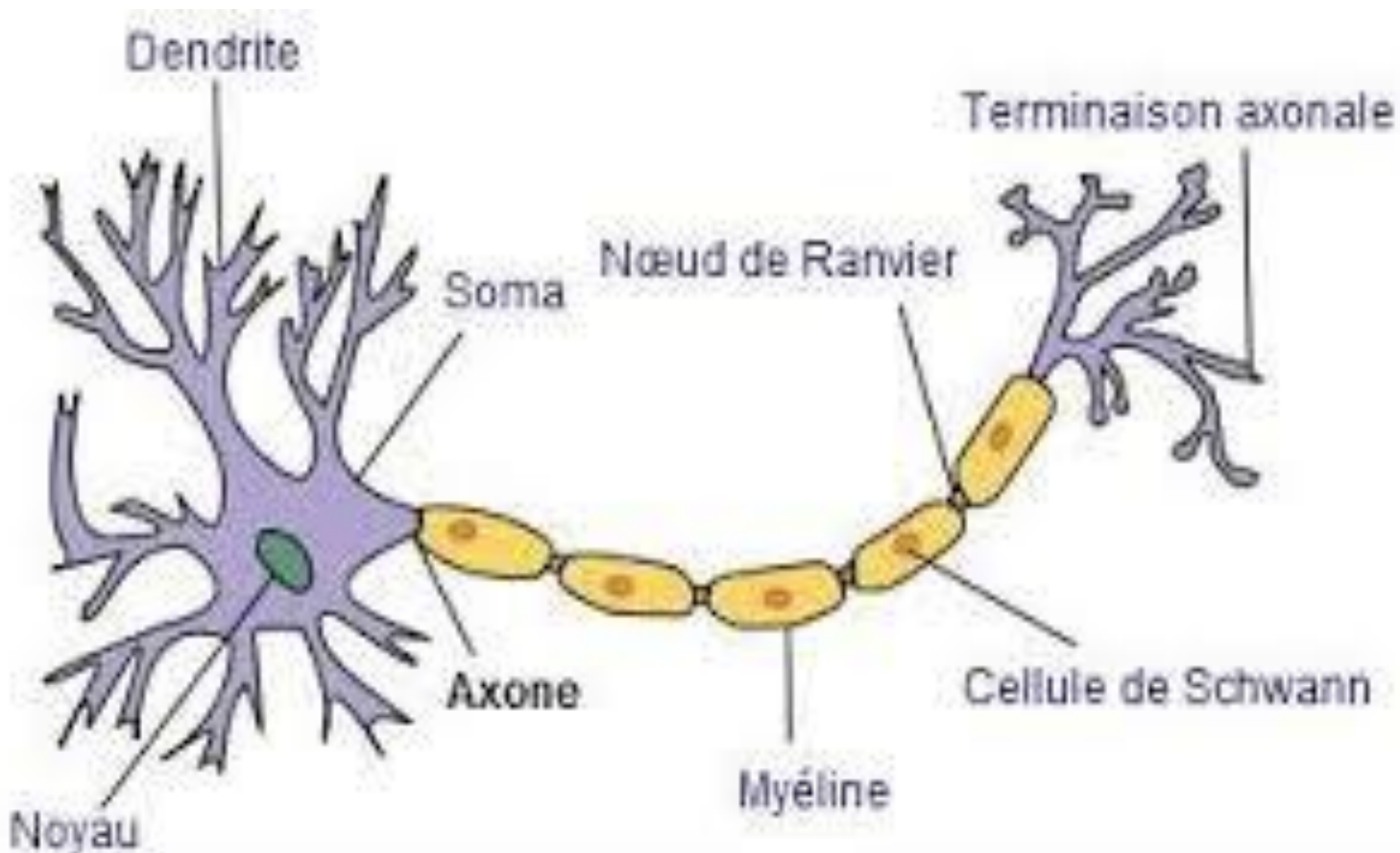
II- Classification des synapses

III- Etude de la synapse chimique

IV - Les Neurotransmetteurs NT

V- La jonction neuromusculaire JNM

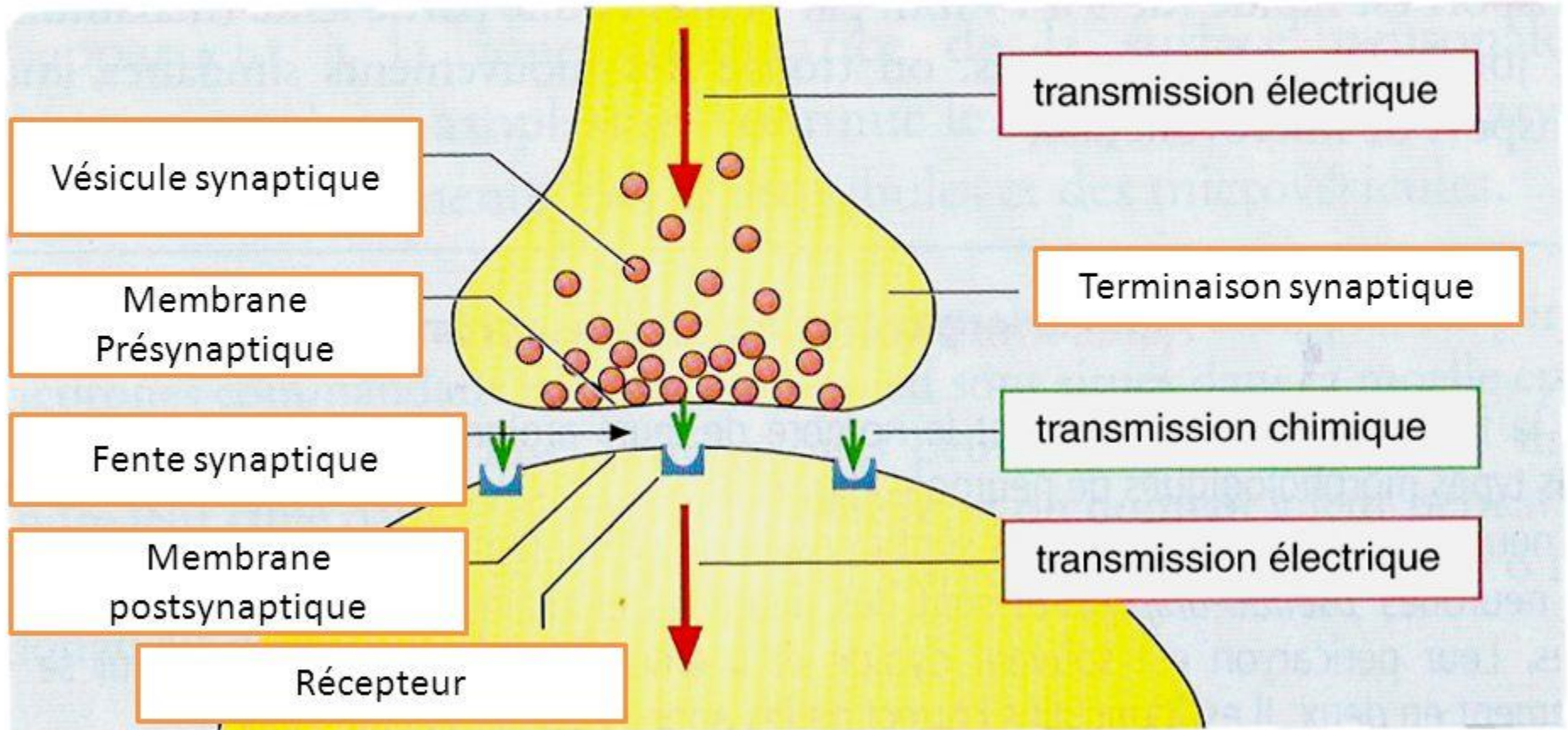
NEURONE



I-Définitions

- Les synapses représentent une zone de jonction spécialisée, située à l'endroit où **la terminaison d'un axone** entre en contact avec **un autre neurone** ou un **autre type de cellule** .
