

La Transmission Synaptique Et le rôle de la neuromodulation

stephanie.daumas@upmc.fr

Physiopathologie des Maladies du SNC
Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)

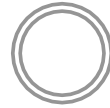
La Transmission Synaptique



DEUX TYPES DE SYNAPSES

- 1. SYNAPSES ÉLECTRIQUES**
- 2. SYNAPSES CHIMIQUES**

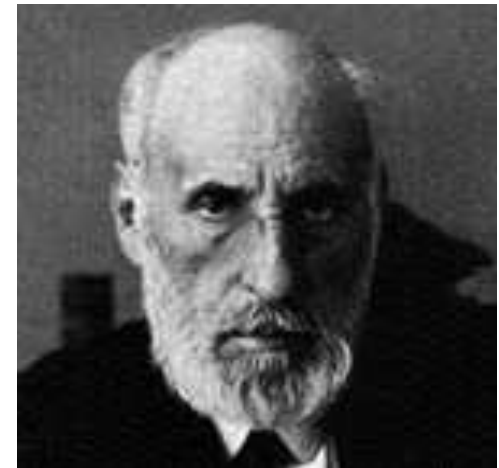
Historique



Camillo Golgi
(1843-1926)



Charles Scott Sherrington
(1857-1952)



Santiago Ramon y Cajal
(1853-1934)

1 La synapse Electrique

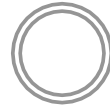


La Synapse électrique

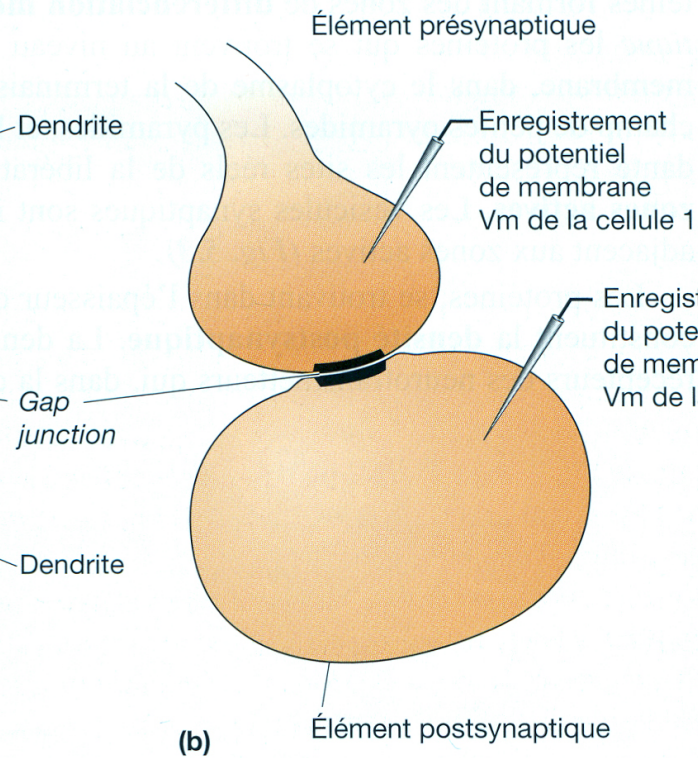


- Passage du courant ionique directement d'une cellule à une autre
- Echanges ioniques bi-directionnels
- Nécessité de chemins de basse résistance électrique
- Couplage électrotonique entre les 2 cellules
- Taille des éléments en présence

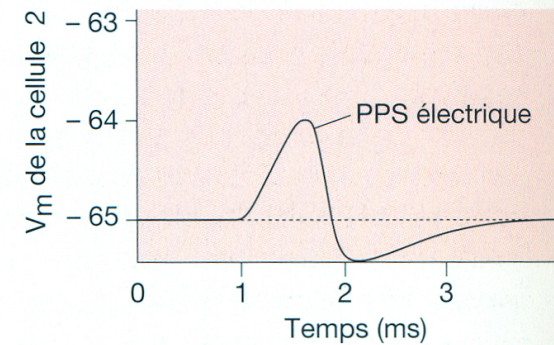
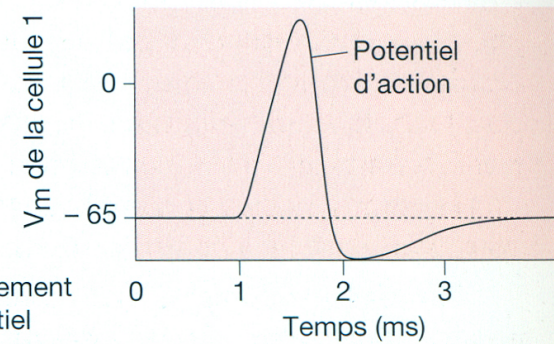
La Synapse Electrique



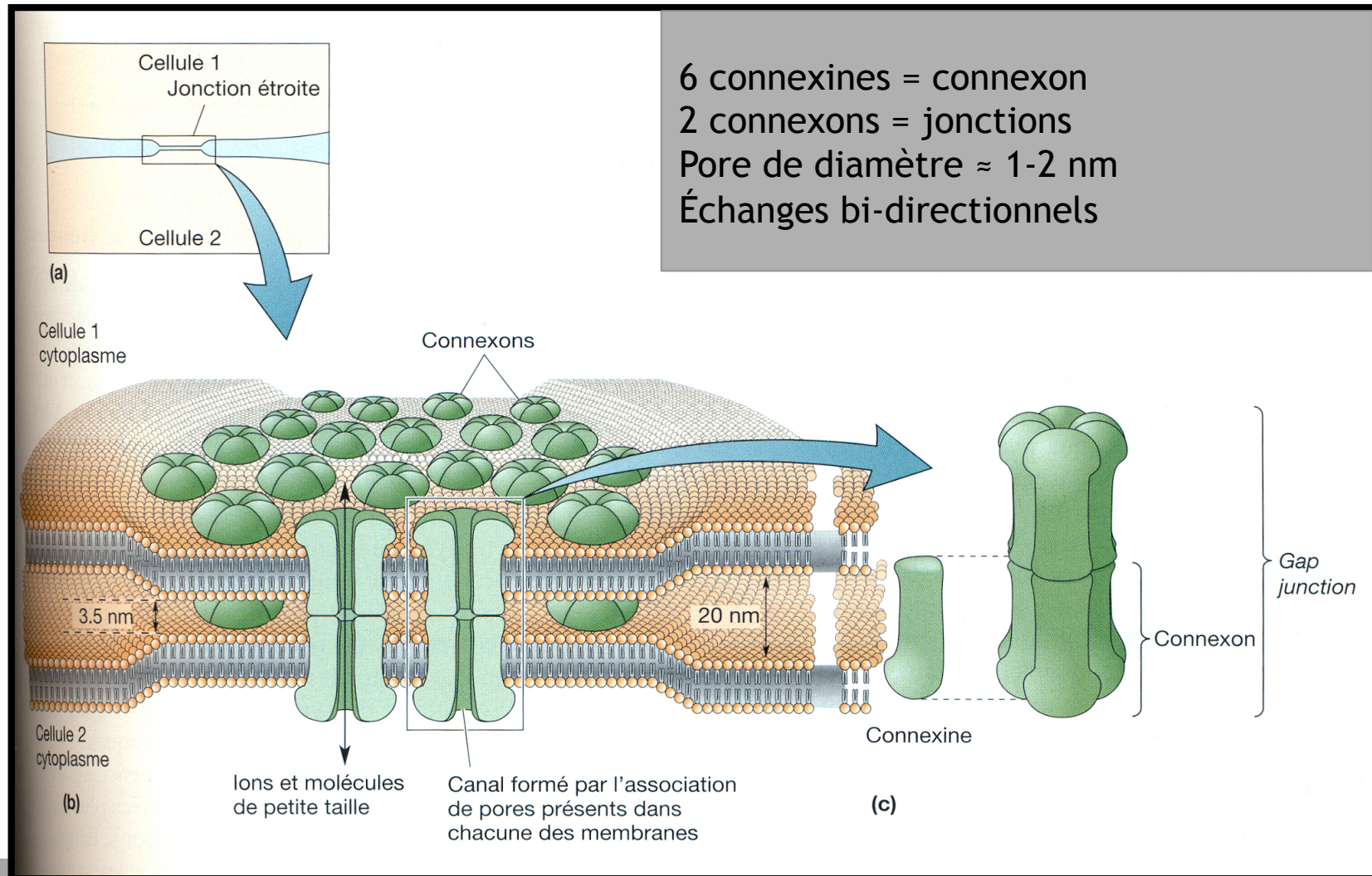
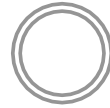
(a)



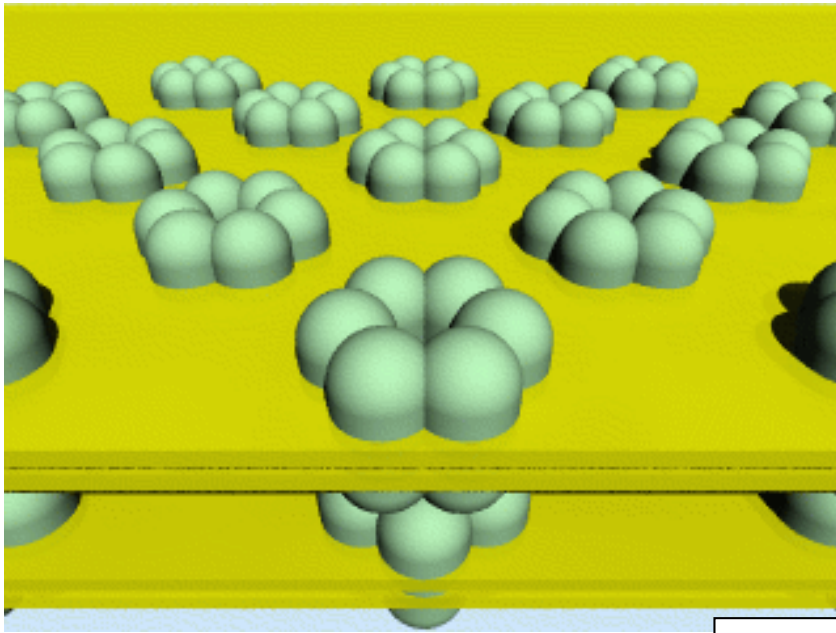
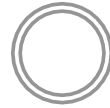
(b)



Jonctions communicantes – Gap Junction



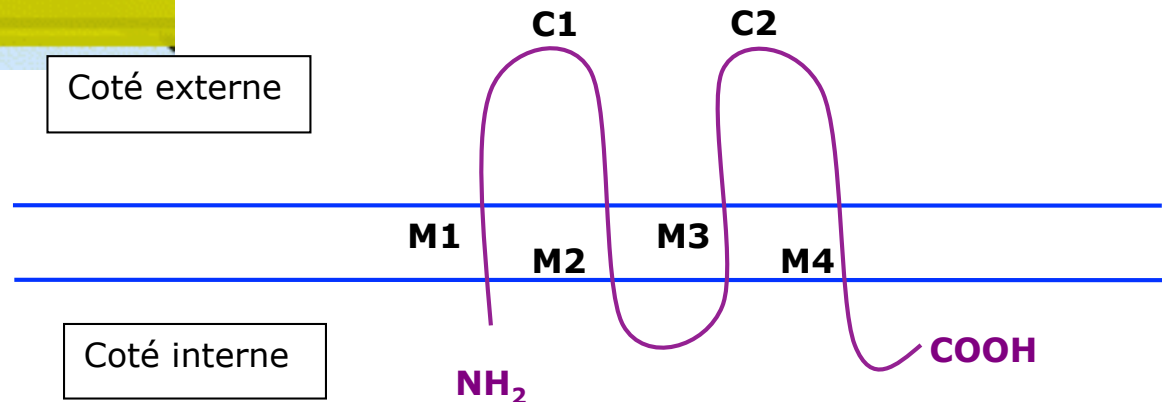
Structure des jonctions communicantes



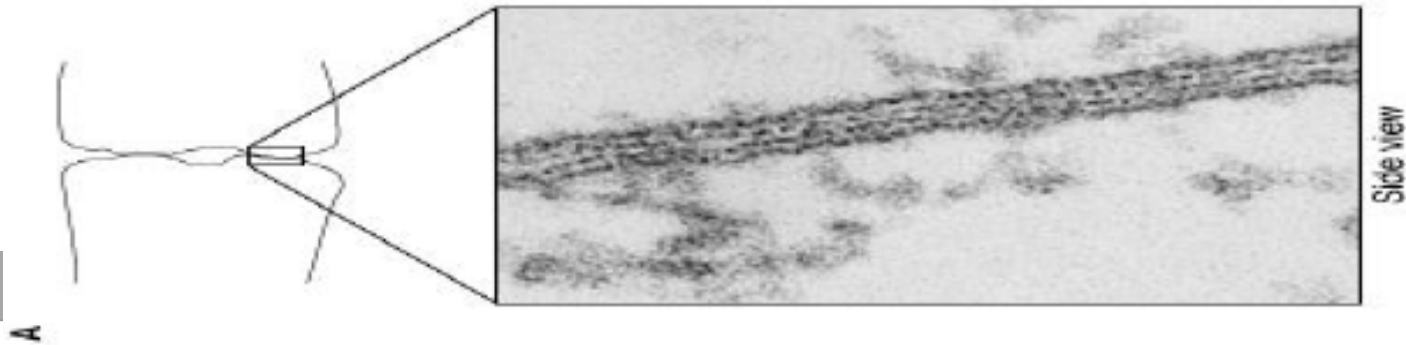
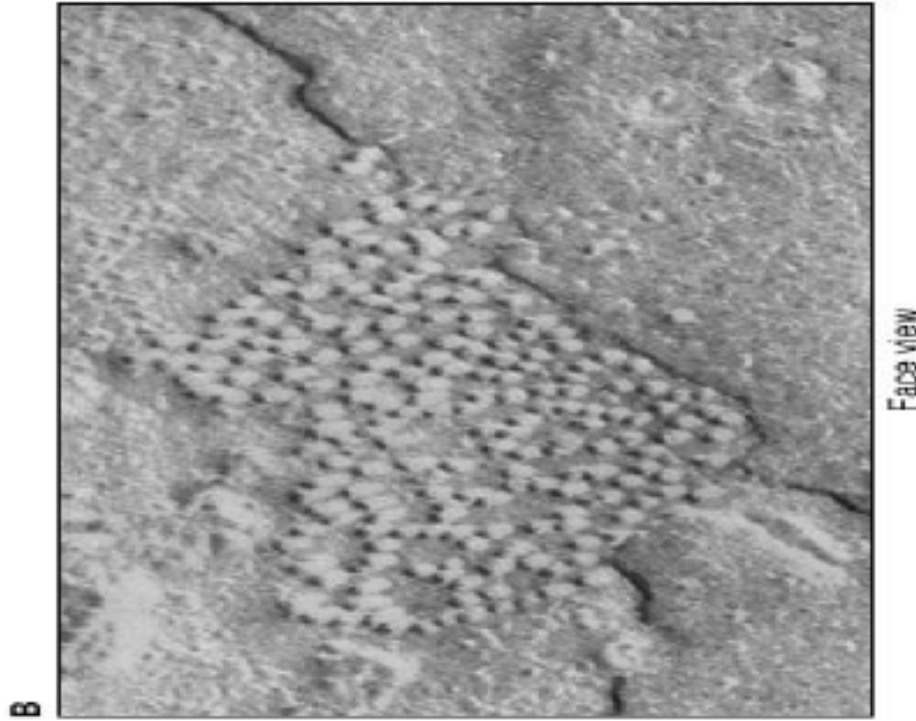
Connexines
connexons

Coté externe

Coté interne



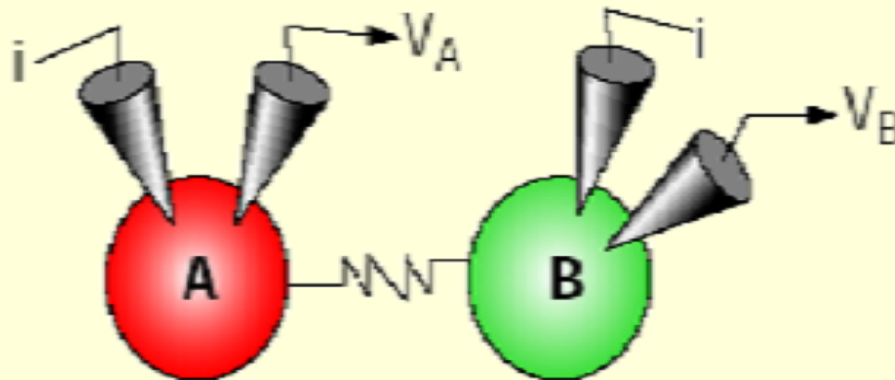
Synapses électriques : microscopie électronique



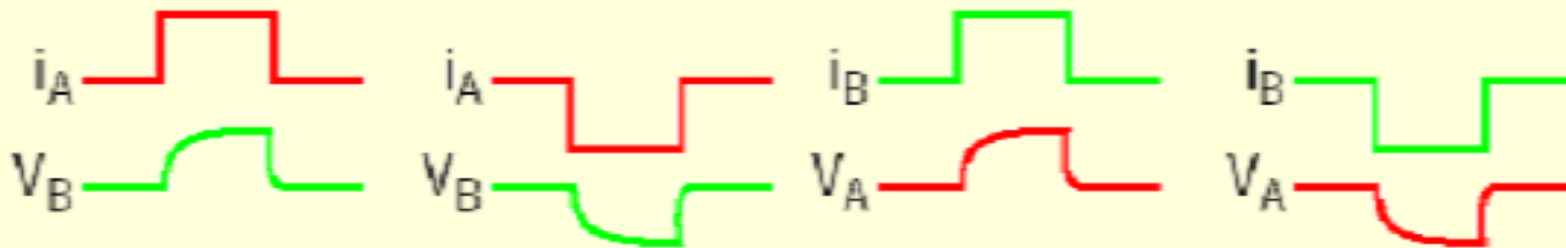
Couplage électrique : échanges bidirectionnels



Recording configuration



Non-rectifying electrical synapse



Transmission sûre et très rapide

Synapses électriques



En résumé :

- Transmission sûre et très rapide
- Echanges ioniques bi-directionnels
- Nécessité de chemins de basse résistance électrique
- Couplage électrotonique entre les 2 cellules
- Taille des éléments en présence