- Les synapses comportent :
 - L'élément présynaptique** est généralement composé d'un bouton terminal
 - l'élément postsynaptique** peut être :
 - une dendrite
 - le soma d'un autre neurone
 - une cellule non neuronale.
 - la fente ou l'espace synaptique** : l'espace entre la membrane présynaptique et la membrane postsynaptique .

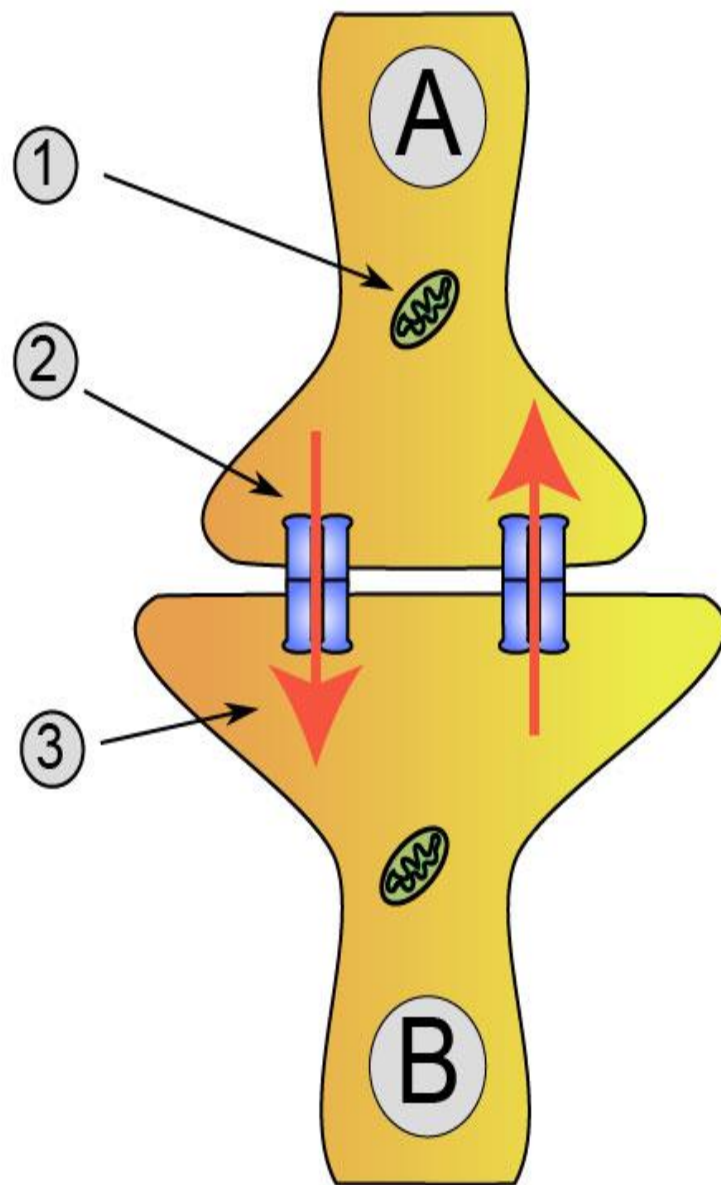
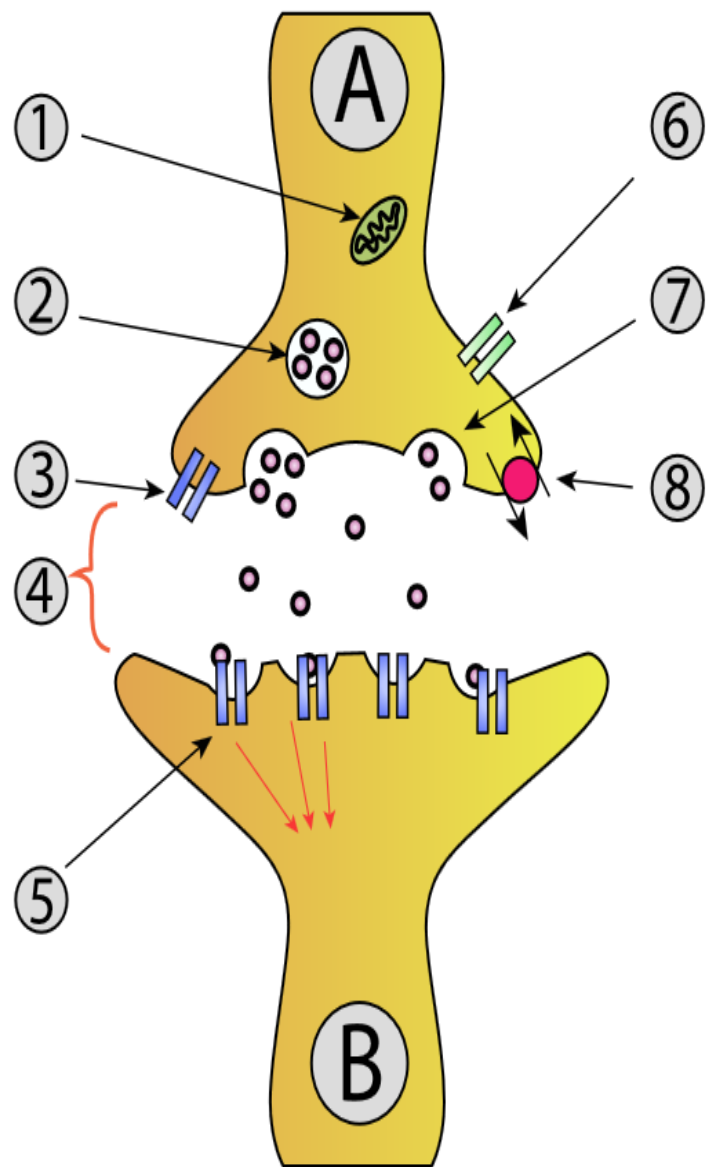
Vocabulaire synaptique