Autres fonctions des jonctions communicantes

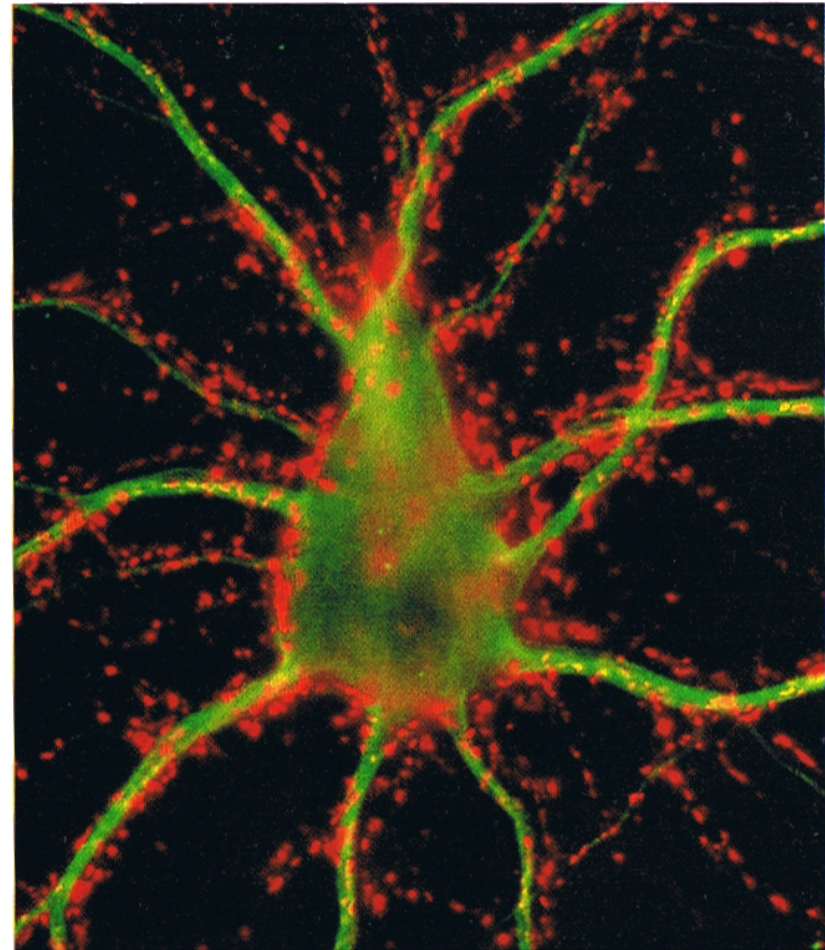
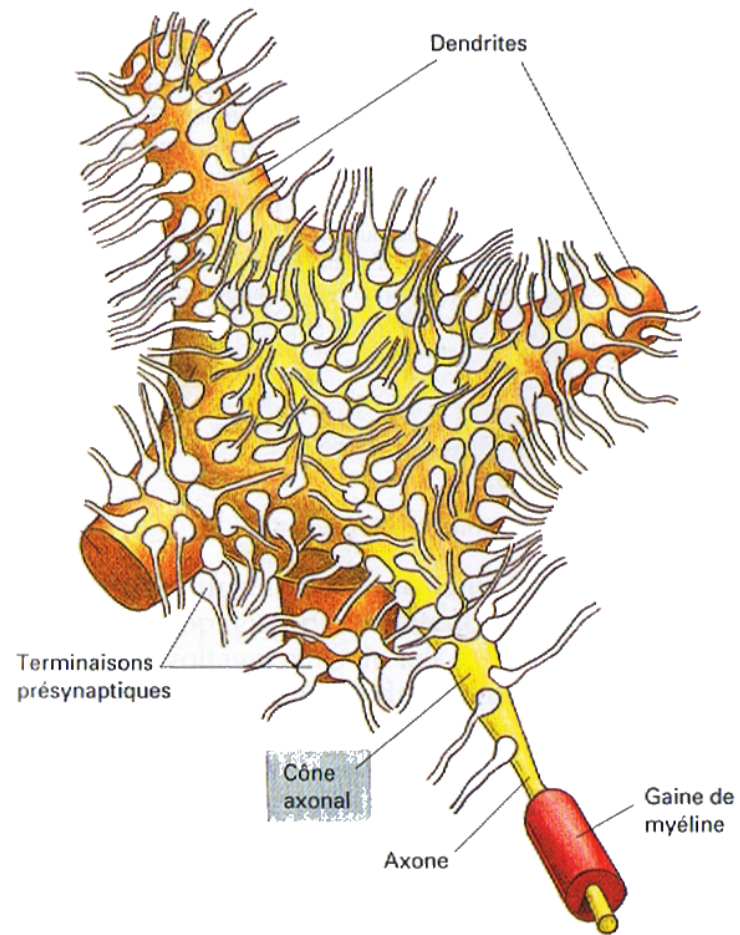
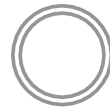


- Au cours du développement
- Passage intercellulaire de métabolites (cellules gliales)
- Trouvées entre de nombreuses cellules non neuronales :
 - cellules épithéliales
 - cellules musculaires lisses
 - cellules du muscle cardiaque
 - cellules du foie – cellules glandulaires

2 La Synapse chimique



Synapses du SNC



Synapses chimiques : Morphologie et structure



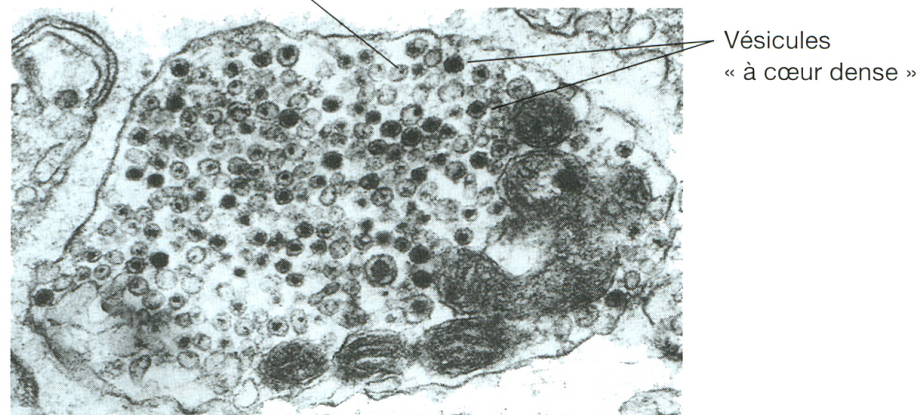
SNC



(a)

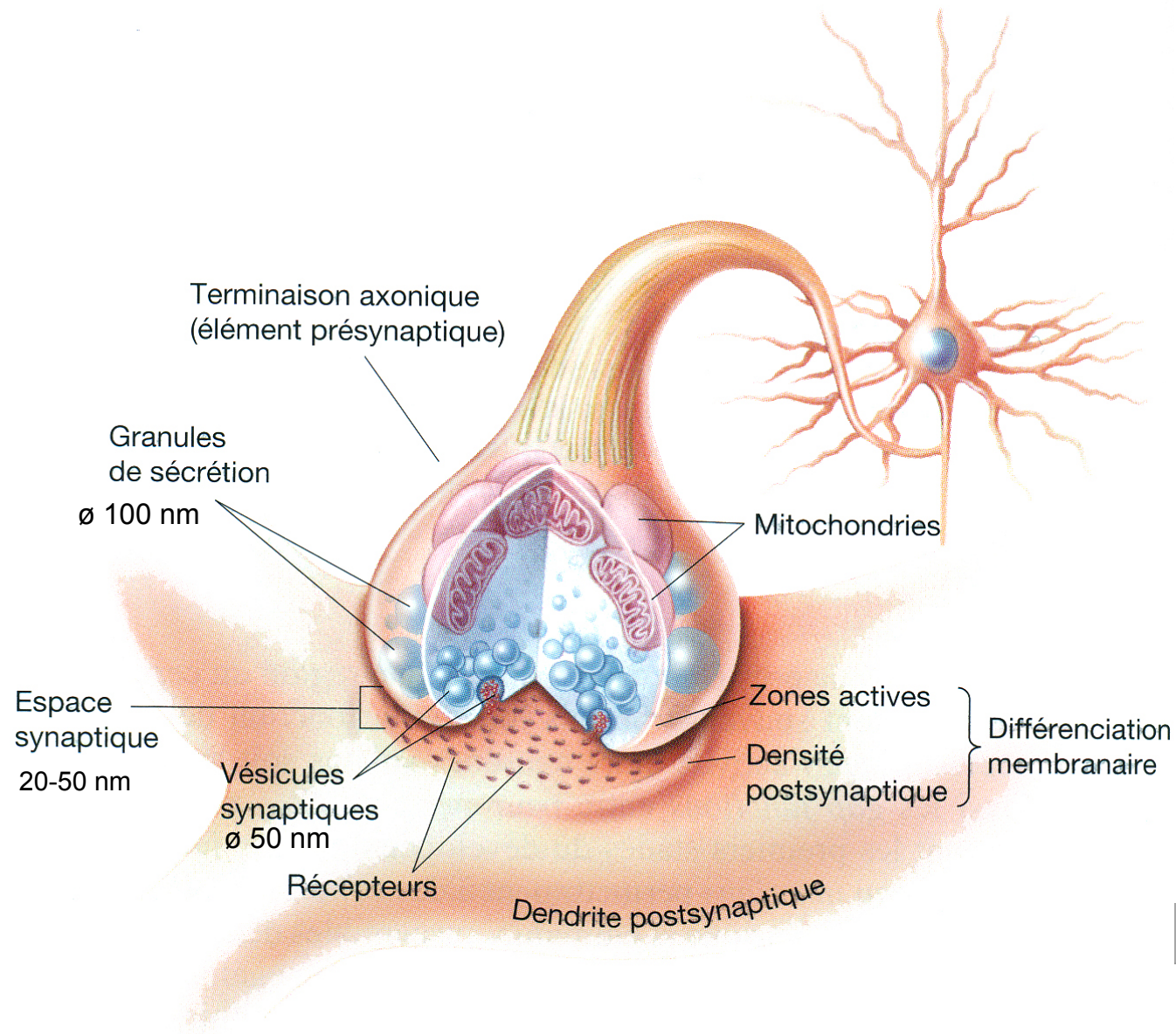
Vésicules
synaptiques

SNP

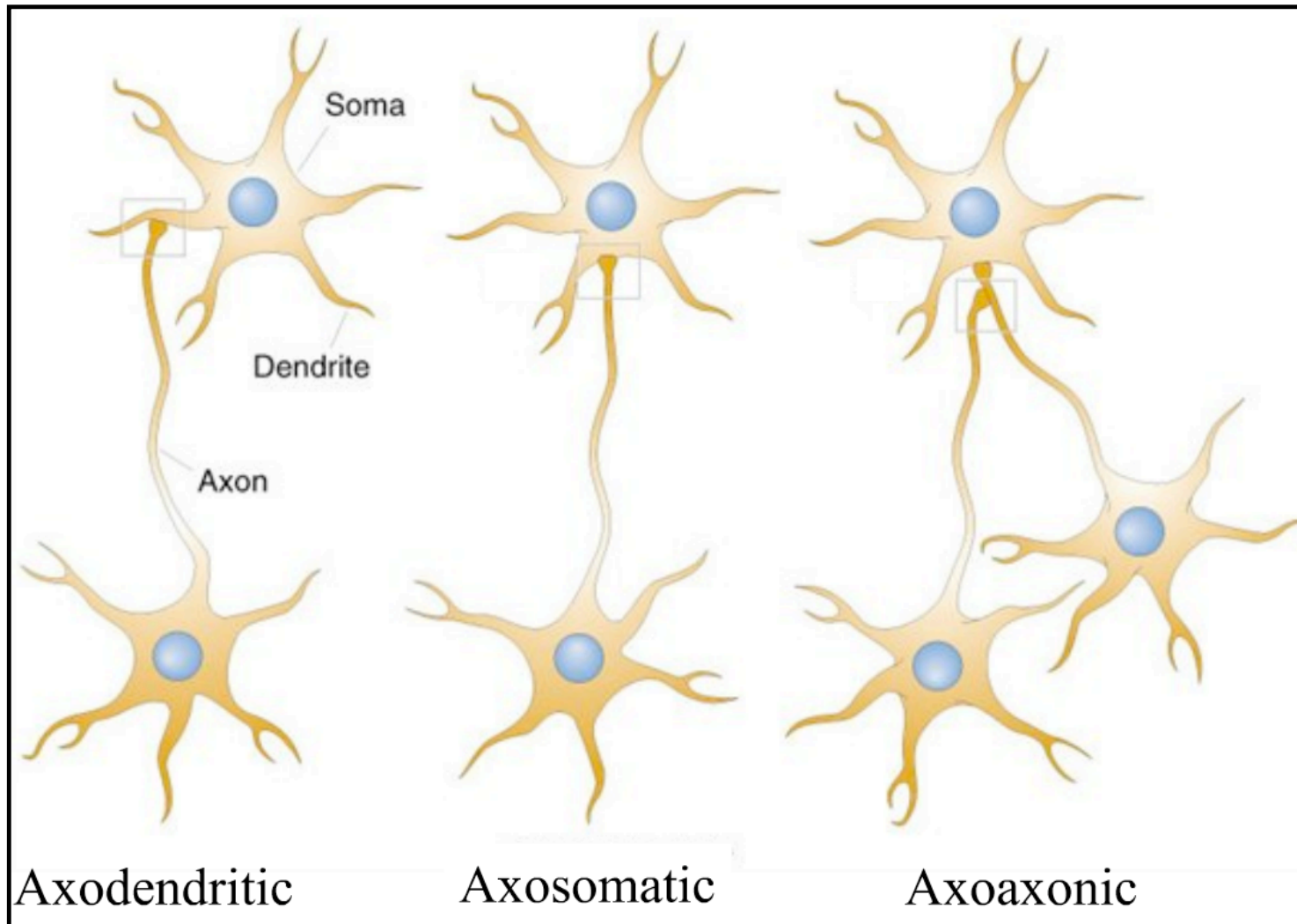
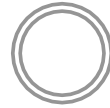


(b)

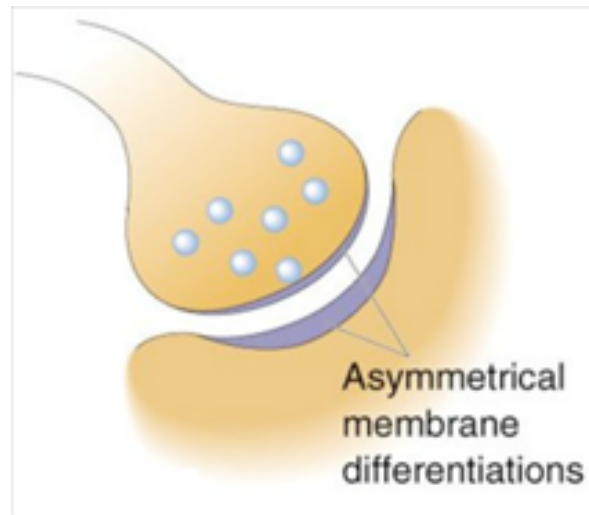
La Synapse chimique : Morphologie et structure



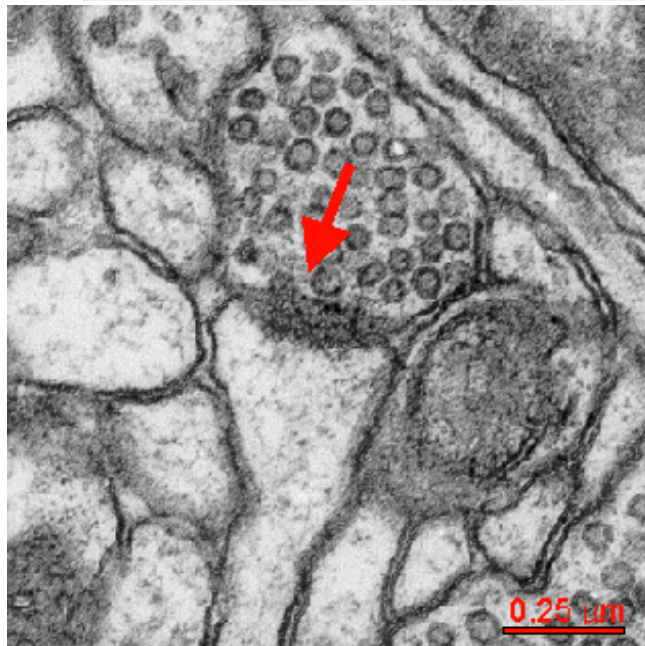
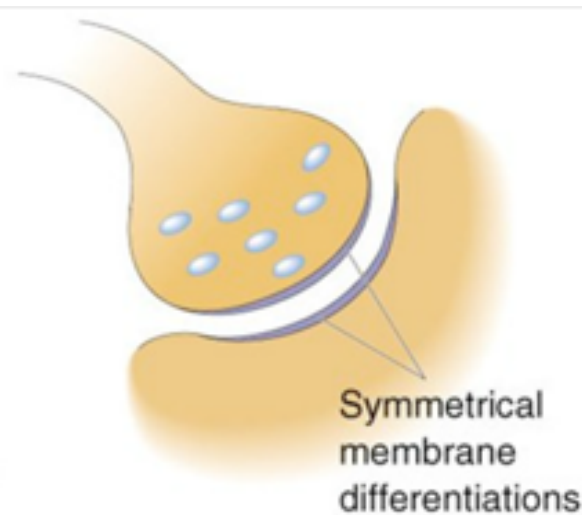
Les différents types de synapses



Synapse de Gray de type I :
asymétriques, excitatrices

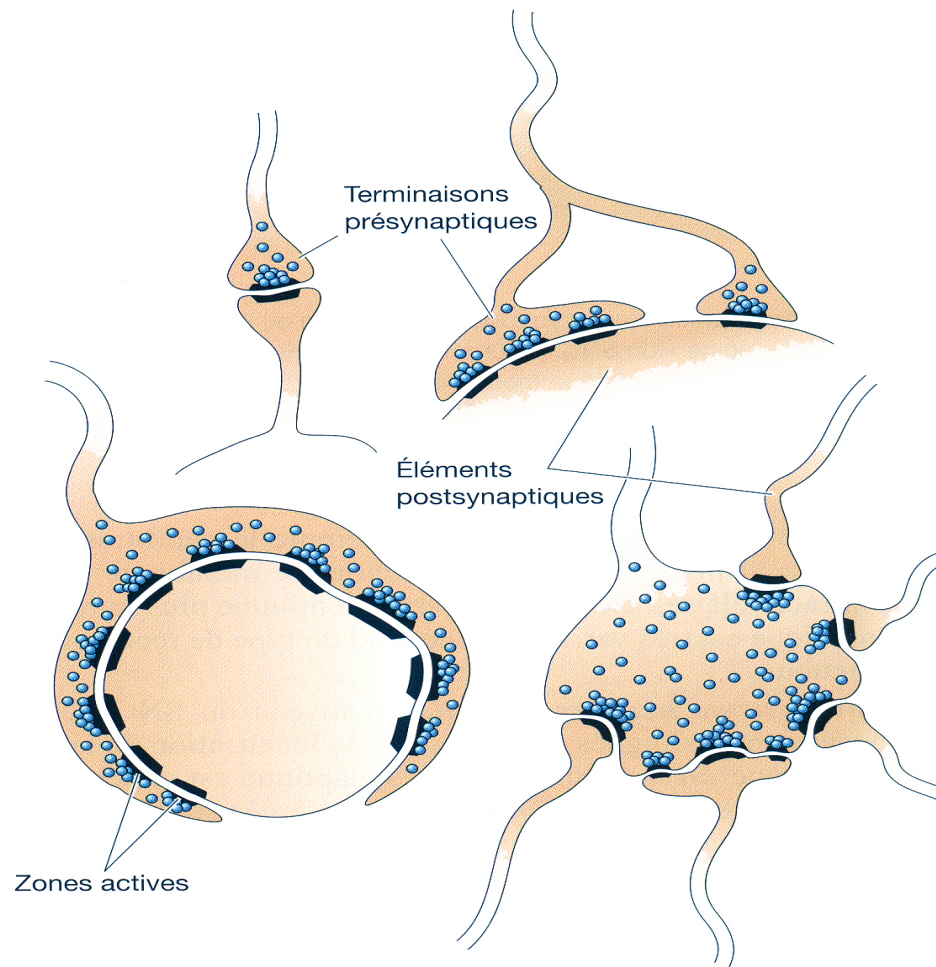


Synapse de Gray de type II :
symétriques, inhibitrices



Représentations des 2 types principaux de différenciation synaptiques membranaires