II-Classification des synapses

- **Selon les éléments en contact:**
- **les synapses neuro-éffétrices : Synapses du SNP**
entre les axones du système nerveux autonome et:
les glandes, les muscles lisses , le cœur et La JNM
- **les synapses neuro-neurales: Synapses du SNC**
 - axodendritiques
 - axosomatiques
 - axoaxonales
 - dendrodendritiques
- **Selon le fonctionnement de la Synapse**
 - les synapses chimiques
 - les synapses électriques
- **Selon l'effet post synaptique**
 - S excitatrices
 - S inhibitrices





III-Etude de la synapse chimique

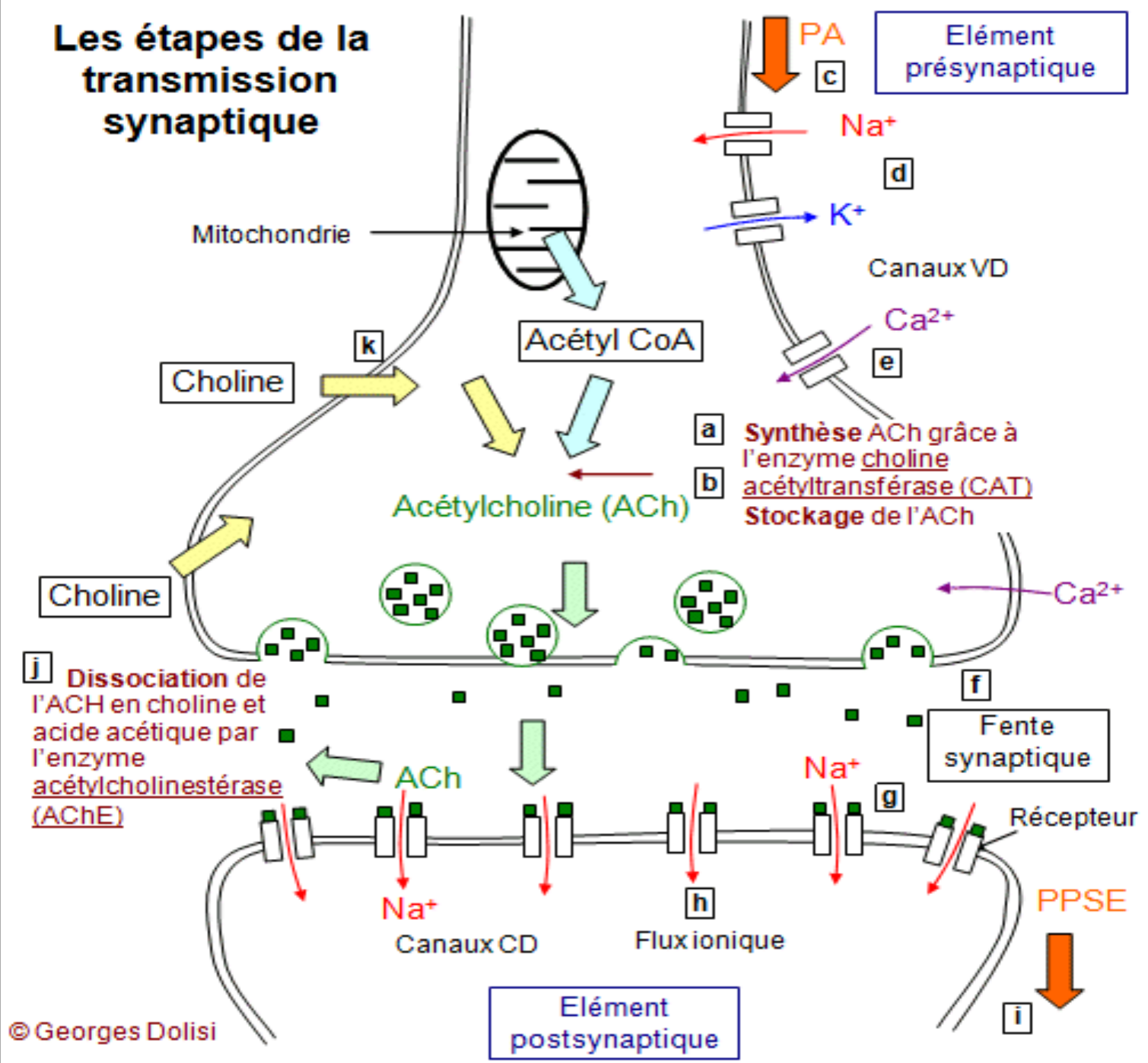
1-Neurotransmetteur : c'est une substance :