Tailles des synapses dans le SNC

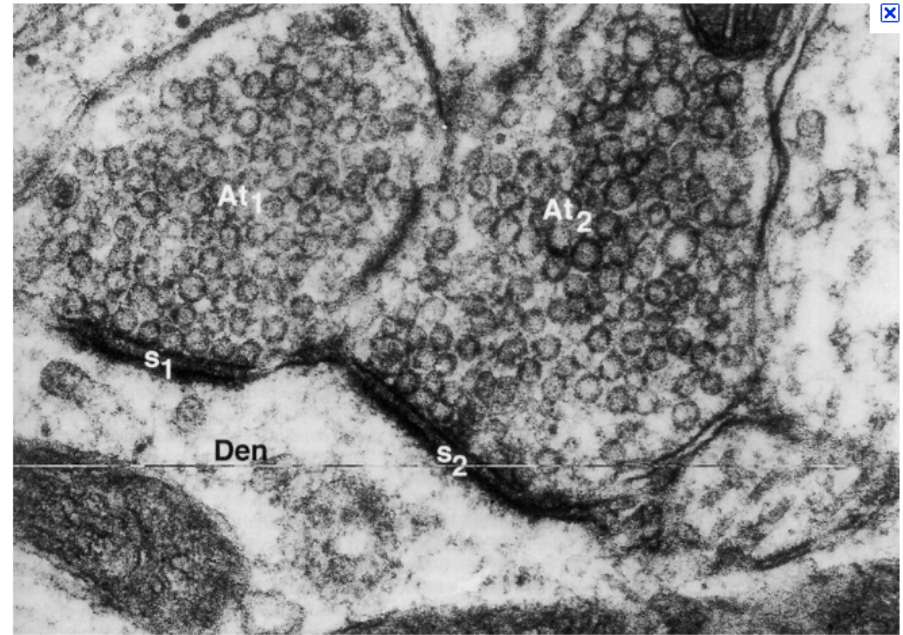


Les synapses les plus développées sont celles qui présentent aussi le plus de zones actives

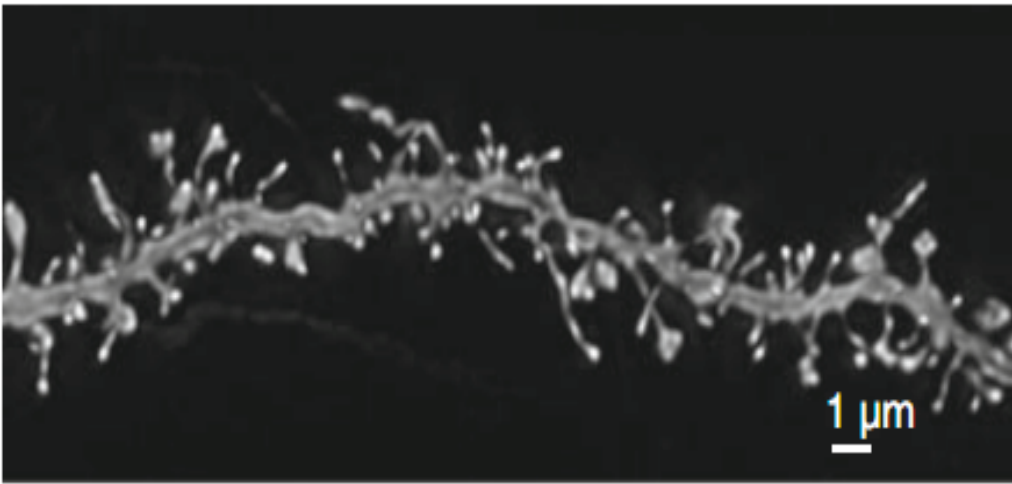
Cartographie physique neuronale



Marquage de Golgi

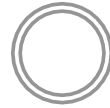


Microscopie électronique



Marquage diolistique

Séquence des événements synaptiques



Potentiel d'action nerveux



Terminaison synaptique

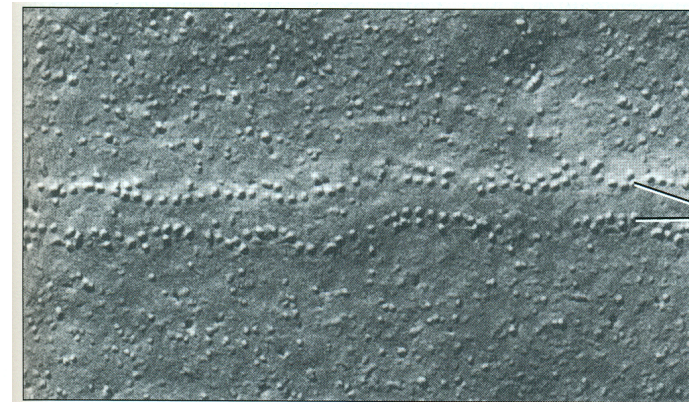
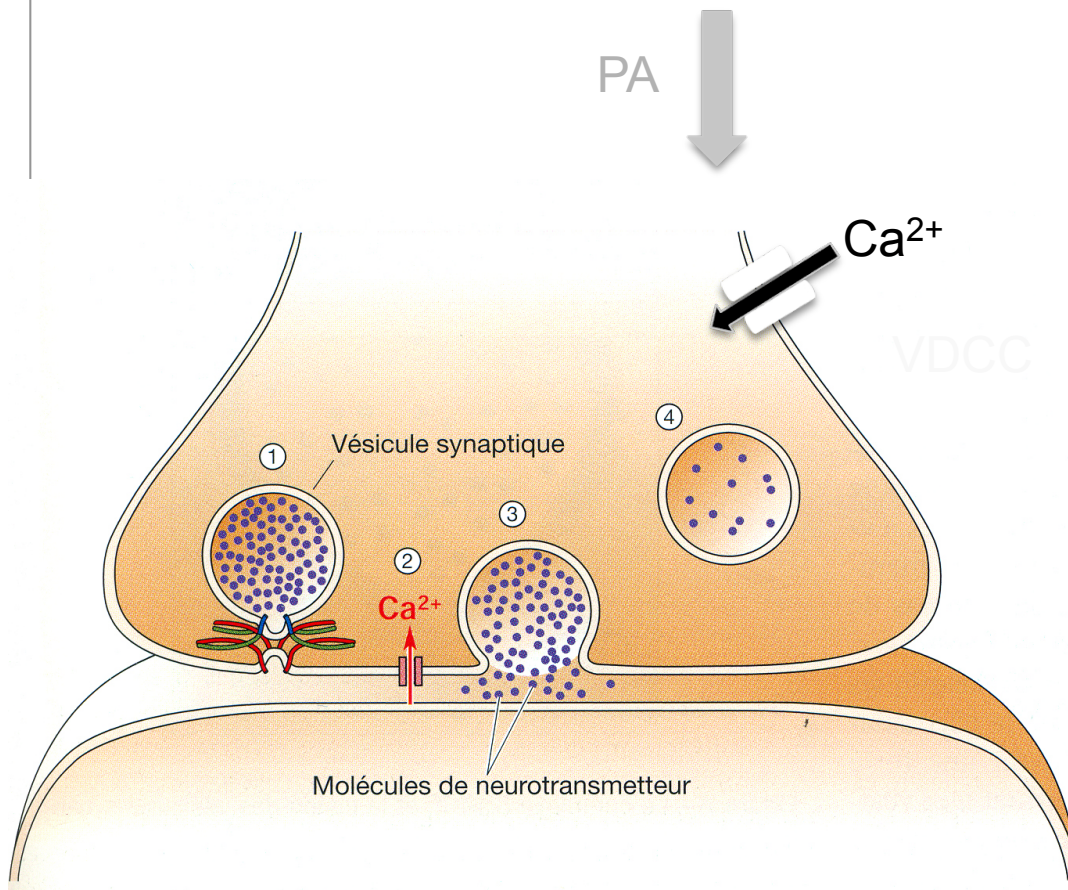
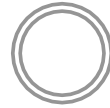


Ouverture de canaux Ca^{++} voltage dépendants (N, P ou L)

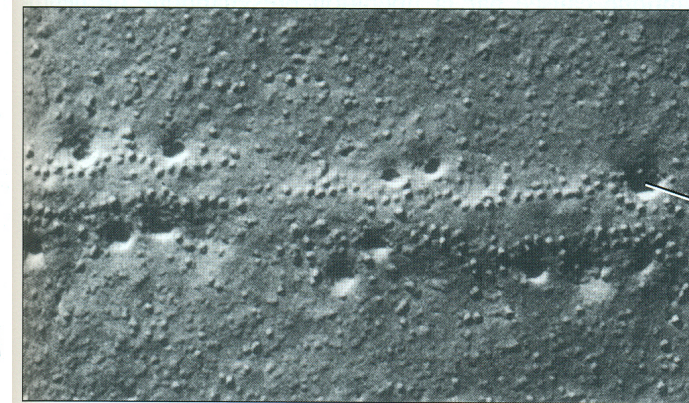


Entrée de Ca^{++} , libération du neurotransmetteur par exocytose

La Libération synaptique : l'exocytose



(a)



(b)

Mécanismes présynaptiques : libération quantique



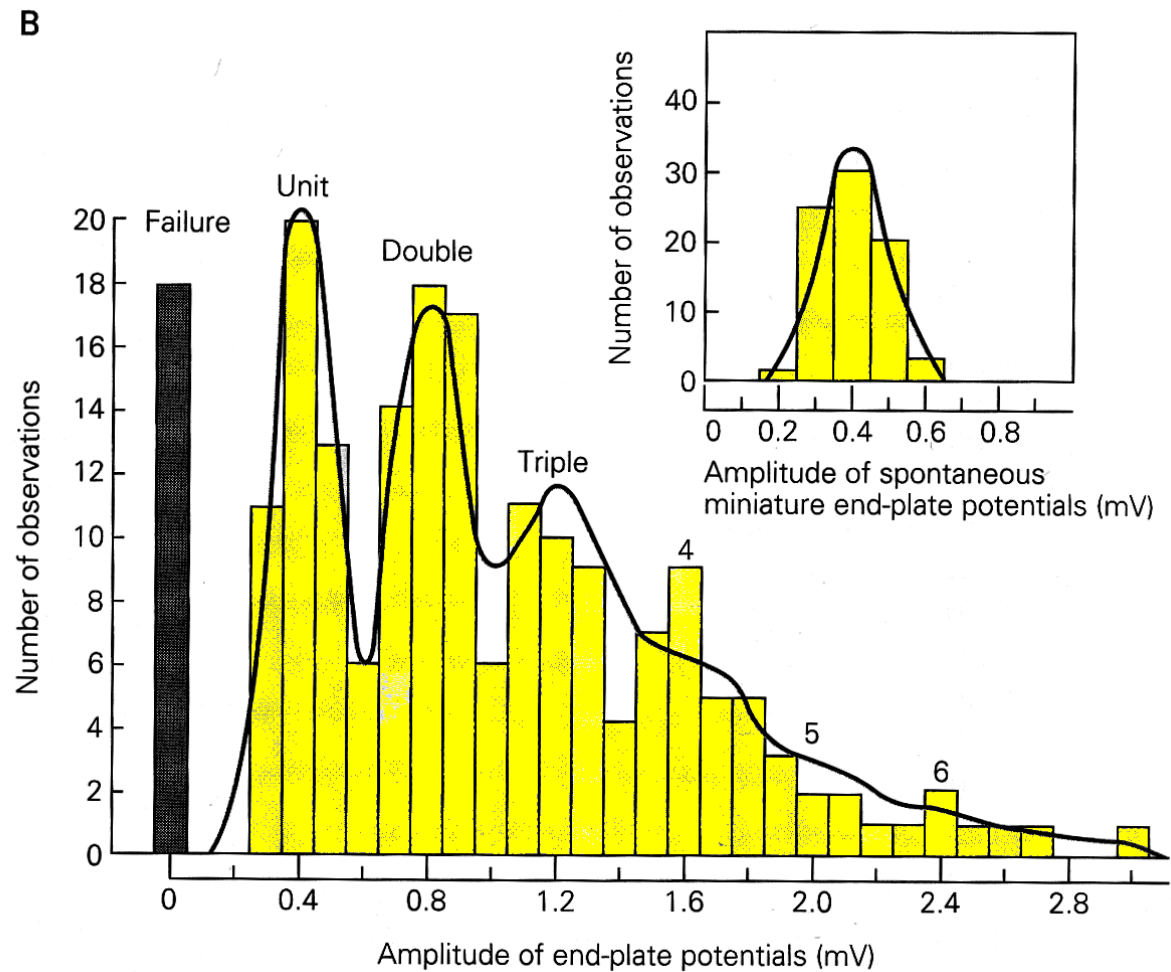
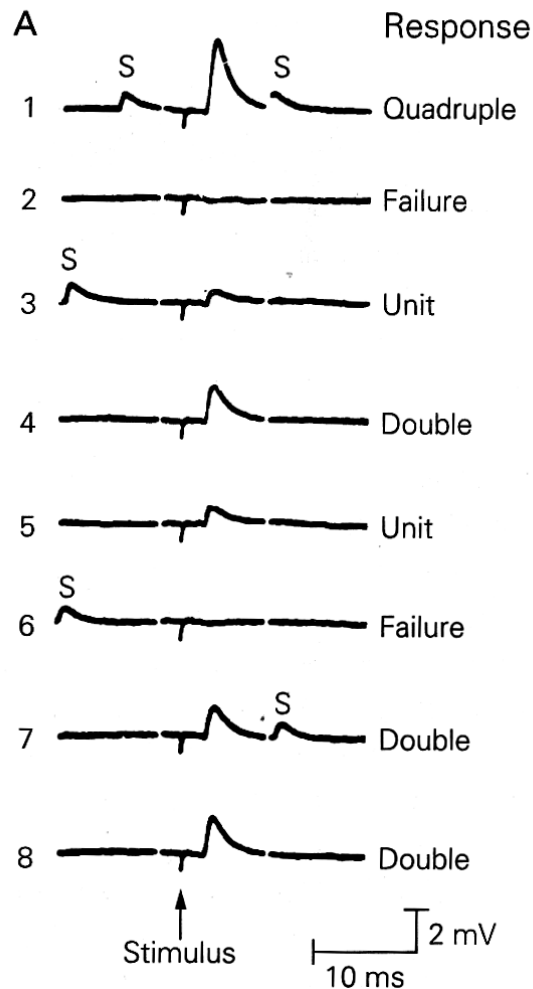
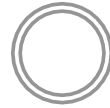
Un potentiel synaptique miniature (a) peut être défini comme la quantité minimal de neurotransmetteur qui peut être libéré lors de la transmission synaptique

Nombre de quanta dont la libération simultanée donne naissance à un potentiel post-synaptique

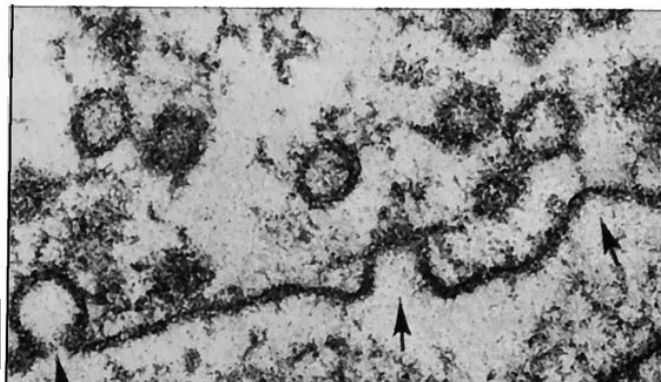
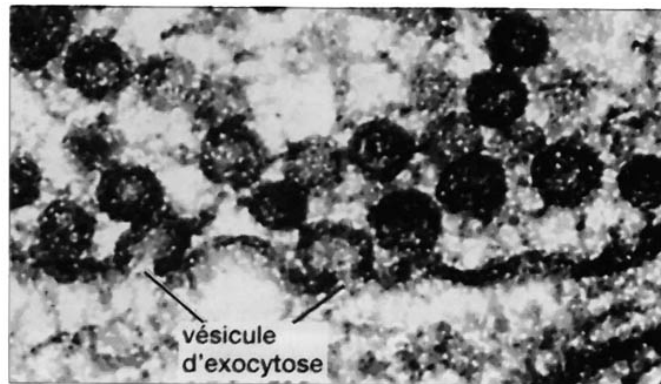
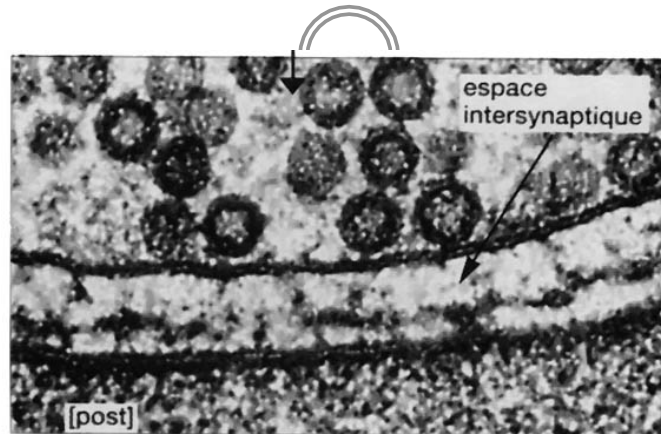
Pour la jonction neuromusculaire, entre 100 et 300

Pour les synapses centrales de 1 à 2 ou 3

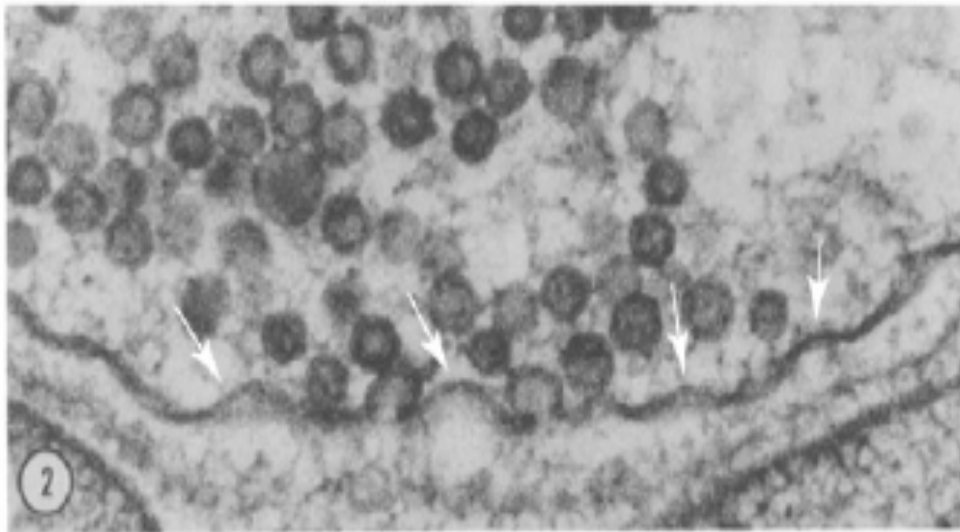
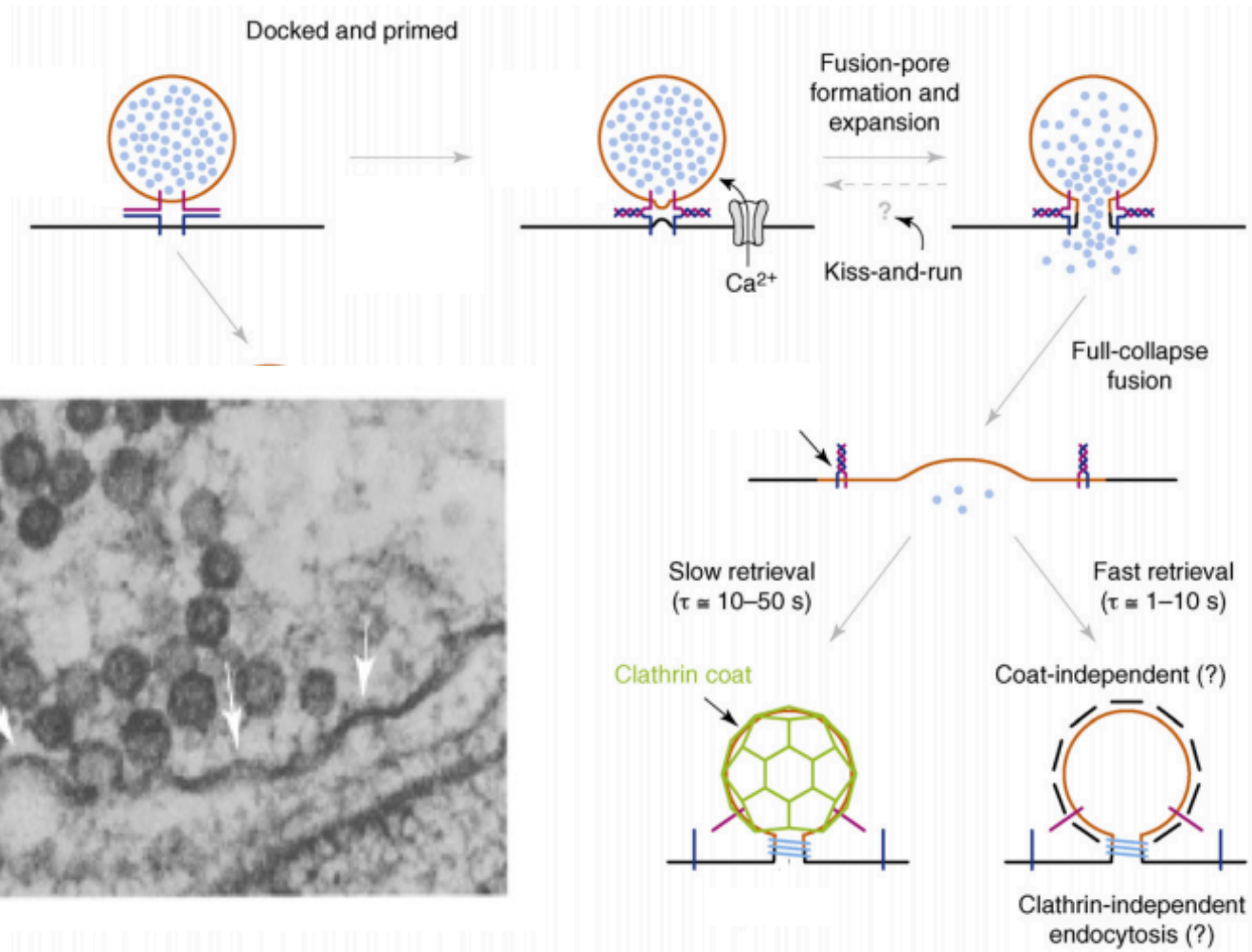
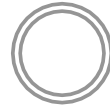
Libération quantique du neurotransmetteur



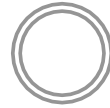
Exocytose des vésicules synaptiques



Exocytose, Endocytose : Fusion complete

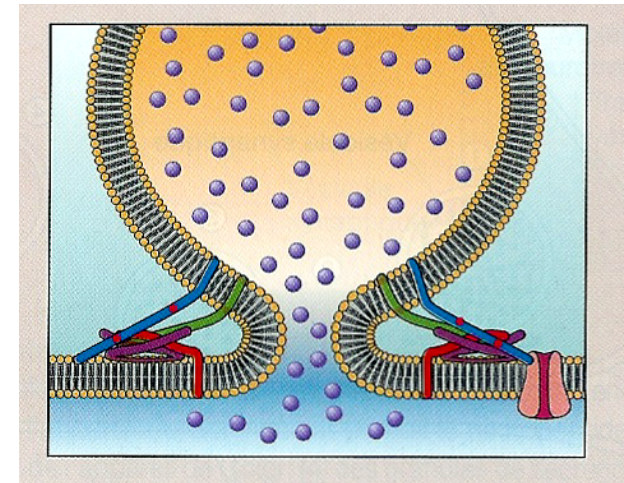
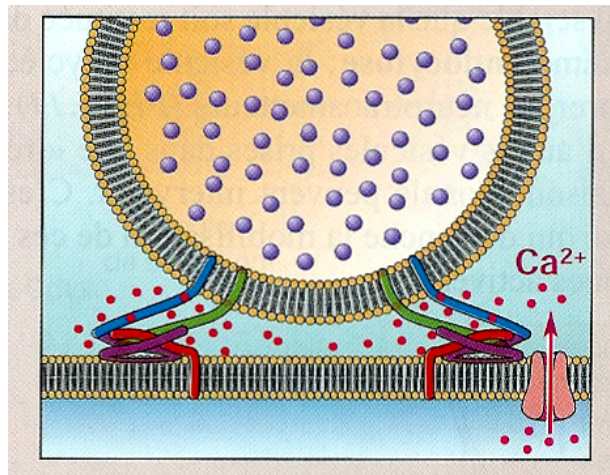
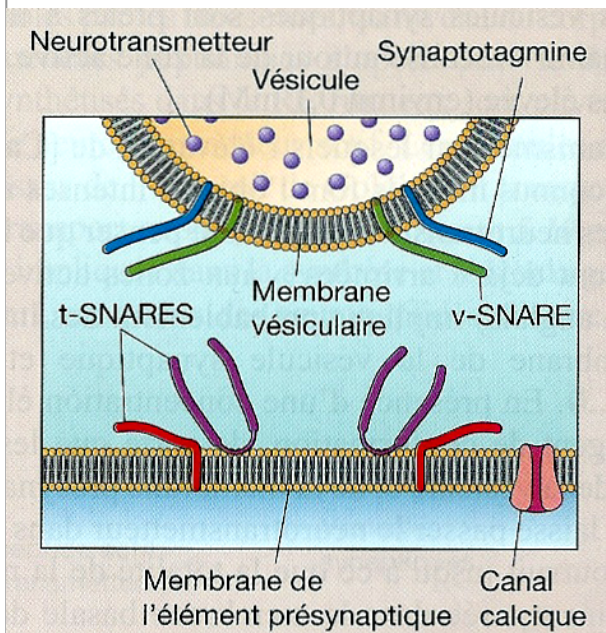


Fusion des vésicules présynaptiques

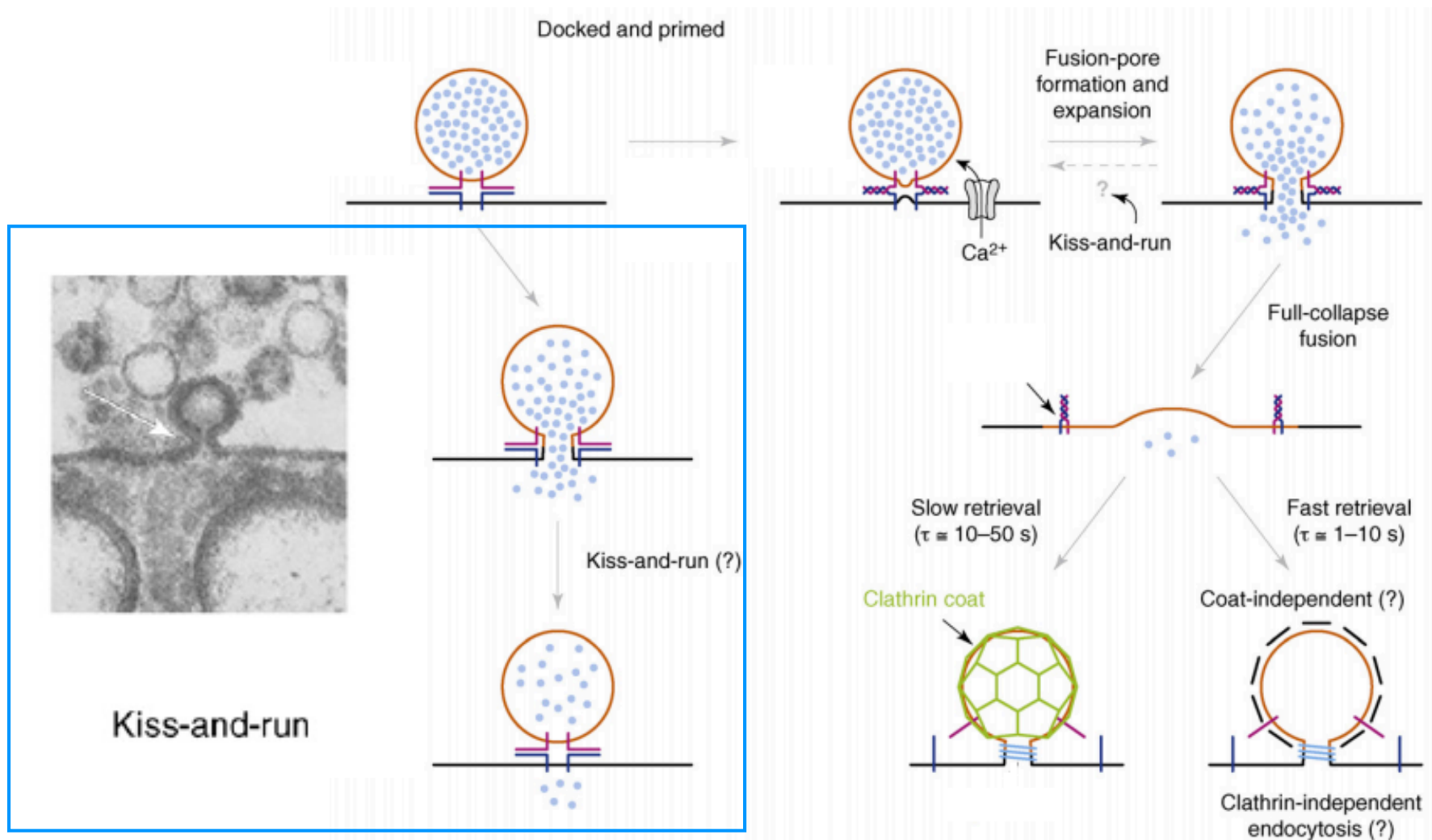
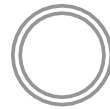


Exemple de mécanisme de fusion des vésicules avec la membrane synaptique :

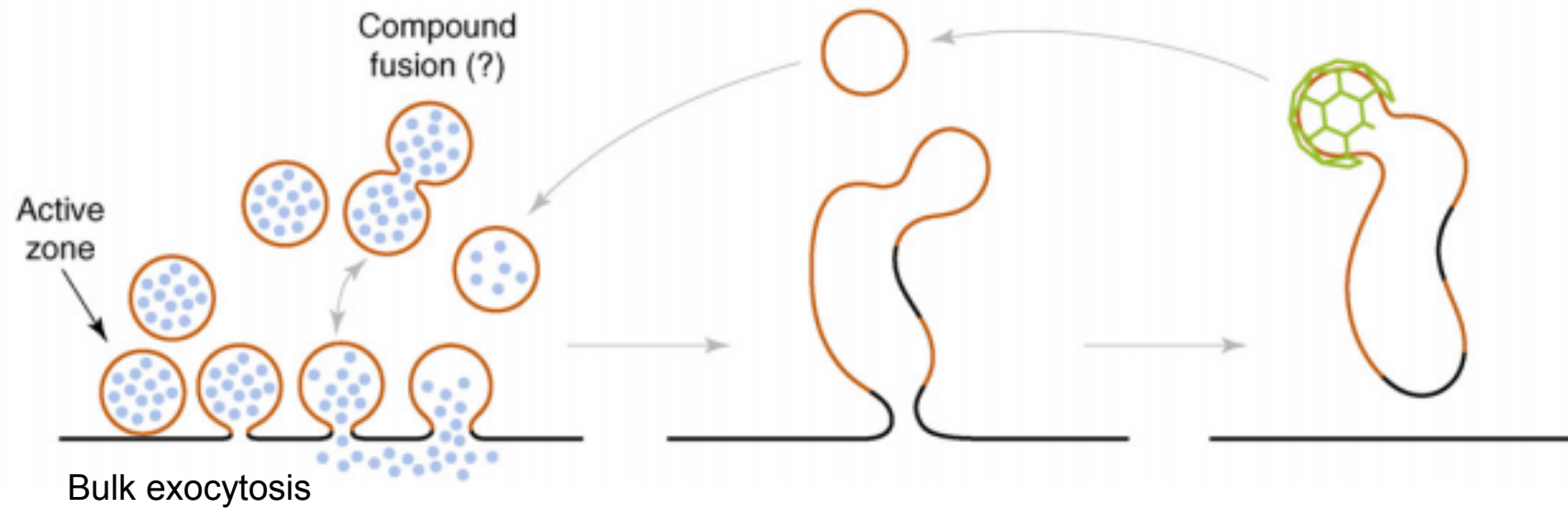
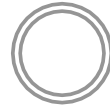
- Complexe SNARE et libération du NT



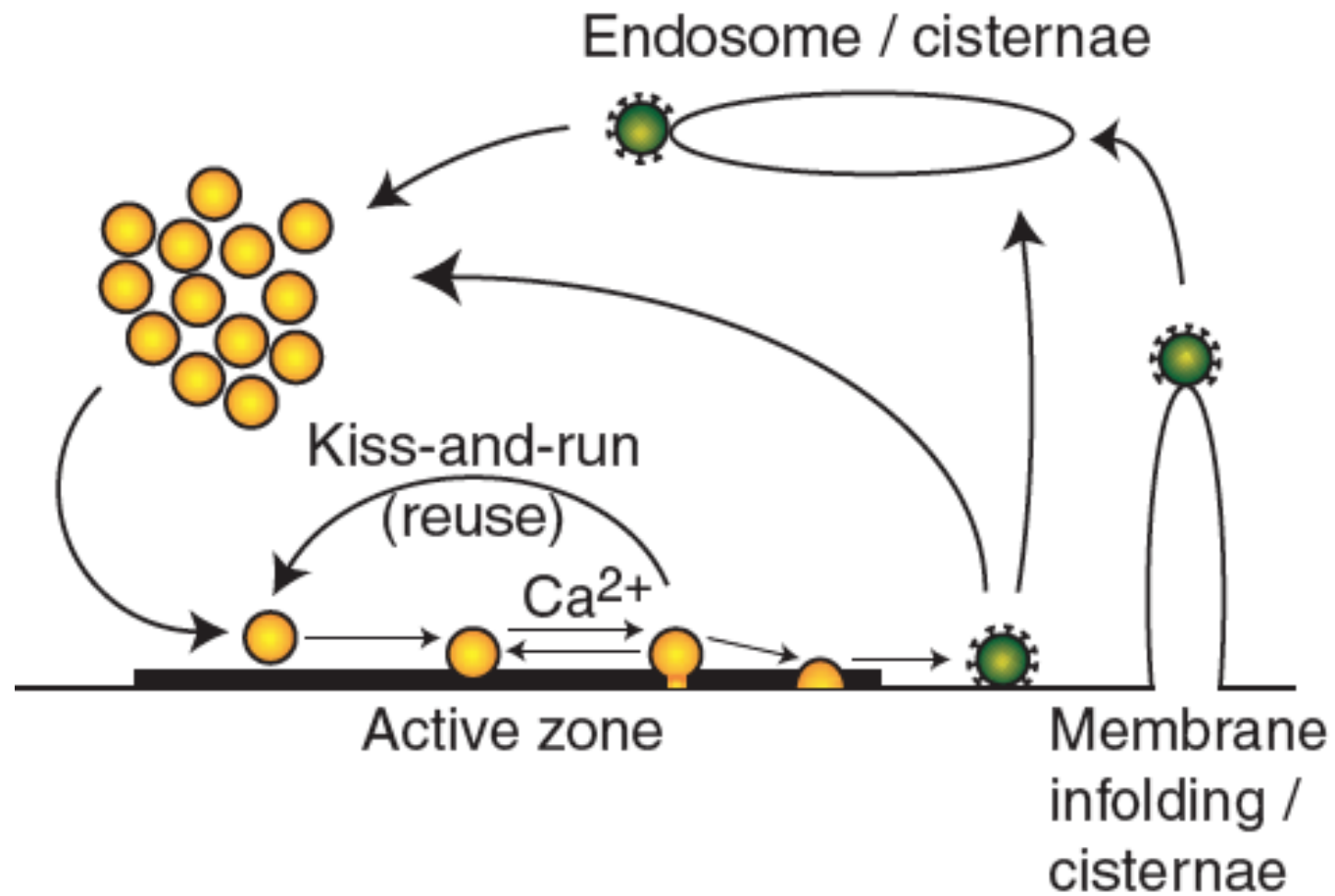
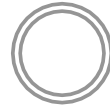
Exocytose, Endocytose : Kiss and Run



Exocytose, Endocytose : Multivesiculaire



Exocytose en Resume



Equilibre exocytose - endocytose



- ❑ Essentiel afin de maintenir l'intégrité synaptique (taille, vésicules produites au soma).
- ❑ Maintien de l'activité synaptique soutenue.
- ❑ Signaux de l'endocytose: Ca^{2+} ? SNAREs?
- ❑ Rôle du cytosquelette dans la réorganisation présynaptique au niveau de la zone péri-active.