- Synthétisée au niveau du neurone pré S
- Présente dans des terminaisons pré S
- Libérée en quantité suffisante dans la fente S
- Libération Ca^{++} dépendante
- Fixation sur des Rc post synaptiques spécifiques
- Existence des mécanismes d'inactivation

2- Principes de la transmission synaptique chimique

- Chaque terminaison S contient des organismes sécrétoires, les **vésicules S** et des zones spécialisées de la membrane qui permettent la fusion vésiculaire avec la membrane plasmique.
- La libération de NT par les vésicules S, appelée **exocytose**, modifie les propriétés électriques de la cellule cible et induit un nouveau signal
- les cellules cibles possèdent à leur surface des **récepteurs** « canaux » sur lesquels se lient les NT, induisant une modification de leur conformation.
- Cette dernière entraîne **l'entrée ou la sortie d'ions** dans l'élément post S, modifiant ainsi son potentiel de membrane.
- Elles possèdent également des récepteurs métabotropes dont l'activation par le NT est responsable du déclenchement d'une cascade métabolique.

Les étapes de la transmission synaptique



3. Étapes présynaptiques

- ✓ l'arrivée du PA au niveau de la terminaison pré S
 - ✓ la **dépolarisation** des membranes des terminaisons nerveuses
 - ✓ ouverture des **canaux calciques** voltage-dépendants
 - ✓ **L'entrée de Ca^{2+}** dans les terminaisons pré S
- L'augmentation brutale de la concentration intracellulaire pré S de Ca^{2+} entraîne **la fusion** des membranes des vésicules préS avec la membrane plasmique de la terminaison axonale,
- Les vésicules pré S déversent leur contenu dans la fente synaptique. Ce processus de libération des neurotransmetteurs est nommé **exocytose**.
- **La libération** des NT à petite molécule

4-Étapes post synaptiques

- **Les NT** diffusent dans la fente S et se lient à des milliers de **récepteurs spécifiques**.
- Il existe plus de 100 types de récepteurs différents, regroupés cependant en deux grandes catégories, **les récepteurs-canaux** et les récepteurs **métabotropes**
- La liaison NT-récepteur entraîne un **changement de conformation** de la protéine et **l'ouverture de canaux** de la membrane post S.
- Les échanges ioniques ainsi générés modifient l'excitabilité de la membrane de la cellule cible: ils modifient le potentiel de membrane post S dans le sens d'un accroissement de **l'excitabilité** en dépolarisant la membrane (**potentiels post S excitateurs**) ou **d'une diminution de l'excitabilité** en hyperpolarisant la membrane (**potentiels post S inhibiteurs**) du neurone post S. .
- **La liaison NT-récepteur** doit ensuite être rapidement **interrompue** afin de permettre la transmission d'un nouveau signal chimique en rapport avec l'arrivée de nouveaux potentiels d'action.
- Le NT peut **simplement diffuser** hors de la fente S, **être dégradé** dans la fente S ou être **recapté** soit par la cellule pré S soit par les cellules gliales environnantes.

L'élimination des NT de la fente S , via un des trois modes - diffusion, dégradation ou recapture est capitale.

- Au niveau des JNM par exemple, l'exposition persistante à de fortes concentrations d'ACh conduit en qlqs secondes à un processus de désensibilisation au cours duquel, malgré la présence d'ACh, les canaux sensibles aux NT se ferment .
- Cet état de désensibilisation peut persister plusieurs secondes après le retrait du NT.
- La destruction rapide de l'ACh par l'AChE empêche normalement cette désensibilisation mais, si l'AChE est inhibée, par ex. par des gaz toxiques agissant sur le système nerveux, les Rc à l'ACh seront inactivés par désensibilisation et la transmission neuromusculaire ne pourra plus s'effectuer normalement.

IV-Les Neurotransmetteurs

- **NT à petite molécule :**
 - les acides aminés
 - les amines
- **Neuropeptides**

NT acides aminés

❑ Glutamate (Glu)

Il s'agit d'un **acide aminé excitateur** présent dans plus de la moitié des synapses cérébrales.

La synthèse du glutamate est réalisée dans les terminaisons pré S à partir de son précurseur, **la glutamine**.

❑ Acide gamma-aminobutyrique (GABA)

Le GABA est le NT le plus répandu du SNC.

Presque tous les neurones inhibiteurs du SNC utilisent le GABA ou la glycine comme NT.

Le GABA est un acide aminé **inhibiteur** synthétisé à partir du glutamate par l'enzyme décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) .

❑ Glycine (Gly)

La glycine est un **acide aminé inhibiteur**, essentiellement actif dans la **moelle spinale et le tronc cérébral**

Environ la moitié des synapses inhibitrices de **la moelle** utilisent la glycine

NT Monoamines Il s'agit de NT excitateurs.