Importance du stockage vésiculaire



- ❑ Temps de présence du NT dans la fente synaptique + occupation des récepteurs
- ❑ Stockage des NT dans des vésicules
 - Protection
 - Quantité élevée
 - Régulation
- ❑ Taille 'calibrée' des vésicules:
 - quantum libéré
 - tension superficielle des bicouches lipidiques proportionnelles au rayon vésiculaire
 - recyclage plus rapide

Cycle d'un neurotransmetteur



Neurotransmetteurs (NT)

- Les enzymes pour la synthèse et le packaging des NT sont elles mêmes synthétisées dans le corps cellulaire,
- Relarguées par l'appareil de Golgi,
- Amenées dans l'élément présynaptique par un transport axonal lent.
- Les NT sont synthétisés dans le bouton présynaptique à partir de substrats 'locaux'
- Et chargés dans les vésicules
- Recyclées à partir des membranes présynaptiques

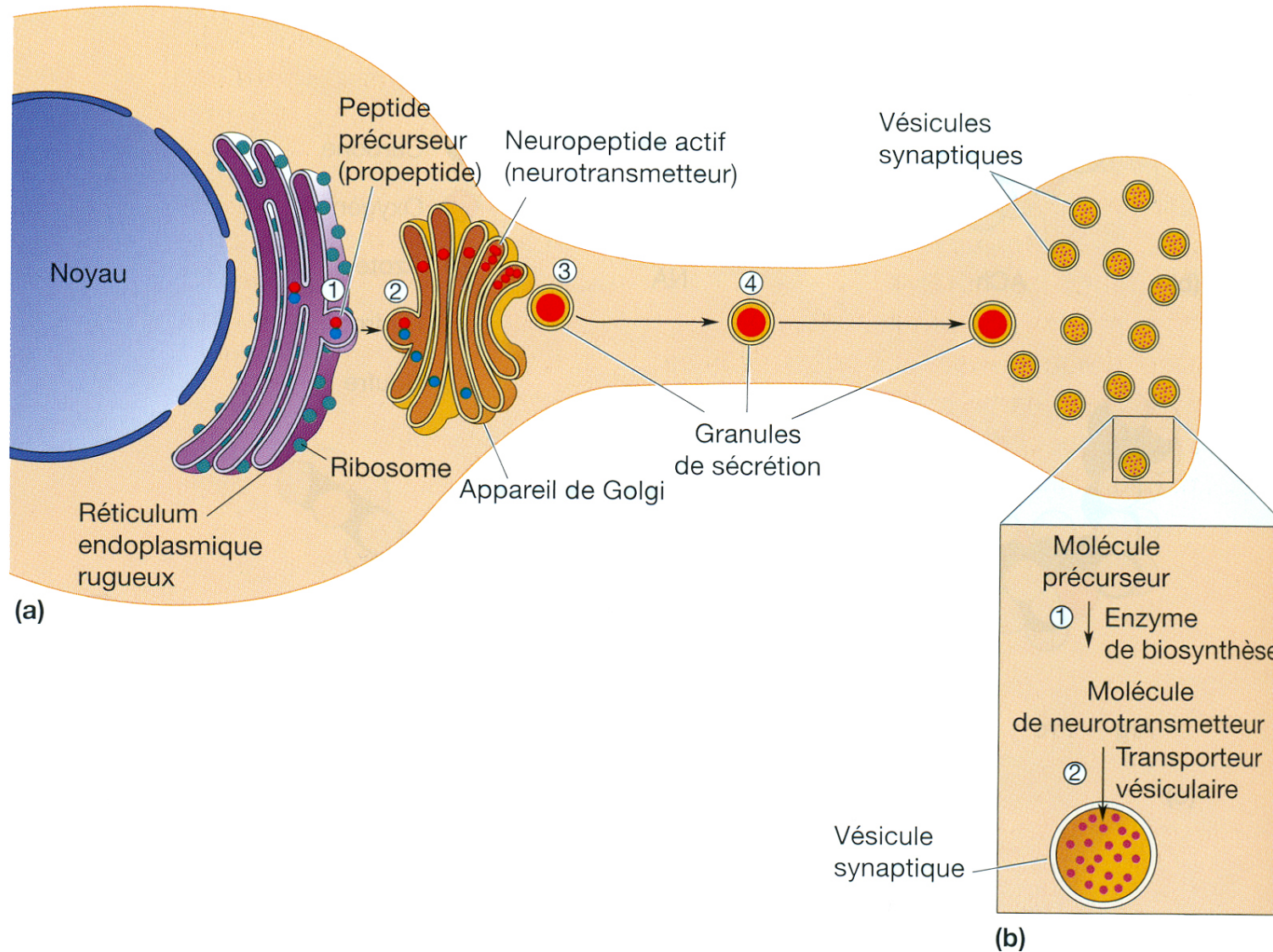
Les NT sont stockés dans de petites vésicules
(40nm)

Neuropeptides (NP)

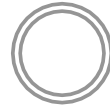
- Les précurseurs des NP ou prohormones sont synthétisés dans le corps cellulaire,
- Et stockés dans des vésicules par le golgi,
- Qui sont amenées dans l'élément présynaptique par un transport rapide le long des microtubules
- Les précurseurs sont modifiés avant d'arriver dans l'élément présynaptique
- Après exocytose, les membranes des vésicules large sont recyclées au niveau du corps cellulaire.

Les NP sont stockés dans de grandes vésicules à
contenu dense (80-100nm)

Biosynthèse des Neurotransmetteurs



Les différents types de neurotransmetteurs



Acides aminés

Acide γ -aminobutyrique (GABA)

Glutamate (Glu)

Glycine (Gly)

Amines

Acétylcholine (ACh)

Dopamine (DA)

Adrénaline

Histamine

Noradrénaline (NA)

Sérotonine (5-HT)

Peptides

Cholécystokinine (CCK)

Dynorphine

Enképhalines (Enk)

N-acétylaspartyl-glutamate (NAAG)

Neuropeptide Y

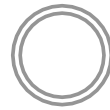
Somatostatine

Substance P

Hormone thyroïdienne

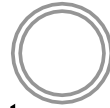
Polypeptide intestinal vasoactif (VIP)

Quelques exemples de co-localisation de neurotransmetteurs



NT1	NT 2	Localisation
- GABA	Somastostatine	Cortex, thalamus, hippocampe
- Acétylcholine	Enképhaline	Nerfs cochléaires
- Dopamine	CCK Enképhalines	ATV Ganglions de la base
- Sérotonine	Substance P	Raphé
- Noradrénaline	Enképhaline	Locus Coeruleus
- Glutamate	Substance P	Terminaisons des afférences primaires
- Glutamate	Ach	Striatum

Neurotransmetteurs et Neuromodulateurs



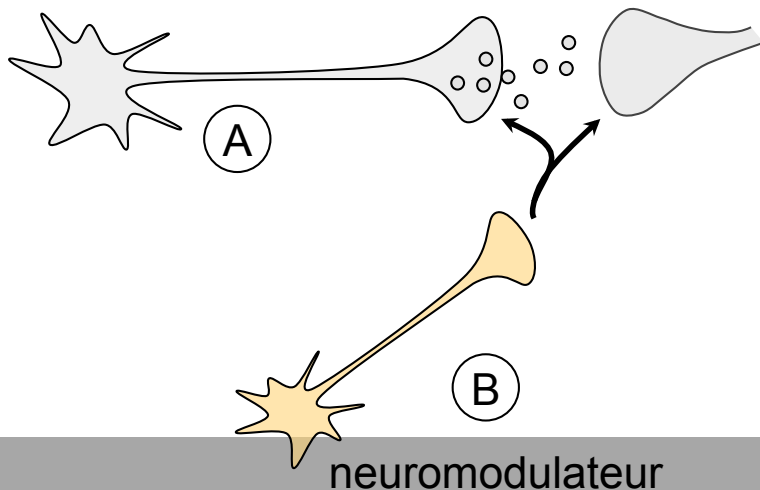
Le Neurotransmetteur / Neuromédiateur

- Présence dans l'élément présynaptique
- Biosynthèse et stockage intraneuronale
- Relargage en réponse au potentiel d'action et en quantité suffisante
- Inactivation par recapture ou dégradation enzymatique
- Fixation sur des récepteurs post-synaptiques spécifiques

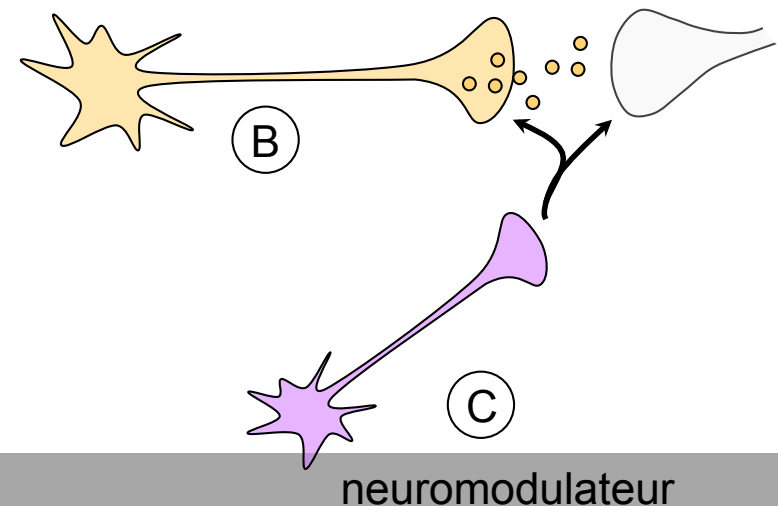
Le Neuromodulateur / Neurorégulateur

- Substance modifiant l'activité d'un neurotransmetteur

neuromédiateur

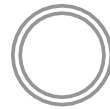


neuromédiateur

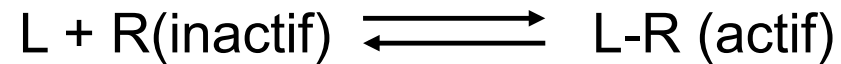
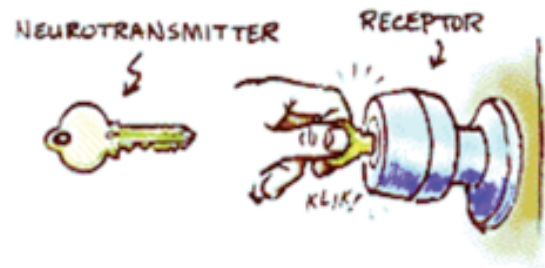


neuromodulateur

Neurotransmetteurs et Récepteurs



Modèle clef-serrure



(La plupart) interactions NT / Récepteur

- Liaison faible (ionique, 'H', van der waals, hydrophobe)
- Réversible

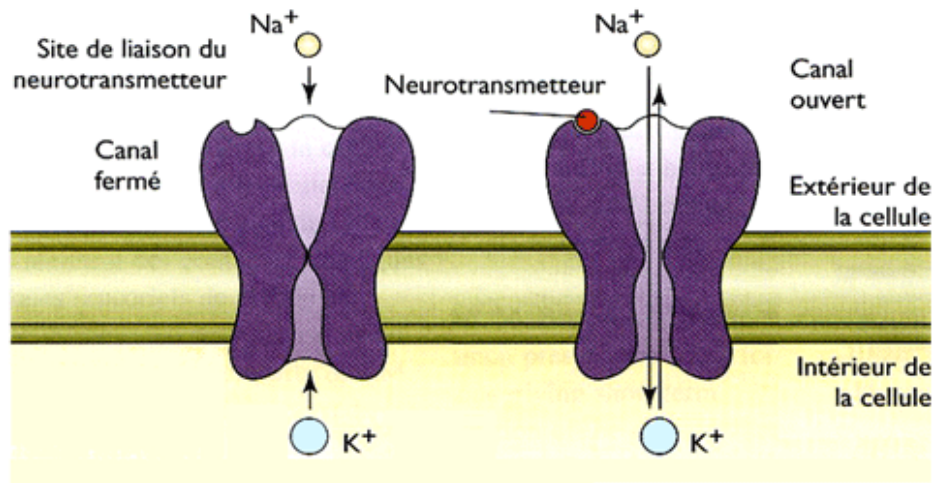
(Plus rarement) interactions NT / Récepteur

- Liaison forte (covalente)
- Irréversible

.....toxicité

Récepteurs Ionotropiques et Métabotropiques

Ionotropiques

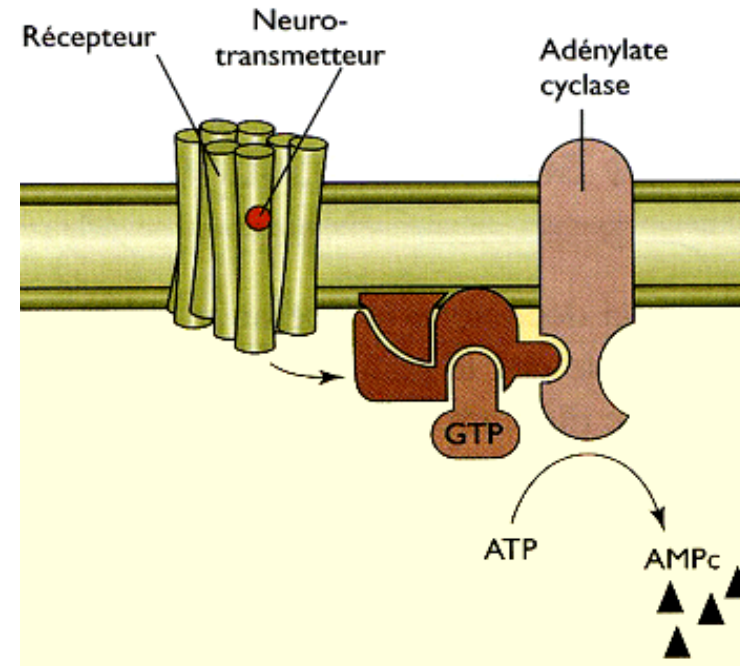


Rapide (msec)

Perméabilité ionique
Changement du potentiel membranaire

Complexes macromoléculaires

Métabotropiques

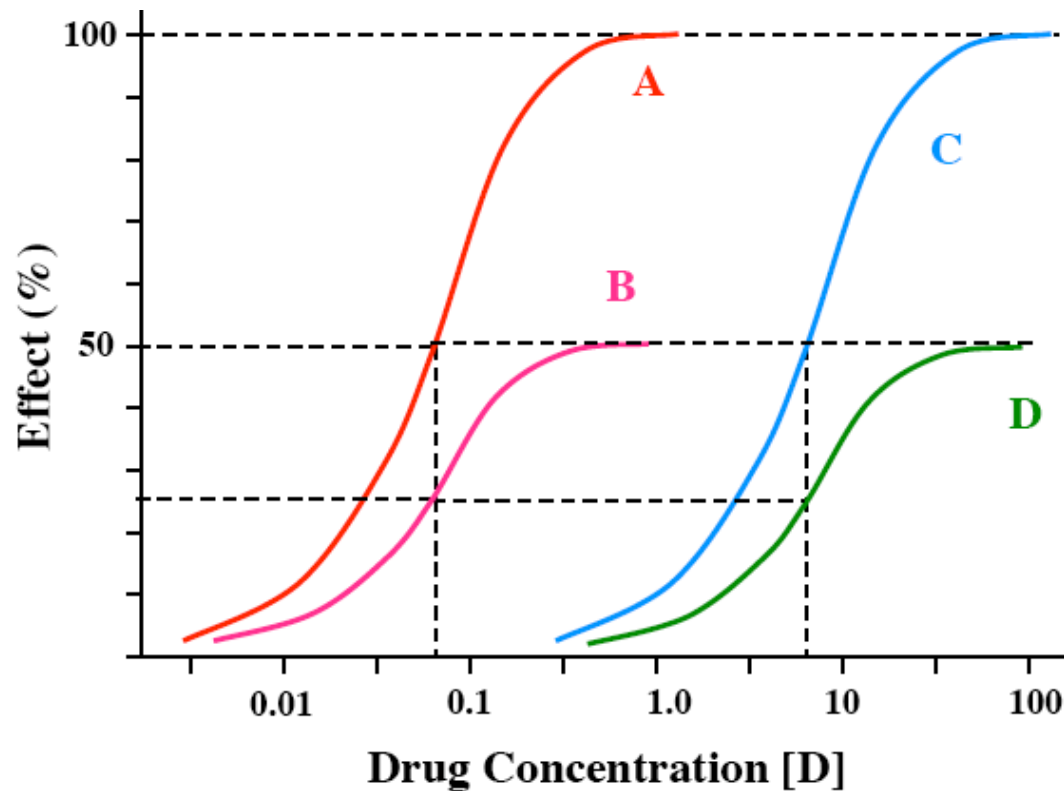
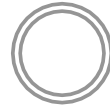


Lente (sec)

Messenger secondaire
(Nucléotide cyclique, DAG...)

7 domaines transmembranaires

Agonistes complets et partiels...



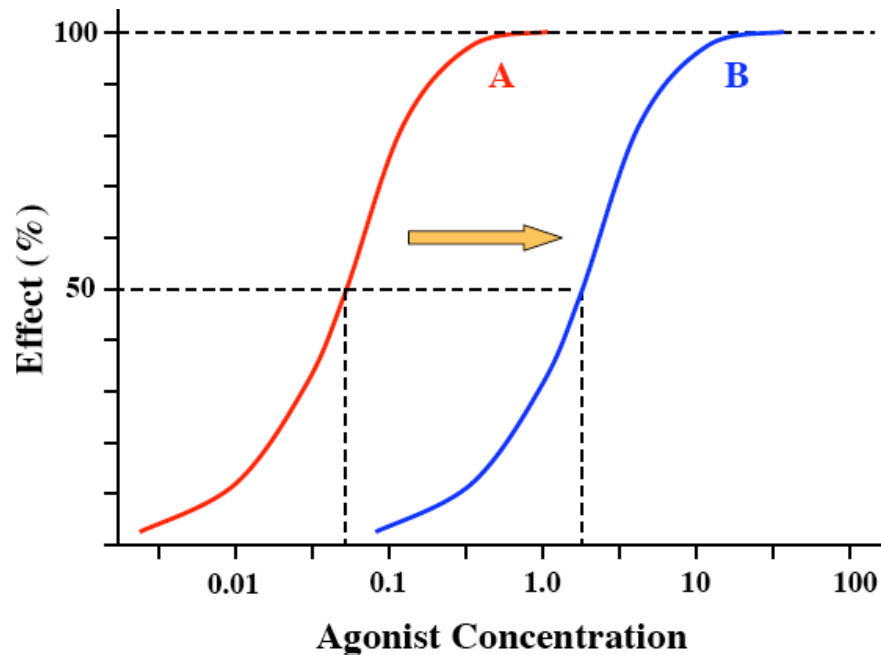
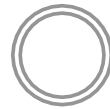
A Agoniste complet
Efficacité max.
Puissance max.

B Agoniste partiel
Efficacité dim.
Puissance max.

C Agoniste Complet
Efficacité max.
Puissance dim.

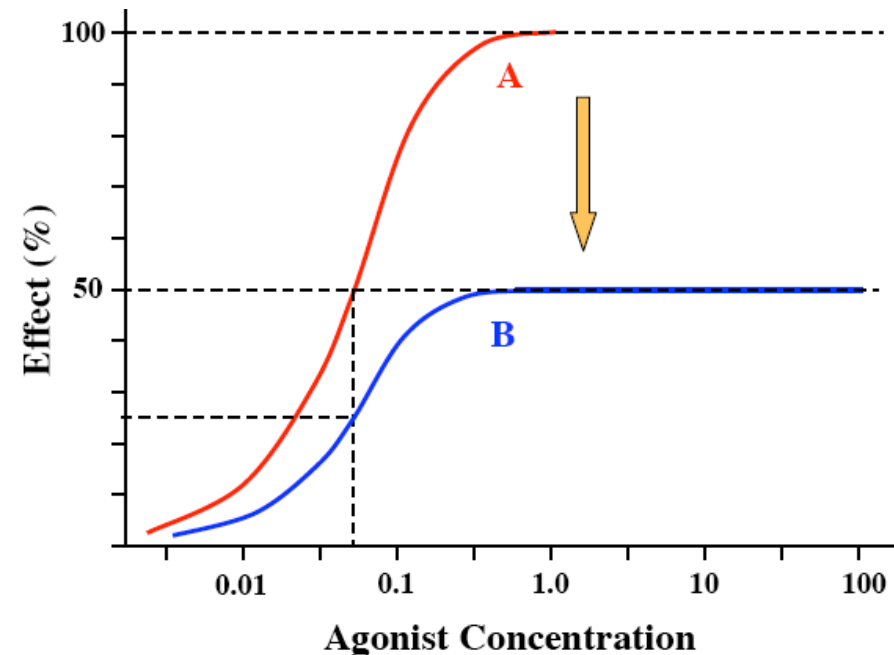
D Agoniste partiel
Efficacité dim.
Puissance dim.

Antagonistes compétitif ou non-compétitif



Compétitif

- site identique de fixation
- inhibition réversible
- effet sur la puissance
- utilité clinique

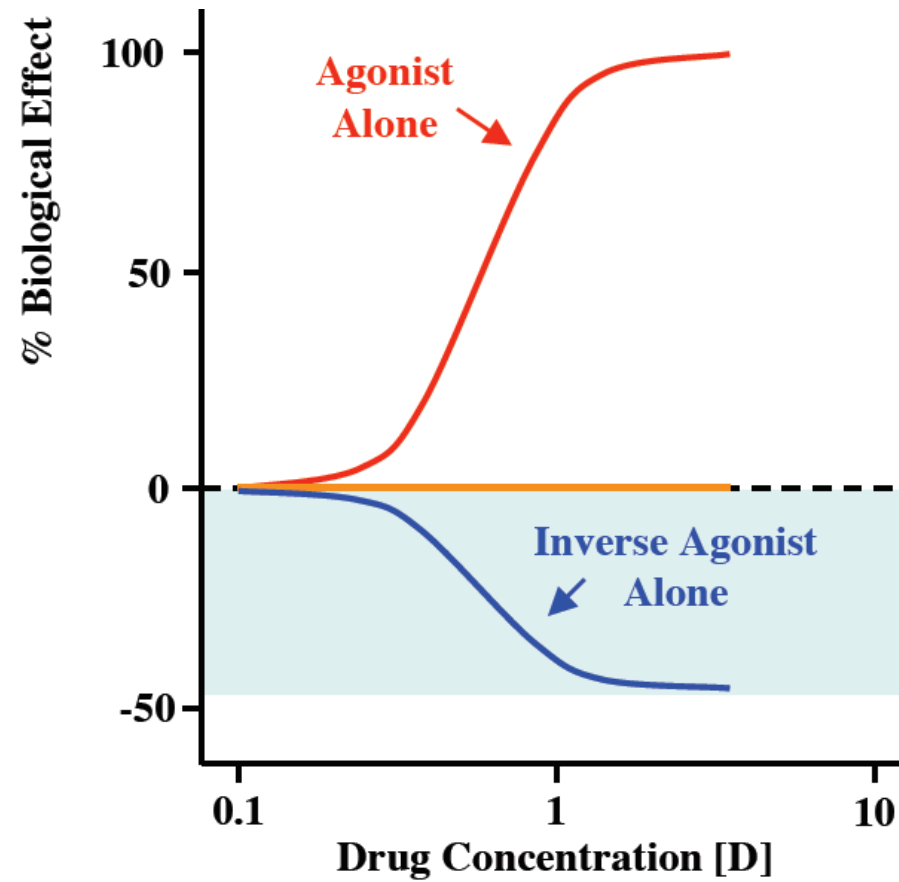
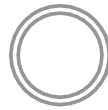


Non-Compétitif

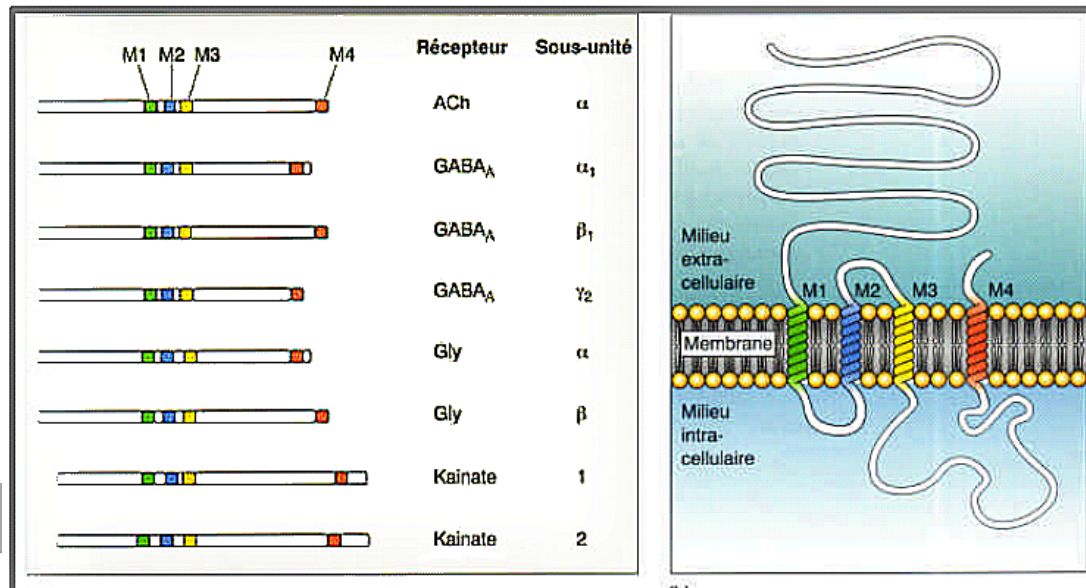
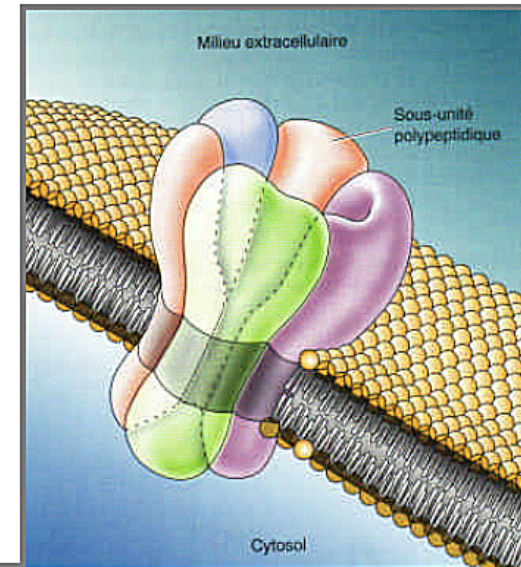
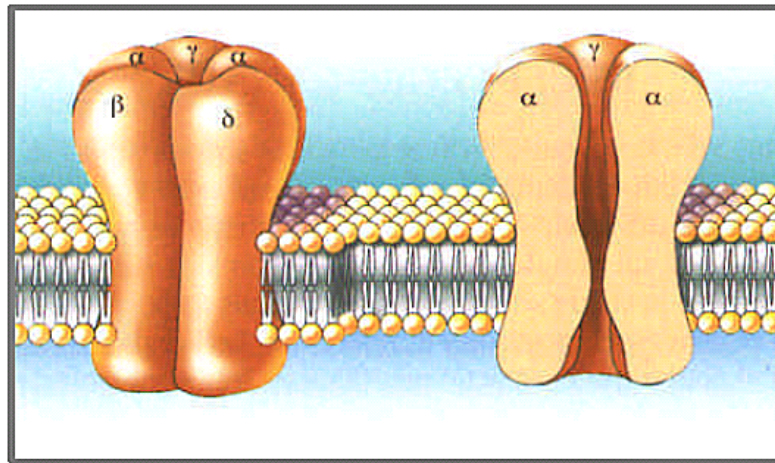
- site distinct de fixation
- inhibition non-surmontable
- effet sur l'efficacité
- utilité clinique limitée

A Agoniste seul **B** Agoniste + antagoniste

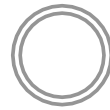
Agoniste inverse



Récepteurs-canaux ligand-dépendants (Ionotropiques)



Récepteurs ionotropiques au glutamate



Neurotransmetteur :

Glutamate

Agoniste :

AMPA

NMDA

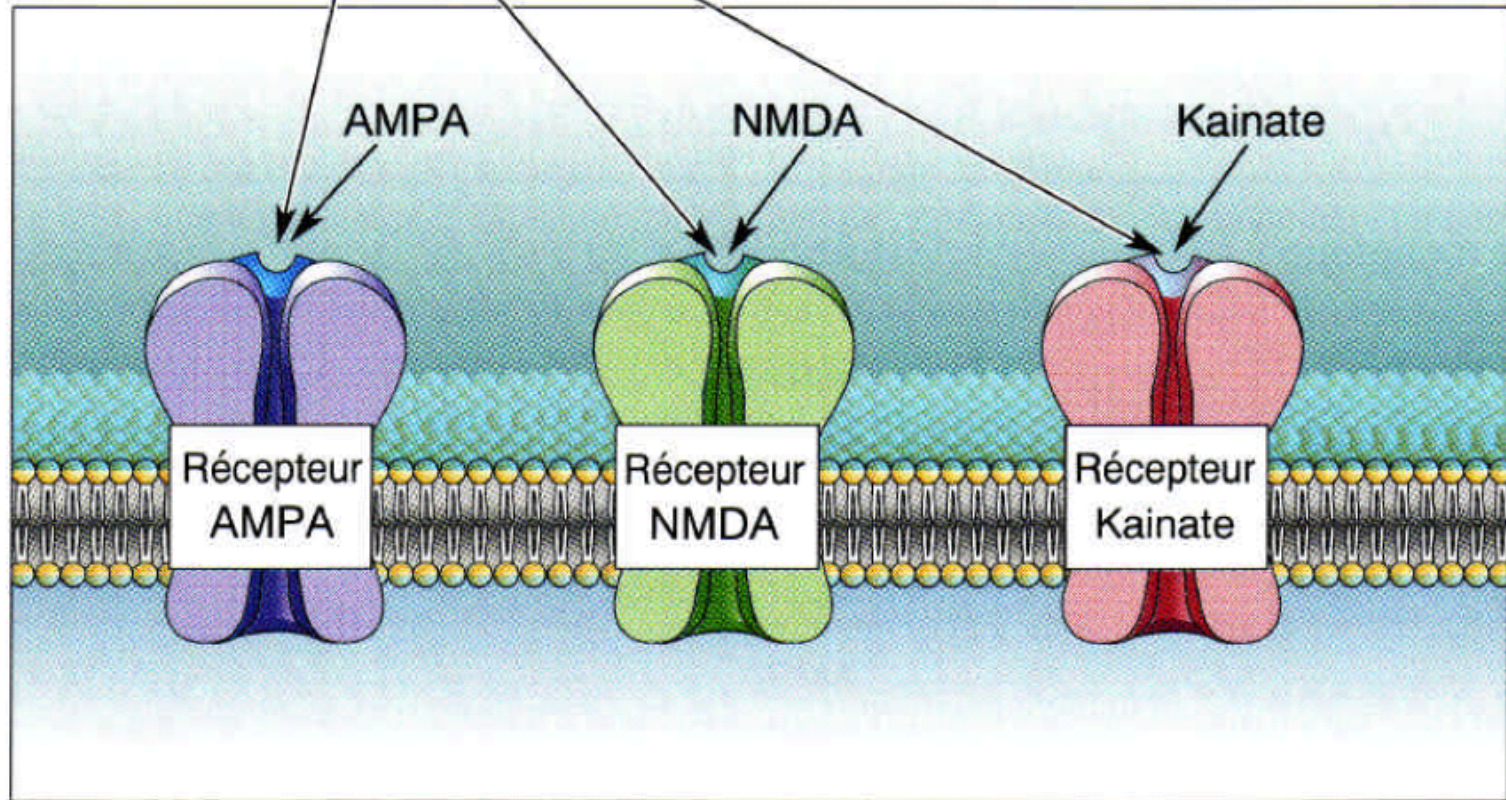
Kainate

Récepteurs :

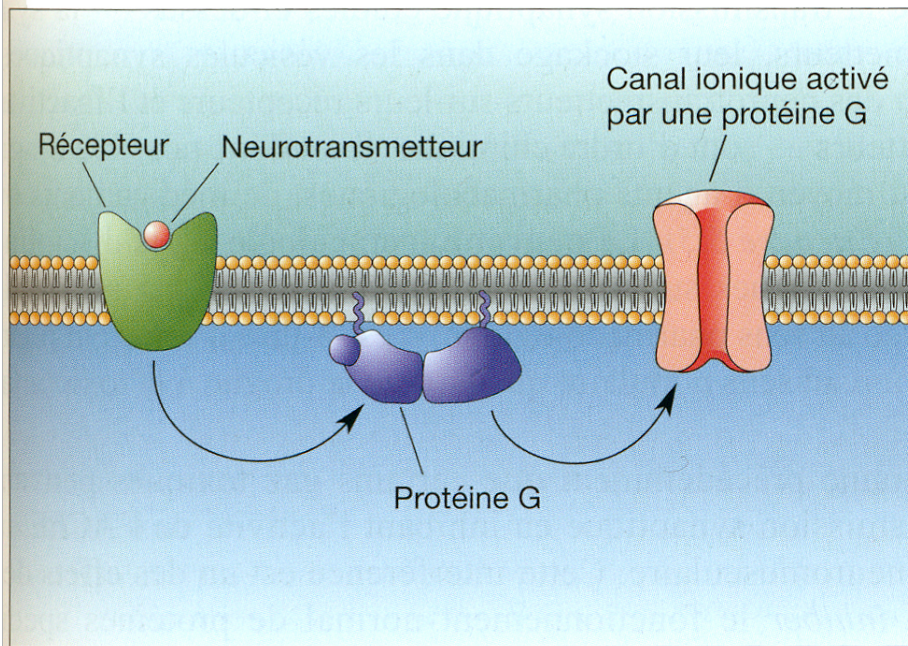
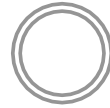
Récepteur
AMPA