Catécholamines

- Toutes les catécholamines ont un dérivé commun, la tyrosine.
- destruction par **la monoamine oxydase (MAO)**,
et **la catéchol O- méthyltransférase (COMT)**,
- Ces deux enz sont la cible de nombreux trt psychotropes.

Dopamine (DA)

La dopamine est présente dans diverses régions du cerveau mais est surtout présente dans la substance noire qui joue un rôle important dans **la motricité** et la neuromodulation des comportements. La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire conduit à la maladie de Parkinson..

Noradrénaline (NA)

Les principaux neurones noradrénergiques sont situés dans le locus coeruleus, noyau du tronc cérébral .ces neurones ont un rôle important dans la modulation du sommeil et de la veille.

Adrénaline

Présente dans le cerveau à des taux plus faibles que les autres catécholamines, surtout au niveau du bulbe et surtout présente dans la médullosurrénale qui la libère dans la circulation sanguine générale.

➤ **Sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT)**

Synthétisée à partir d'un acide aminé, le tryptophane et présente surtout des groupes de neurones épars dans la région du raphé au niveau du pont et du tronc cérébral antérieur.

➤ **Histamine**

Synthétisée à partir d'un acide aminé, l'histidine et présente à de fortes concentrations dans l'hypothalamus.

➤ **Les purines**

Elles comportent l'ATP (adénosine triphosphate) et ses produits de dégradation (AMP et adénosine). L'ATP sert de neurotransmetteur excitateur dans le SNP, dans la corne dorsale de la moelle et dans un sous-ensemble de neurones hippocampiques.

- La régulation des NT du groupe des monoamines est perturbée dans divers troubles psychiatriques et de ce fait, de nombreuses drogues psychotropes affectent un ou plusieurs stades de leur synthèse,
- **exemple** : l'effet thérapeutique des **neuroleptiques** repose principalement sur leur capacité à bloquer les récepteurs cérébraux de la dopamine (un excès d'action de la dopamine est responsable de certaines formes de troubles psychiatriques). ,
- certains **antidépresseurs** agissent comme inhibiteurs de la monoamine oxydase (**IMAO**), d'autres comme inhibiteurs plus ou moins sélectifs de la **recapture de la sérotonine** ou de la **noradrénaline**.
- Le point commun de ces molécules est d'augmenter le taux synaptique de certaines **monoamines**.
- Les psychostimulants, comme **les amphétamines**, stimulent la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses.

Neuropeptides

- **Peptides opioïdes**

- **Endorphines** Ex: α -endorphine et β -endorphine.

- **Enképhalines** Ex: Leucine-enképhaline et Méthionine-enképhaline

- **Dynorphines**

Les récepteurs aux peptides opioïdes sont largement distribués dans tout le cerveau. Les peptides opioïdes participent **à la perception de la douleur et aux comportements hédoniques** .

- **Substance P**

Elle participe à **la perception de la douleur** elle est libérée par **les fibres C**, fibres afférentes des nerfs périphériques sensibles aux stimuli nociceptifs Sa libération, au niveau médullaire, peut être inhibée par les **peptides opioïdes sécrétés par les interneurons spinaux**, ce qui entraîne une diminution de la sensation de douleur.