Récepteur
NMDA

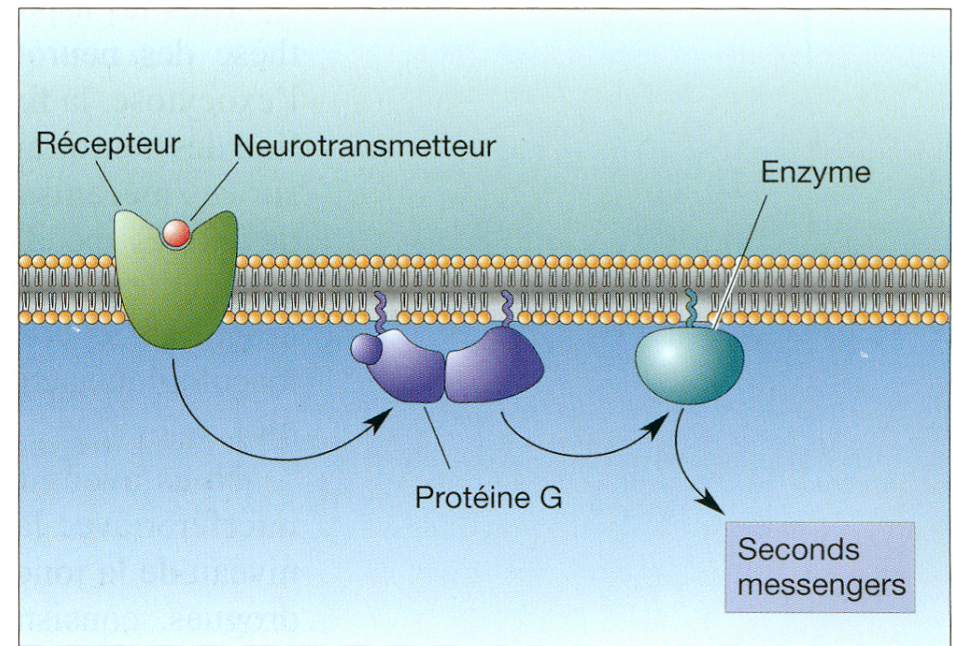
Récepteur
Kainate



Récepteurs Métabotropiques ou RCPG

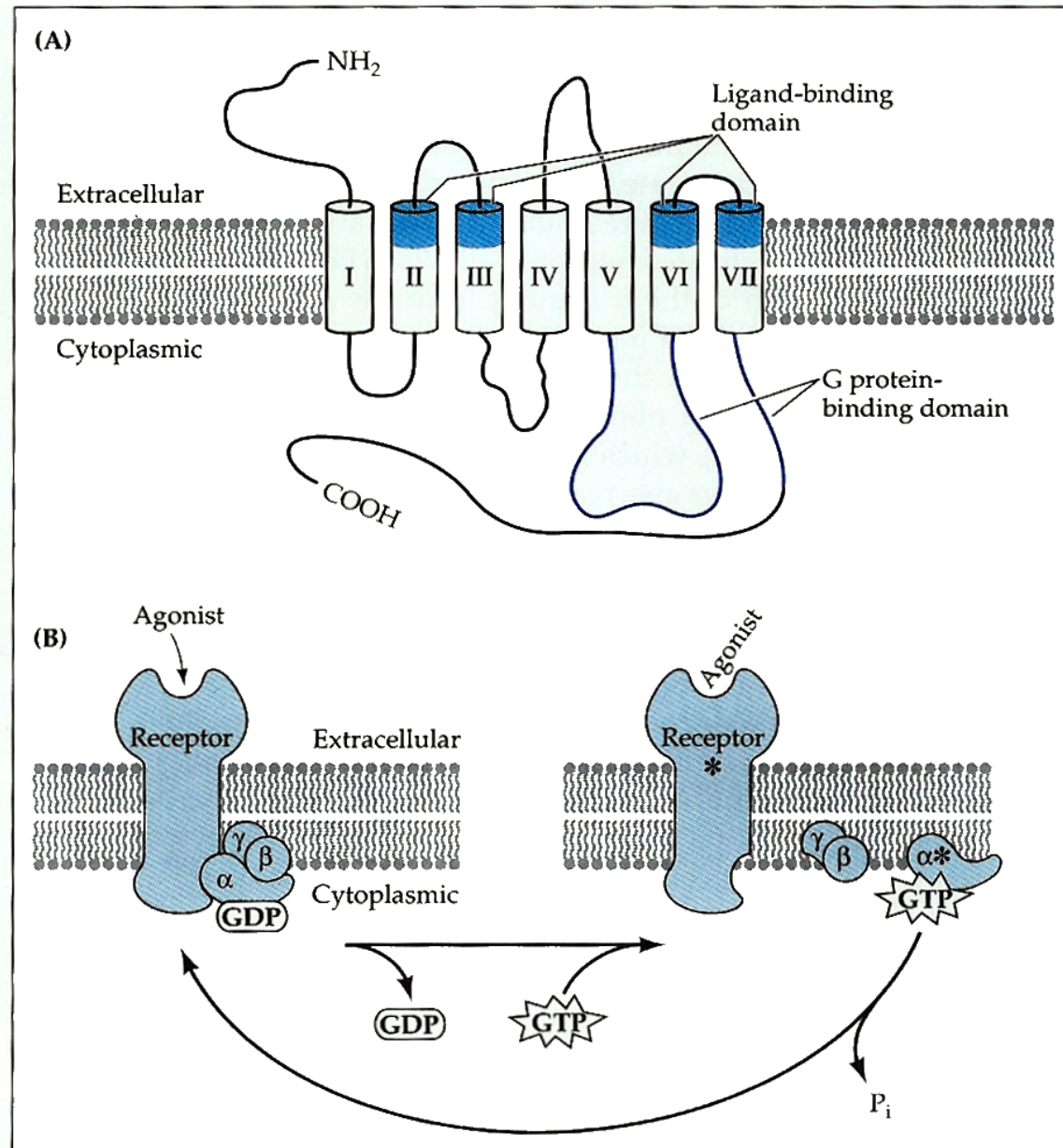


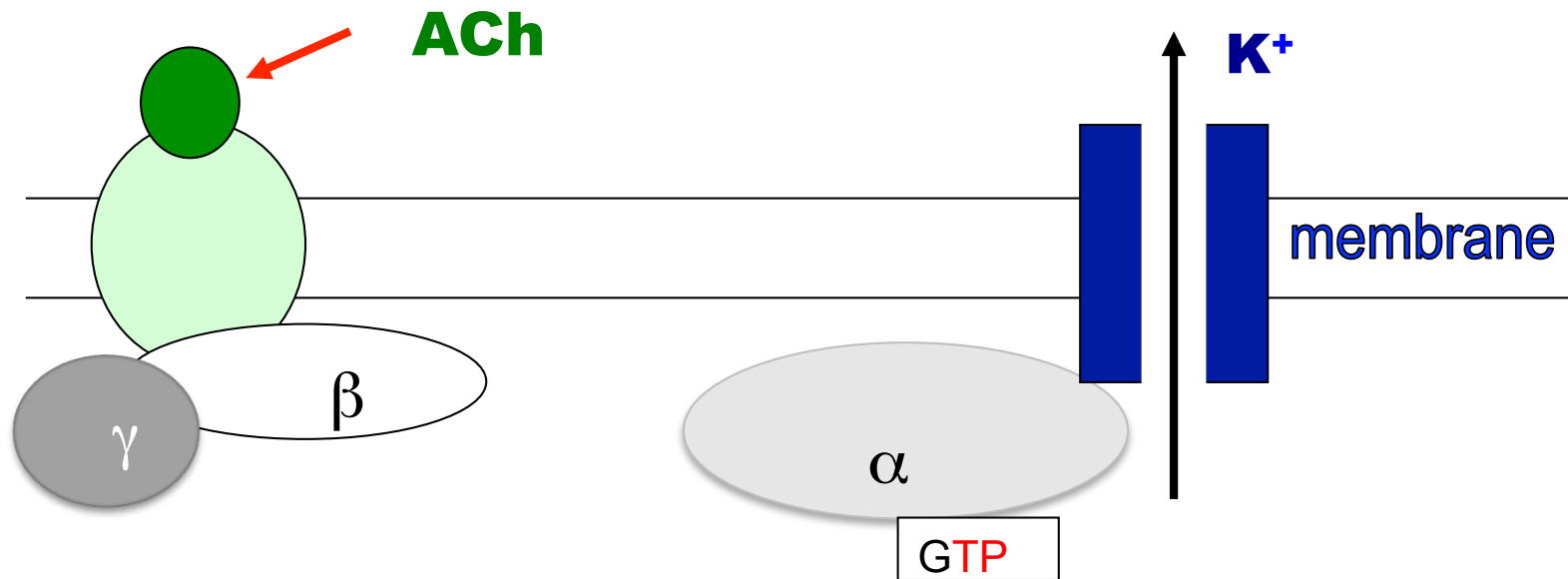
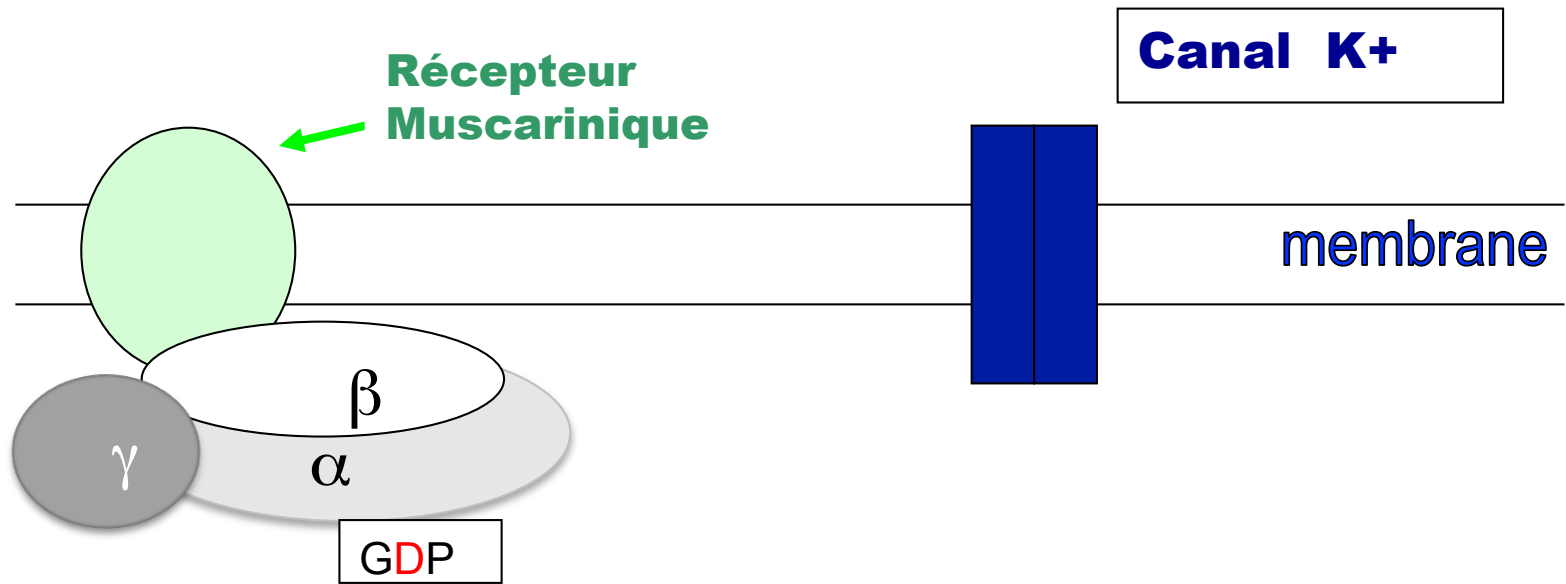
(a)

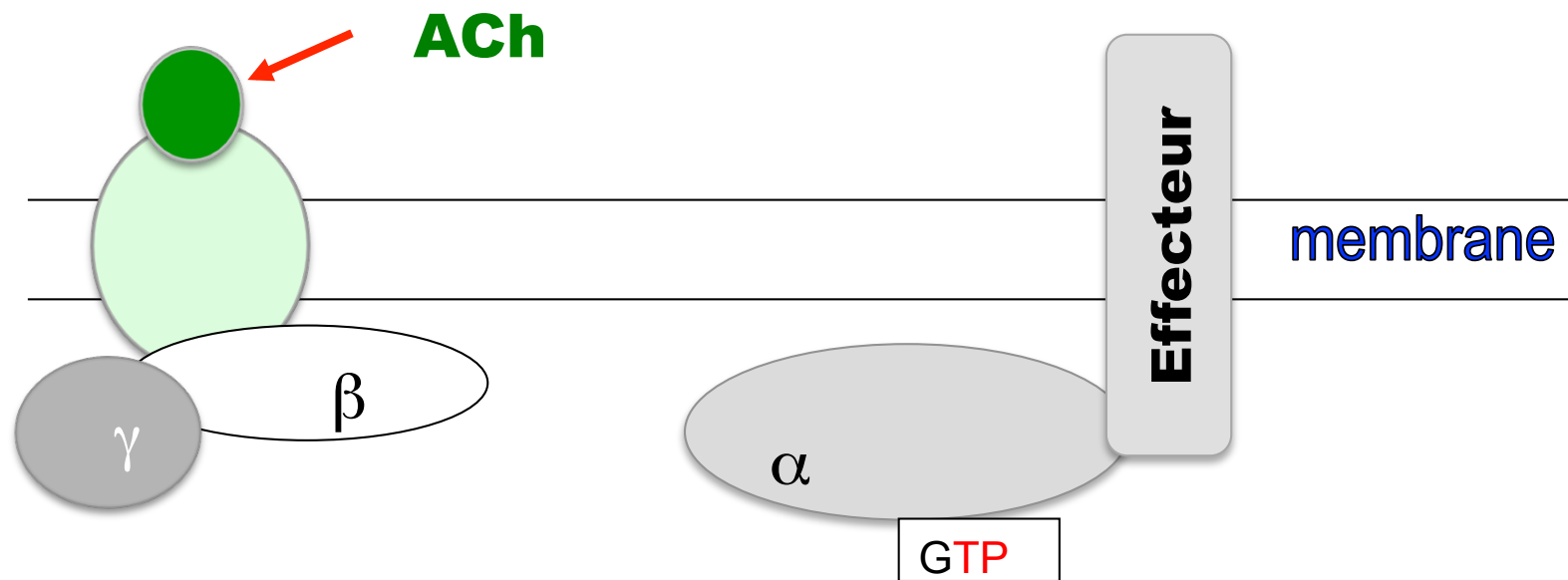
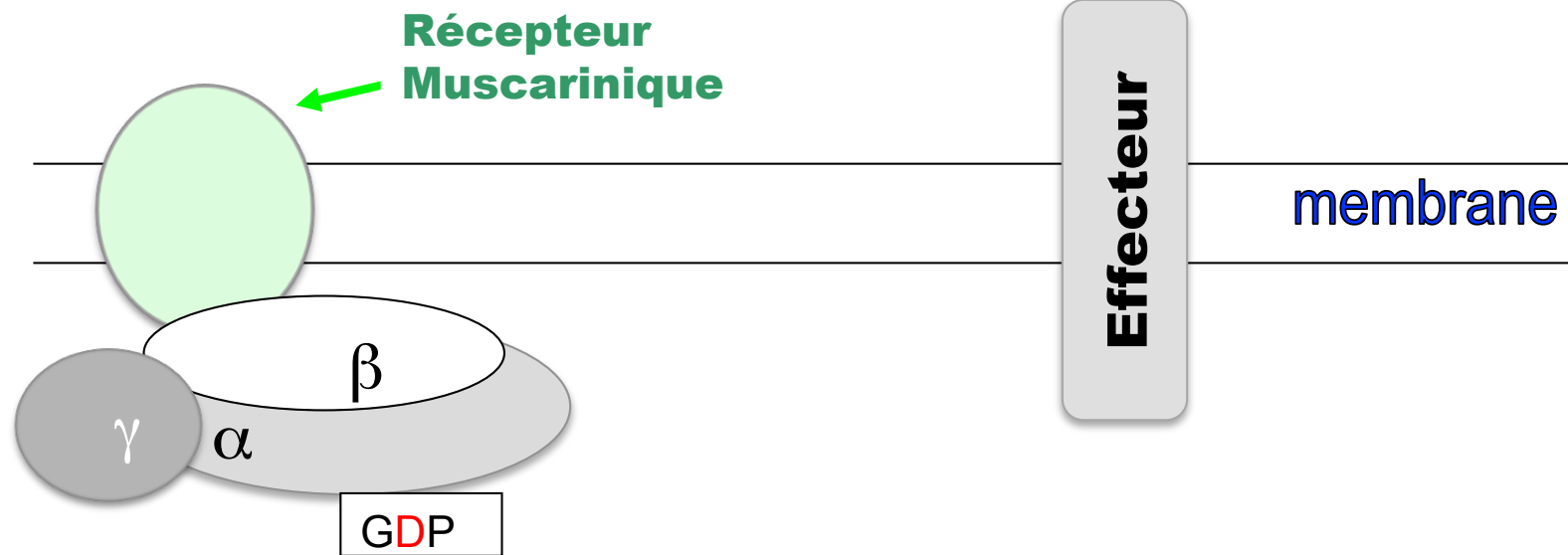


(b)

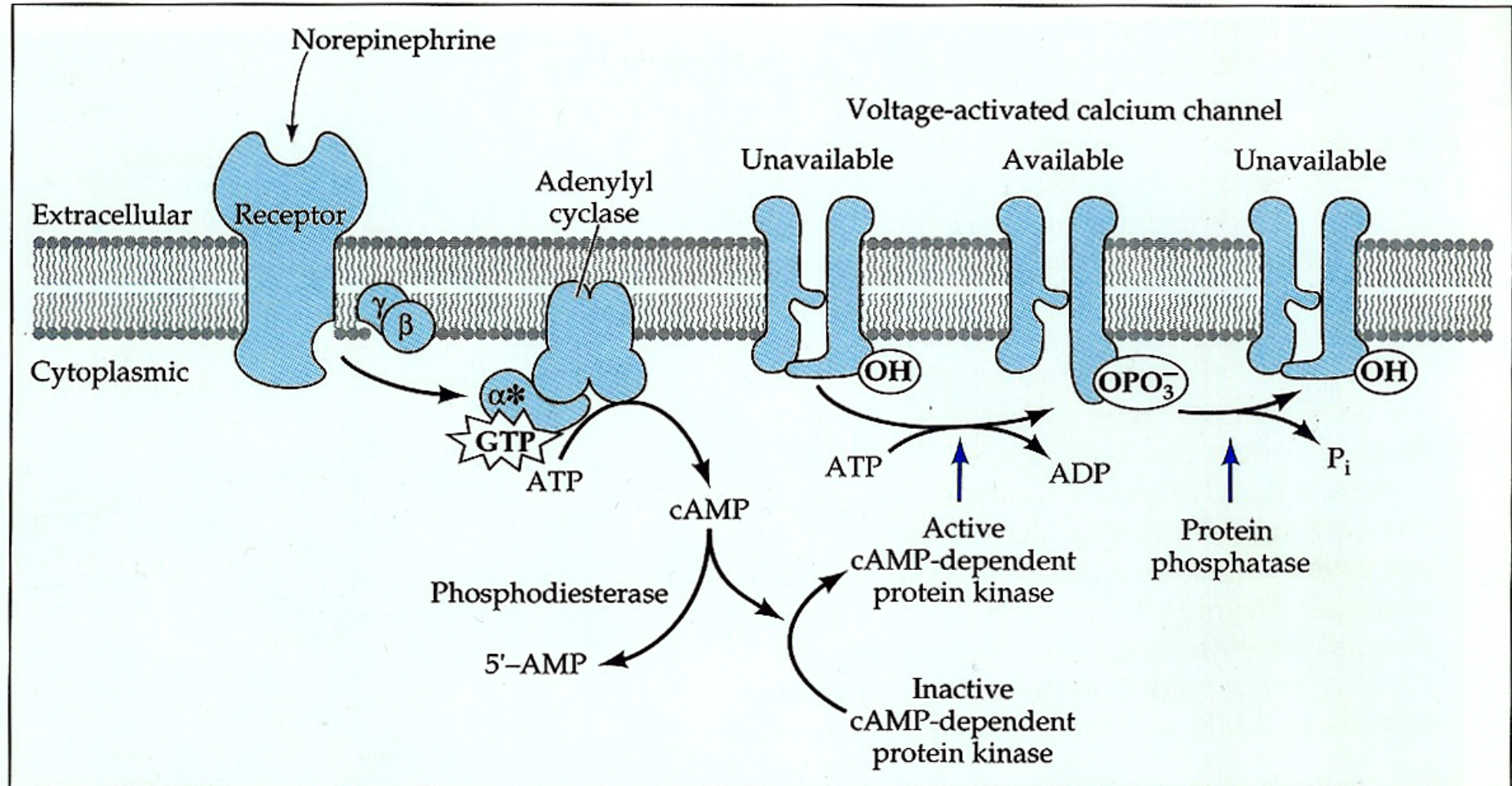
Récepteurs métabotropiques

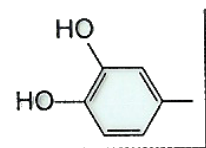




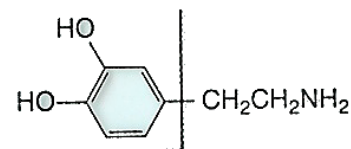


Production d'un second messenger intracellulaire

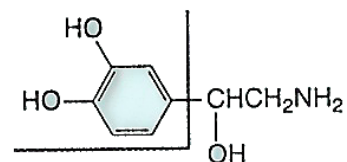




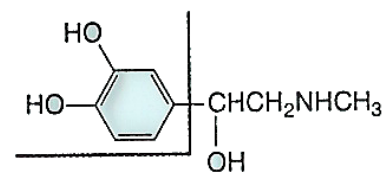
(a) Noyau catéchol



Dopamine (DA)



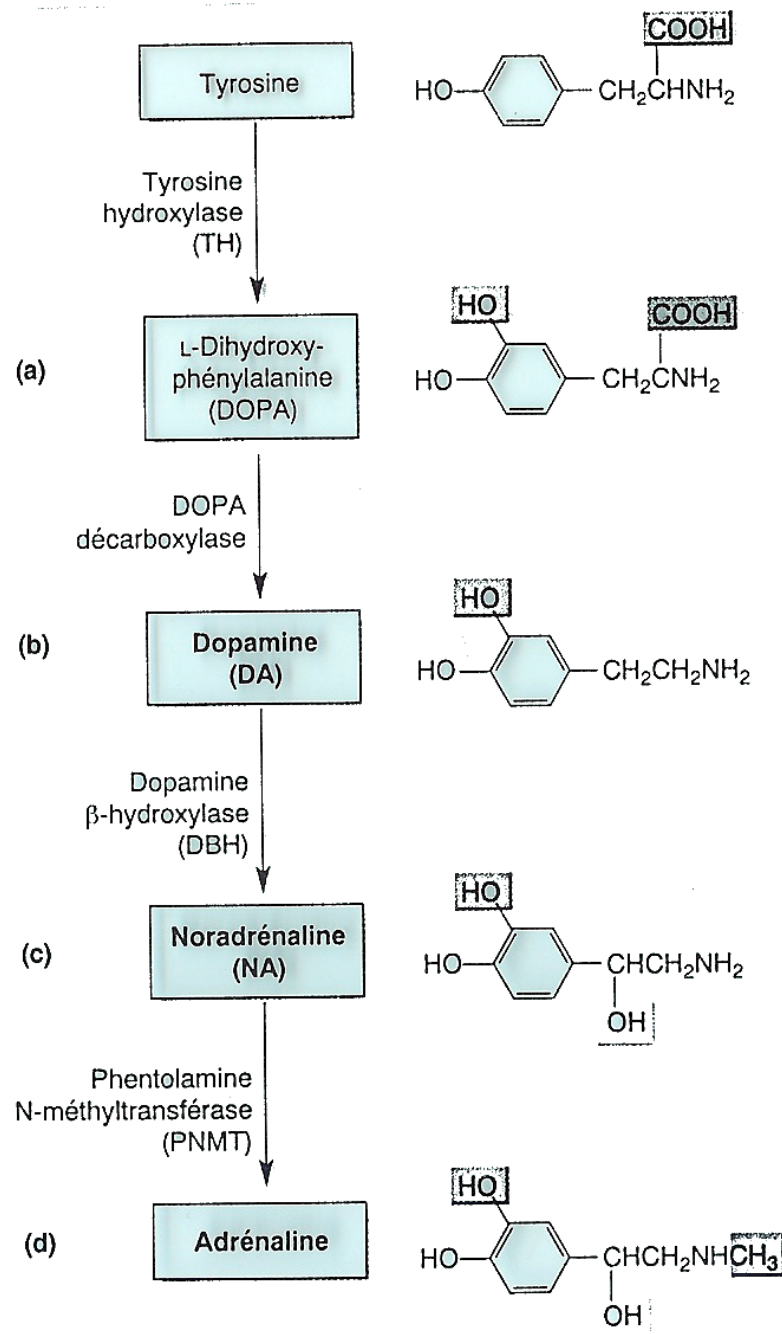
Noradrénaline (NA)



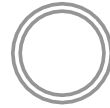
Adrénaline

(b) Catécholamines

(a) Noyau catéchol et (b) catécholamines.