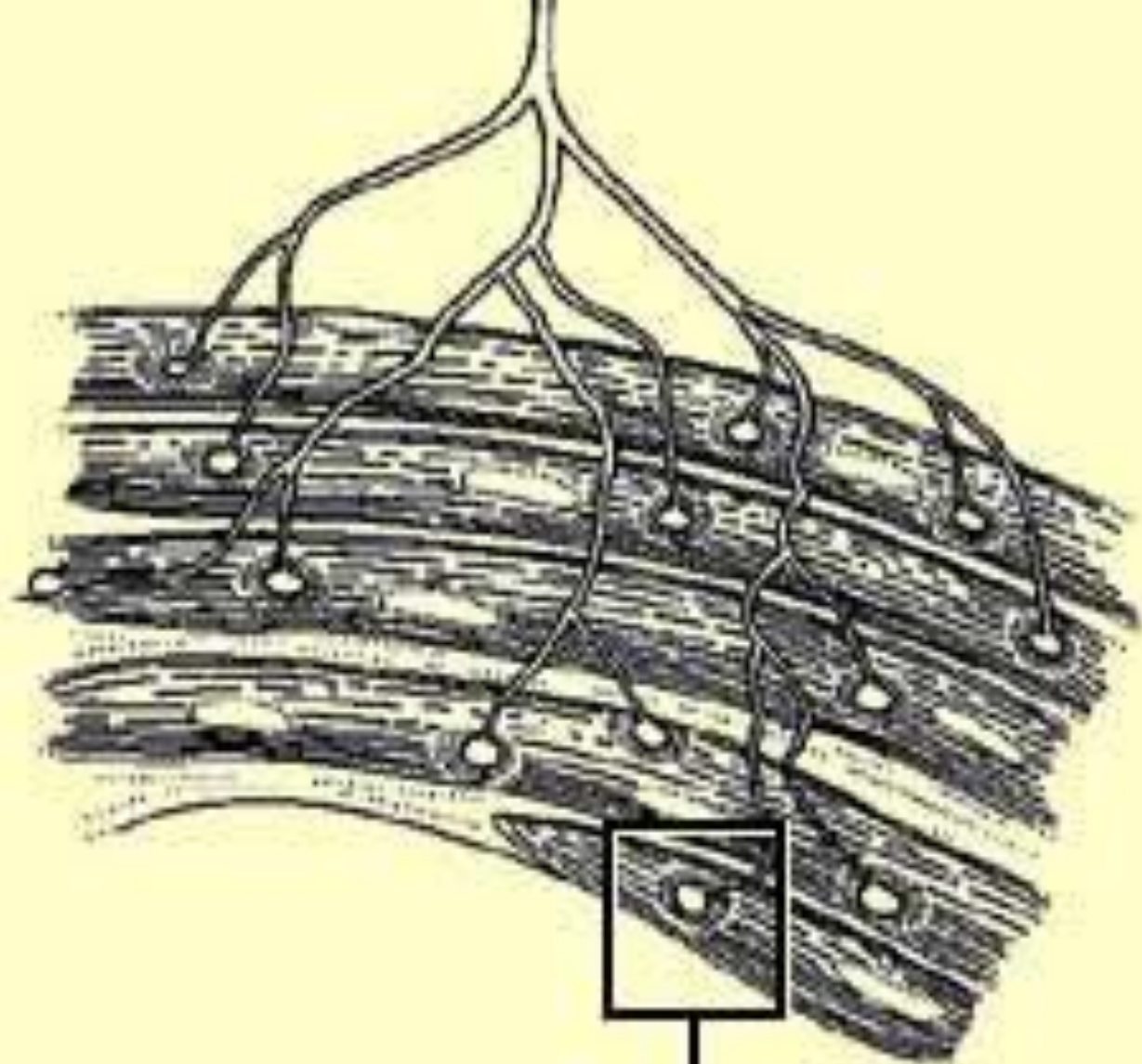
- **Neuropeptide Y**

Le neuropeptide Y participe à la régulation du comportement alimentaire au niveau hypothalamique et au **contrôle nociceptif au niveau spinal**

V- La jonction Neuromusculaire JNM

Architecture de la JNM

- ❑ A son arrivée dans le muscle l'axone des neurones moteurs de la moelle spinale se divise en plusieurs ramifications, chacune de ces ramifications innerve une fibre musculaire (muscles squelettiques).
- ❑ La S que forme une terminaison axonale et la fibre musculaire est appelée **JNM**
- ❑ La membrane post S, nommée **plaque motrice**, est organisée en nombreux replis profonds formant l'appareil sous-neural de Couteaux où sont situés les très nombreux récepteurs à l'acétylcholine



Vésicules synaptiques (contenant le neuromédiateur)

Terminaison axonale

1. Arrivée d'un potentiel d'action

3. Fixation de l'acétylcholine sur ses récepteurs

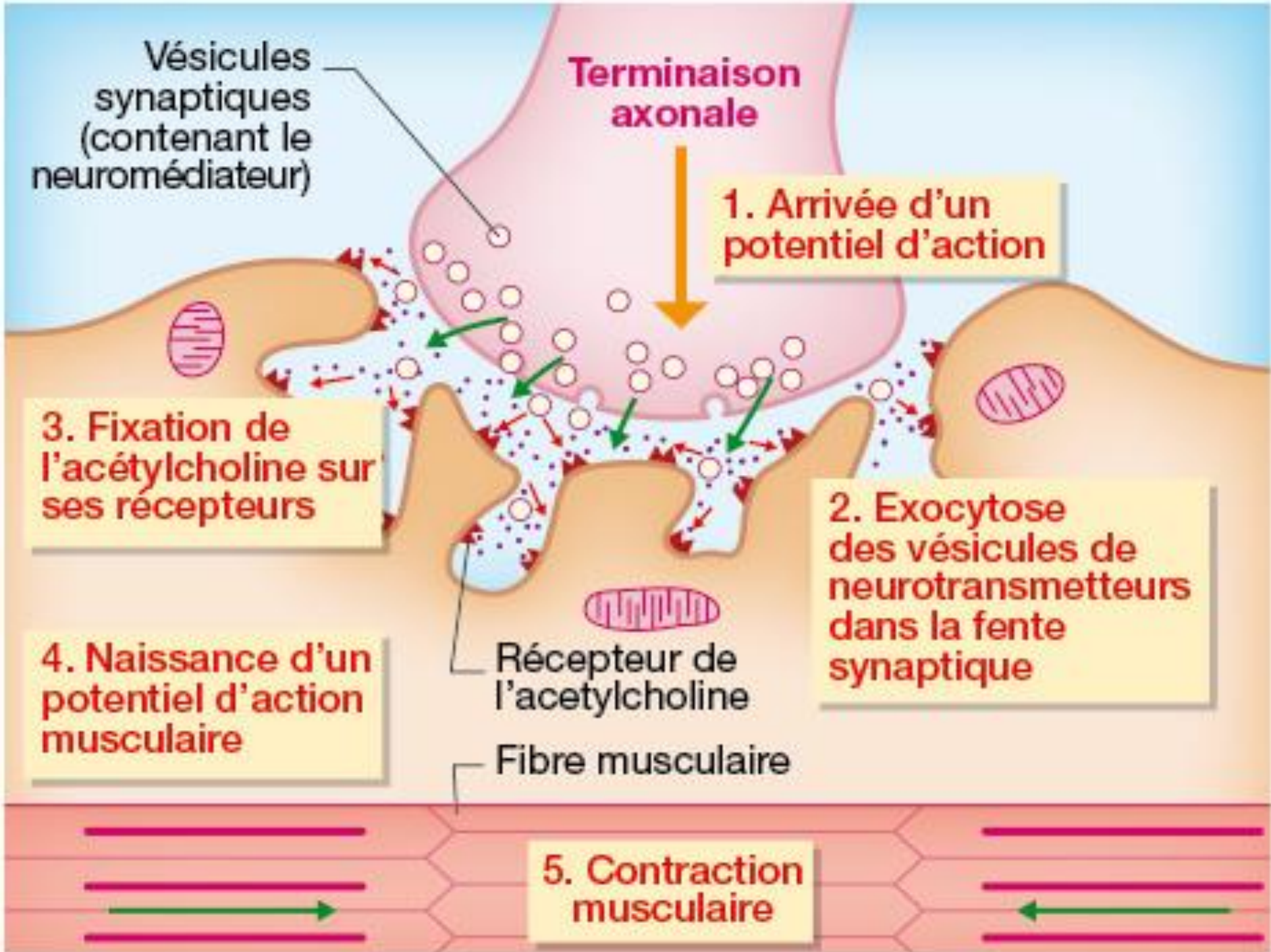
4. Naissance d'un potentiel d'action musculaire

Récepteur de l'acétylcholine

Fibre musculaire

2. Exocytose des vésicules de neurotransmetteurs dans la fente synaptique

5. Contraction musculaire



Biochimie de la JNM

Neurotransmetteur: Acétylcholine (ACh)

- Ce neurotransmetteur est une **amine**
- présente dans :
 - les **jonctions neuromusculaires** ,
 - les **synapses des ganglions végétatifs** sympathiques et parasympathiques du système nerveux périphérique
 - certaines synapses centrales.**

Il participe par exemple à la régulation de la fréquence cardiaque (bradycardie) du fait de sa sécrétion par le **nerf vague** (X).

- Elle a le plus souvent une action excitatrice sur la cellule post S.

➤ **Synthèse:**

L'**ACh** est synthétisée dans les terminaisons nerveuses des fibres cholinergiques, en grande partie dans l'axoplasme, à partir de **l'acétylcoenzyme A** (acétyl-CoA) et de la **choline** réaction catalysée par **la choline acétyltransférase**

➤ **Stockage :** l'ACh est transférée et stockée à l'intérieur des vésicules

➤ **Libération**

➤ **Fixation sur les Rc**

➤ **Inactivation**

A la différence des autres neurotransmetteurs à petite molécule, son action postsynaptique n'est pas interrompue par recapture mais par hydrolyse, celle-ci étant réalisée par **l'acétylcholinestérase (AChE)**.

La choline ainsi libérée est réintégrée (recaptée) dans la terminaison présynaptique.

Fonctionnement de la JNM

- Lorsque le nerf est stimulé, **un PA** circule le long du nerf jusqu'à ses terminaisons nerveuses
- **la dépolarisation préS** provoque l'ouverture brève et rapide de **canaux ca** voltage-dépendants.
- **L'entrée du Ca^{2+}** extracell dans les terminaisons nerveuses,
- **libération d'ACh** par « paquets » multimoléculaires.
- **Fixation de L'Ach** sur des Rc situés sur la membrane postS.
- **ouverture de canaux Na^+** au niveau de la plaque motrice, amenant un courant ionique bref mais important et la dépolarisation de la membrane post S (**potentiel de plaque motrice**).
- S'il est d'amplitude suffisante, il amène le potentiel de membrane de la cellule musculaire au-dessus du seuil d'émission d'un **PA post S** qui provoque lui-même la contraction de la fibre musculaire.

Vésicules synaptiques
(contenant le
neuromédiateur)

**Terminaison
axonale**

**1. Arrivée d'un
potentiel d'action**

**3. Fixation de
l'acétylcholine sur
ses récepteurs**

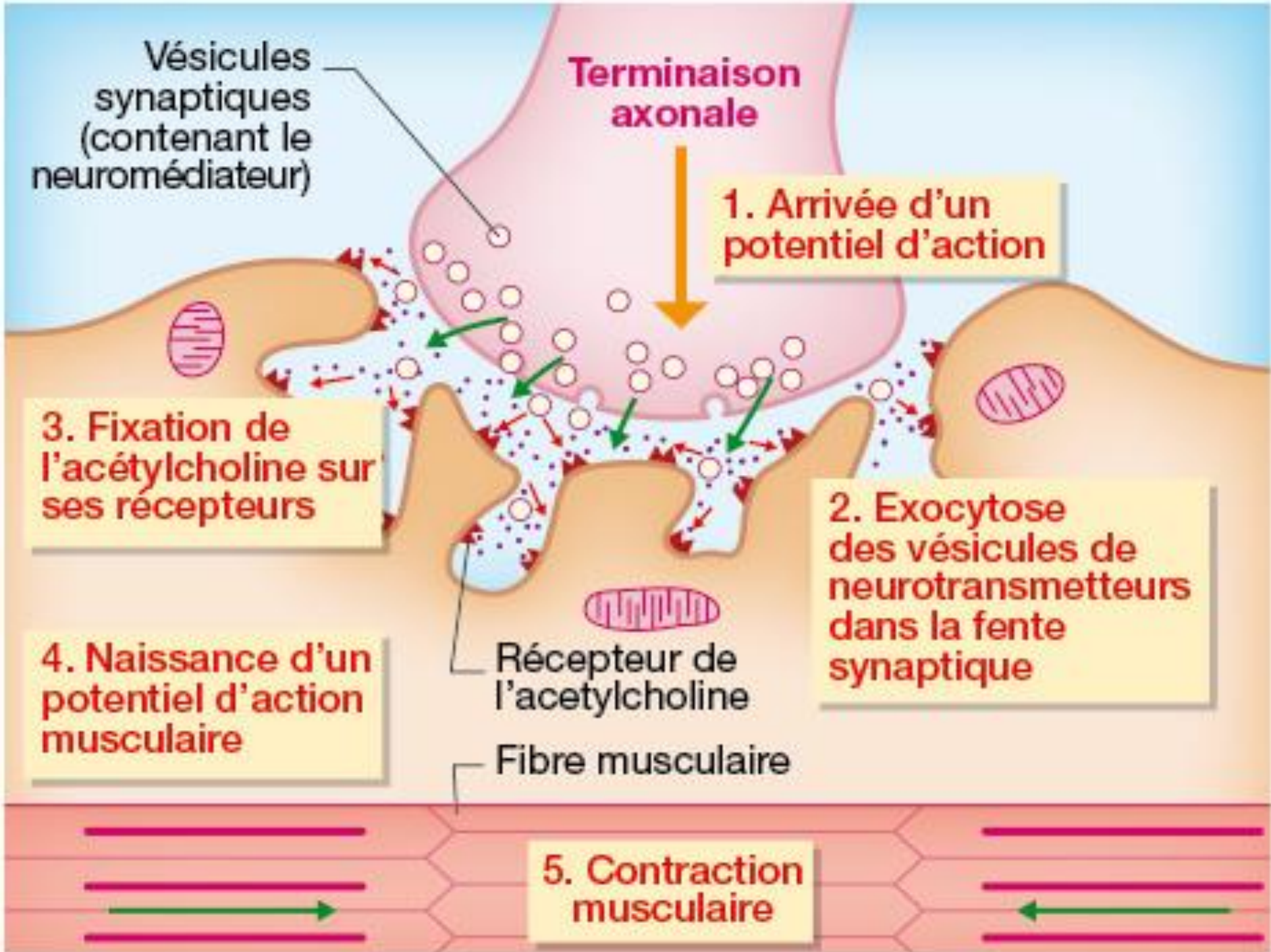
**4. Naissance d'un
potentiel d'action
musculaire**

Récepteur de
l'acétylcholine

Fibre musculaire

**2. Exocytose
des vésicules de
neurotransmetteurs
dans la fente
synaptique**

**5. Contraction
musculaire**



Pharmacologie de la JNM

Inhibiteurs de la synthèse de l'ach

Inhibiteur de la recapture : **hemicholinium**

Inhibiteurs de la choline acetyl transferase : 4-1 naphthyl vinyl pyridine **NVP**

Inhibiteur de stockage: **le Vesamicol**

Inhibiteurs de la libération

Inhibiteur de PA : **anesthésiques locaux** la benzocaïne la chlorpromazine
bloquent les canaux ioniques

Inhibiteur de l'entrée du Ca^{++} : **Mg**

Inhibiteur fusion membranaire

la **toxine botulinique**

Et le beta bungarotoxine **serpent**

Les agonistes nicotiques decamethonium -Suxamethonium et le carbachol

Antagonistes compétitifs le curare- Alpha bungarotoxine

Inhibiteurs de l'acétyl cholinestherase neostigmine -pyridostigmine

Pathologies de la JNM

Les syndromes Myastheniques :

- 1- les syndromes myastheniques pré synaptiques
- 2- Les syndrome myastheniques post synaptiques

Pathologies de la JNM

- La Myasthénie
- Le Syndrome de LAMBERT EATON
- Le Botulisme
- Les Sd myastheniques congénitaux
- L'Intoxication venimeuse
- L'Intoxication chimique

La myasthénie autoimmune

- Présence Ac Anti Rc Ach
- Diminution du nombre Rc libres
- Diminution de l'amplitude PPM
- Bloc post synaptique
- Clinique : fatigabilité de tous les muscles
- Traitement : les anticholinestherasiques

Le syndrome de LAMBERT-EATON

- Syndrome paraneoplasique
- KC bronchique
- Ac anti canaux calcique
- Diminution de l'entrée du Ca^{++}
- Diminution de la libération de Ach

Les syndrome myastheniques congénitaux

- Anomalie des Rc
- Déficit en acétylcholinestherase
- Anomalie de synthèse de l'Ach

Intoxication venimeuse

- Le venin d'une araignée, la **veuve noire**, provoque une libération massive de NT
- Le venin du **cobra de Taiwan**

l'alpha-bungarotoxine, est un peptide qui se fixe fortement aux récepteurs nicotiques post S

Botulisme

- La sécrétion des NT dépend de nombreuses **protéines** situées sur la membrane des **vésicules** et sur **la membrane plasmique**
- Certaines neurotoxines peuvent bloquer ces protéines .
- C'est le cas des toxines (**La toxine botulique**) produites par les bactéries du **genre Clostridium botulinum**.
- la toxine botulique est utilisée en thérapeutique pour traiter certaines formes de **dystonies focales**.
- En pathologie, elle est responsable du **botulisme**, secondaire à la prolifération anaérobie de bactéries dans des aliments infectés par la bactérie Clostridium botulinum
- "**botulus**" signifie saucisse en latin, en référence avec les conserves de viande impropres à la consommation

Intoxication chimique

- Un grand nombre de substances chimiques capables de bloquer la JNM ont été synthétisées, initialement dans le cadre de recherches sur la guerre chimique.
- **de nombreux insecticides** , **des gaz neurotoxiques** dont le **gaz moutarde** (utilisé lors de la 1^{ère} guerre mondiale), **le Sarin** (gaz neurotoxique).
- **les organo-phosphorés**
- qui sont des inhibiteurs irréversibles de l'AChE .
- Ils empêchent la dégradation de l'ACh et entraînent une accumulation d'ACh dans les s.
- **Désensibilisation des Rc** , , malgré la présence de l'ACh, les canaux sensibles au NT se ferment
- L'excès d'ACh dépolarise la membrane posts et la rend réfractaire à toute libération ultérieure d'ACh. Cet état de désensibilisation peut persister plusieurs secondes après le retrait du neurotransmetteur et provoque une paralysie neuromusculaire.
- **Le curare** est un inhibiteur de la transmission S qui agit en se fixant sur les Rc, bloquant de ce fait l'action normale du NT.

La nicotine

- Les agents qui se lient aux Rc et imitent les effets des NT synthétisés naturellement sont des agonistes des récepteurs .
- Par exemple, la **nicotine**, un dérivé du tabac, se lie à certains récepteurs de l'ACh du muscle et entraîne leur activation .
- Les canaux ioniques du muscle sensibles à l'ACh sont ainsi dénommés récepteurs cholinergiques nicotiniques
- la seconde catégorie de récepteurs de l'ACh, tels que ceux du cœur, présents dans le système nerveux végétatif et le SNC, sensibles à un autre agent, la muscarine, sont quant à eux dénommés récepteurs cholinergiques muscariniques).
- Les récepteurs cholinergiques nicotiniques présents dans le SNC sont ceux impliqués dans les effets de la dépendance au tabac