Inactivation du neurotransmetteur

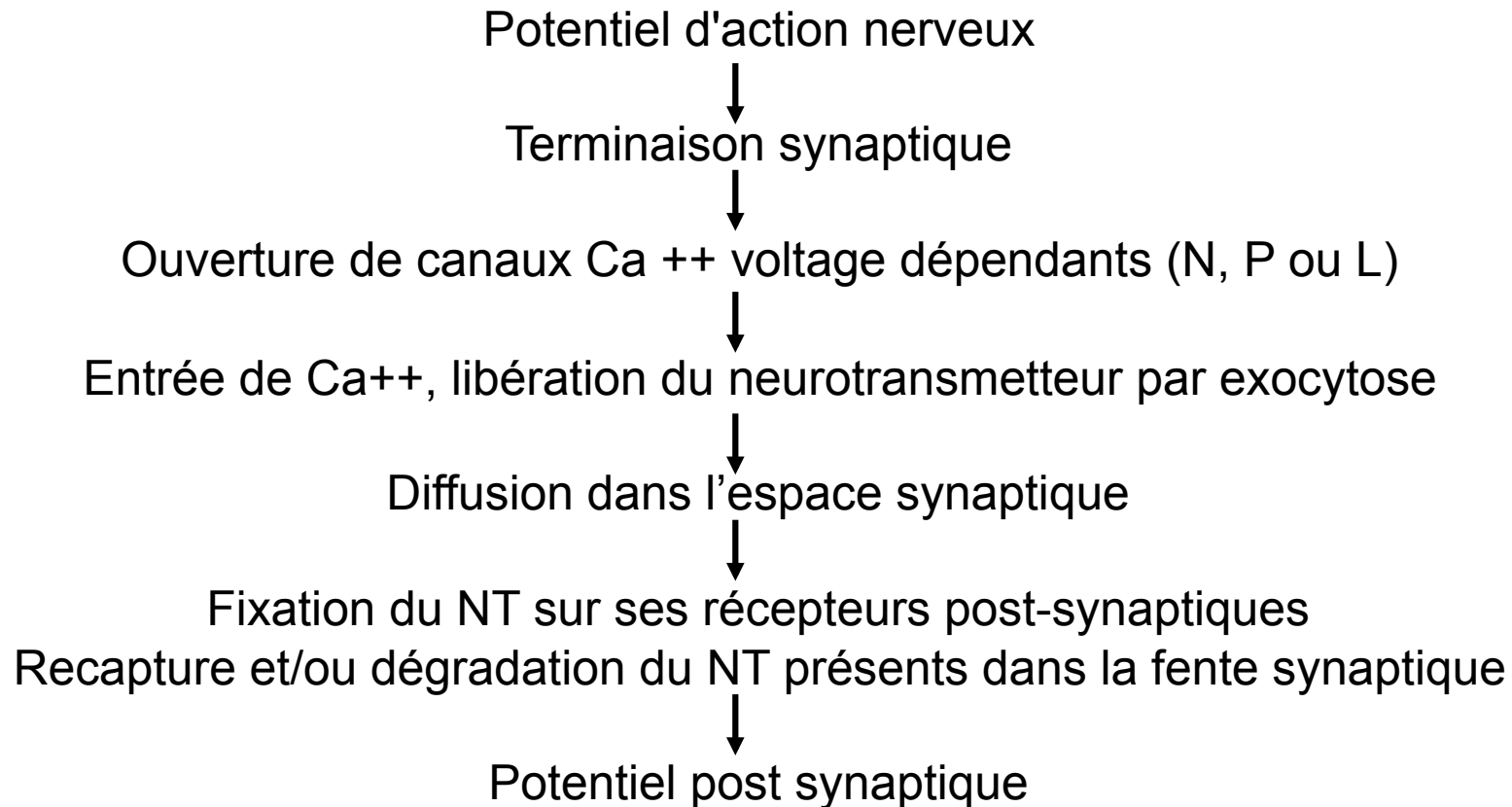
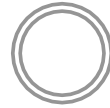


Dégradation enzymatique dans la fente
(Ex: acétylcholinestérase)

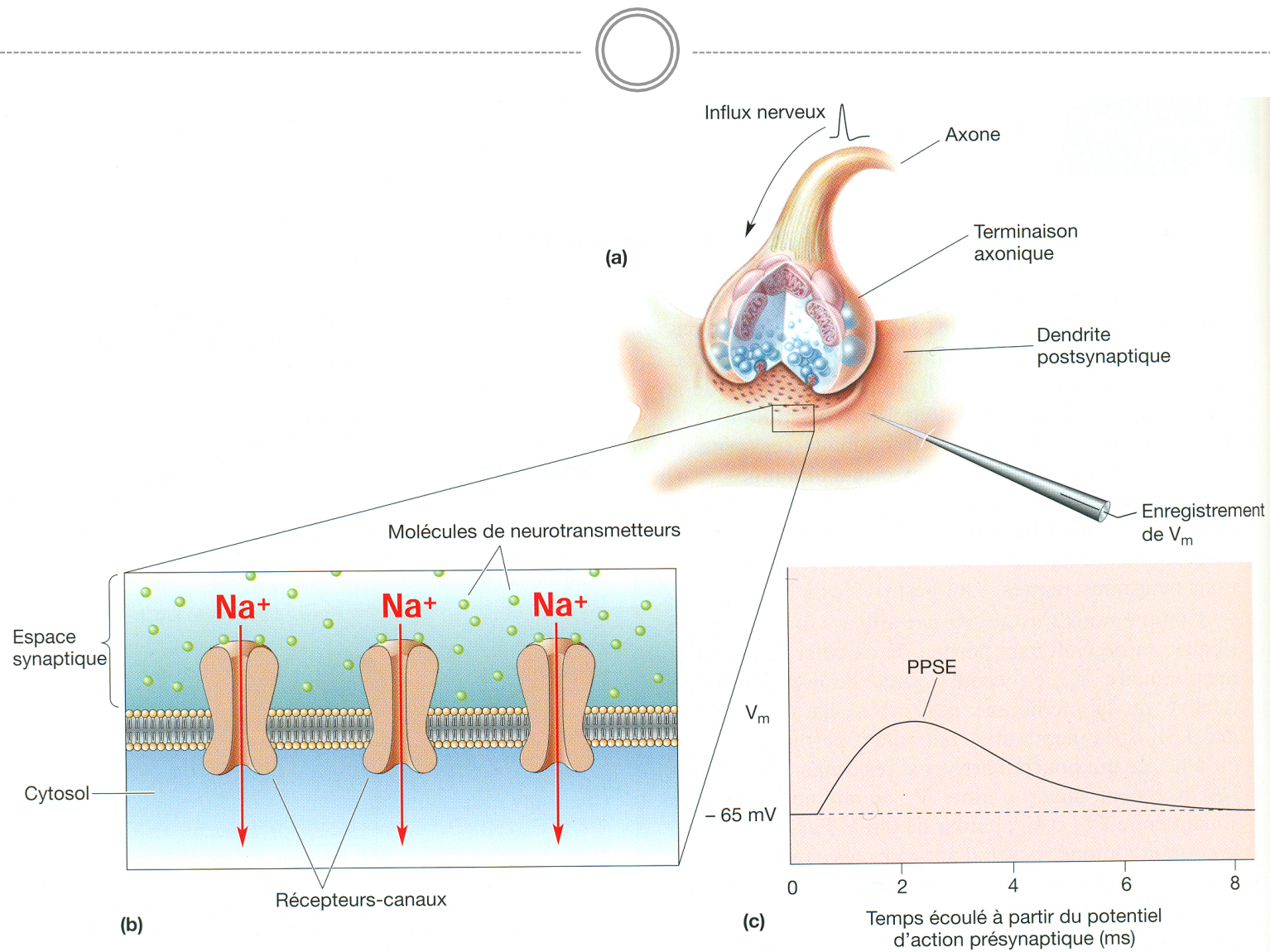
Ou

Recapture du neurotransmetteur (Ex: glutamate),
le plus souvent par les cellules gliales (astrocytes)

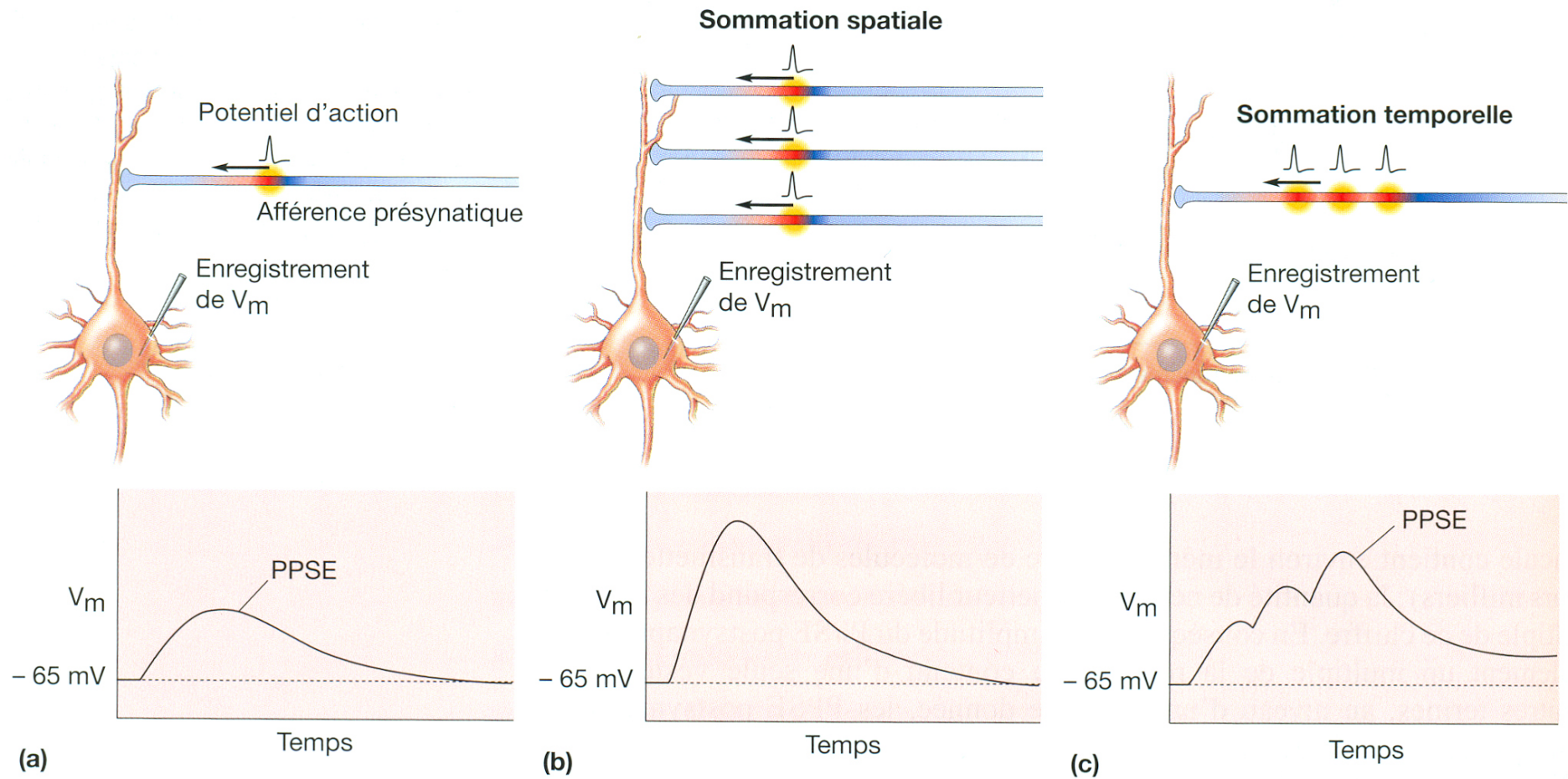
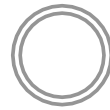
Séquence des événements synaptiques



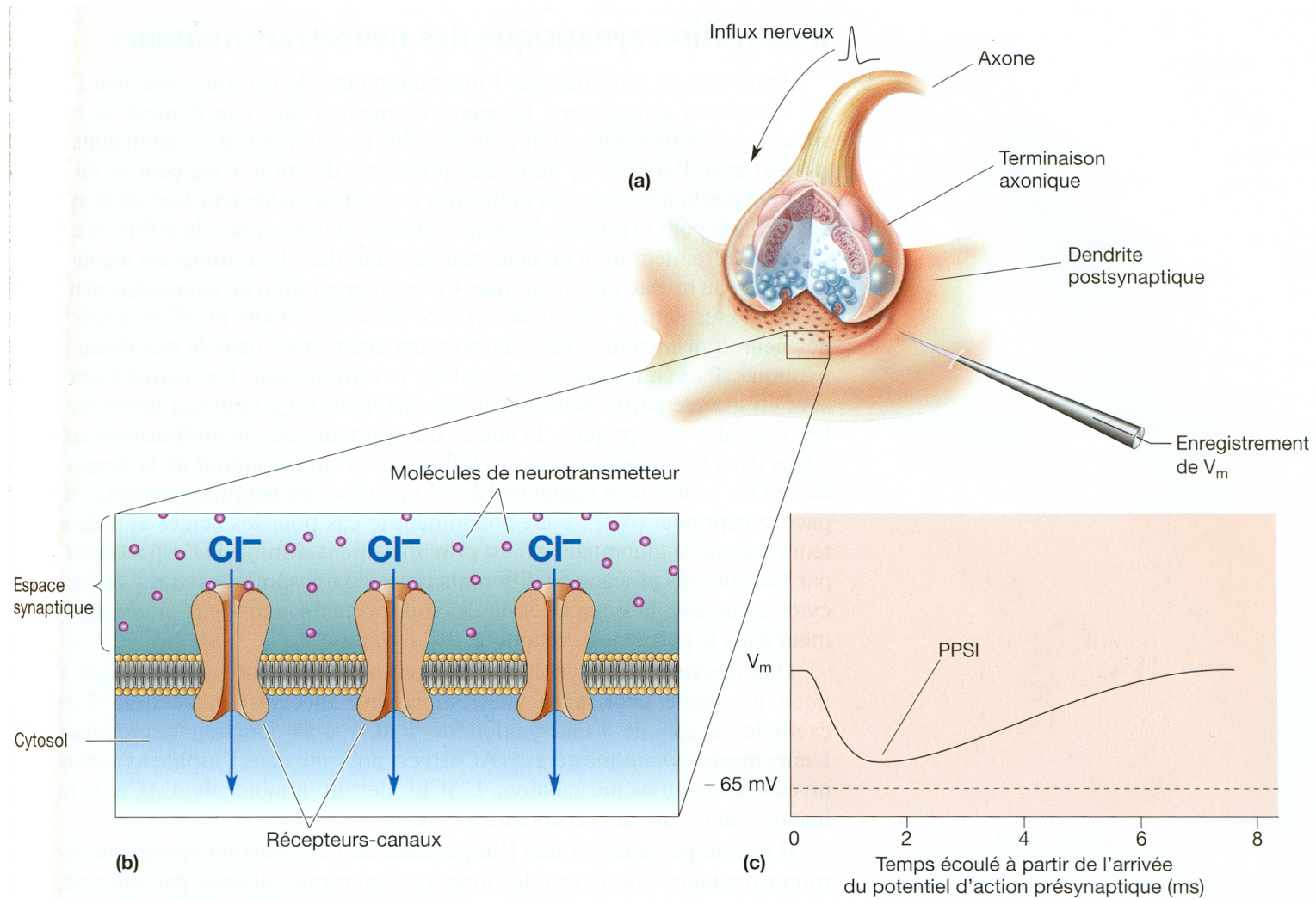
L'Integration synaptique : PPSE



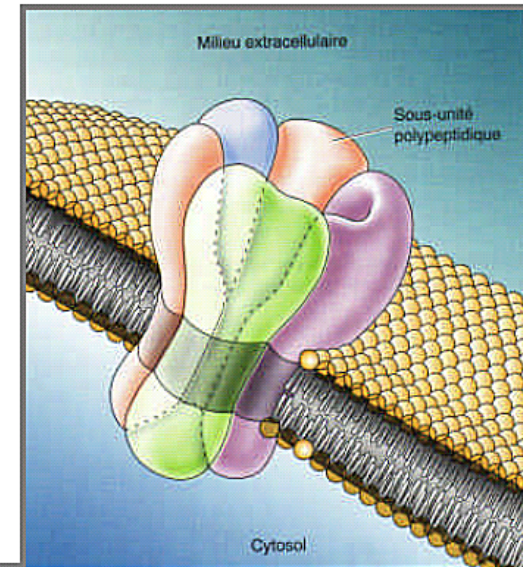
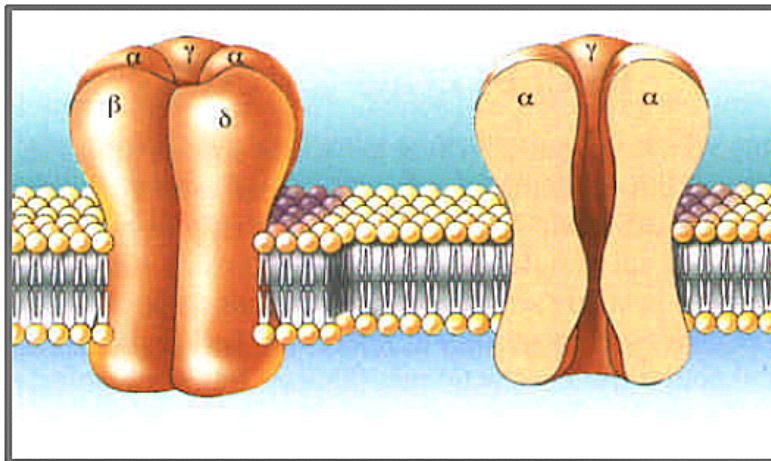
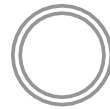
L'Integration synaptique : PPSE et sommations



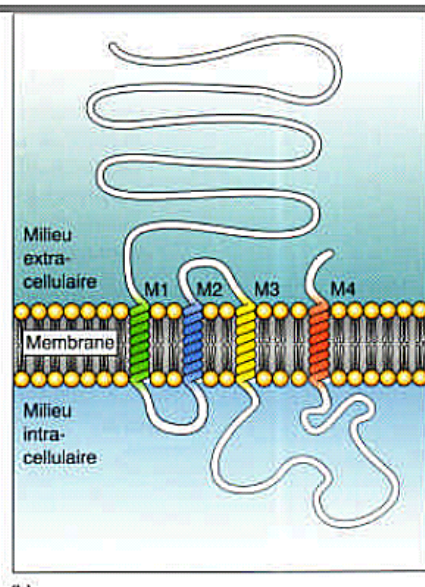
L'Integration synaptique : PPSI



Récepteurs-canaux ligand-dépendants



	Récepteur	Sous-unité
	ACh	α
	GABA _A	α_1
	GABA _A	β_1
	GABA _A	γ_2
	Gly	α
	Gly	β
	Kainate	1
	Kainate	2

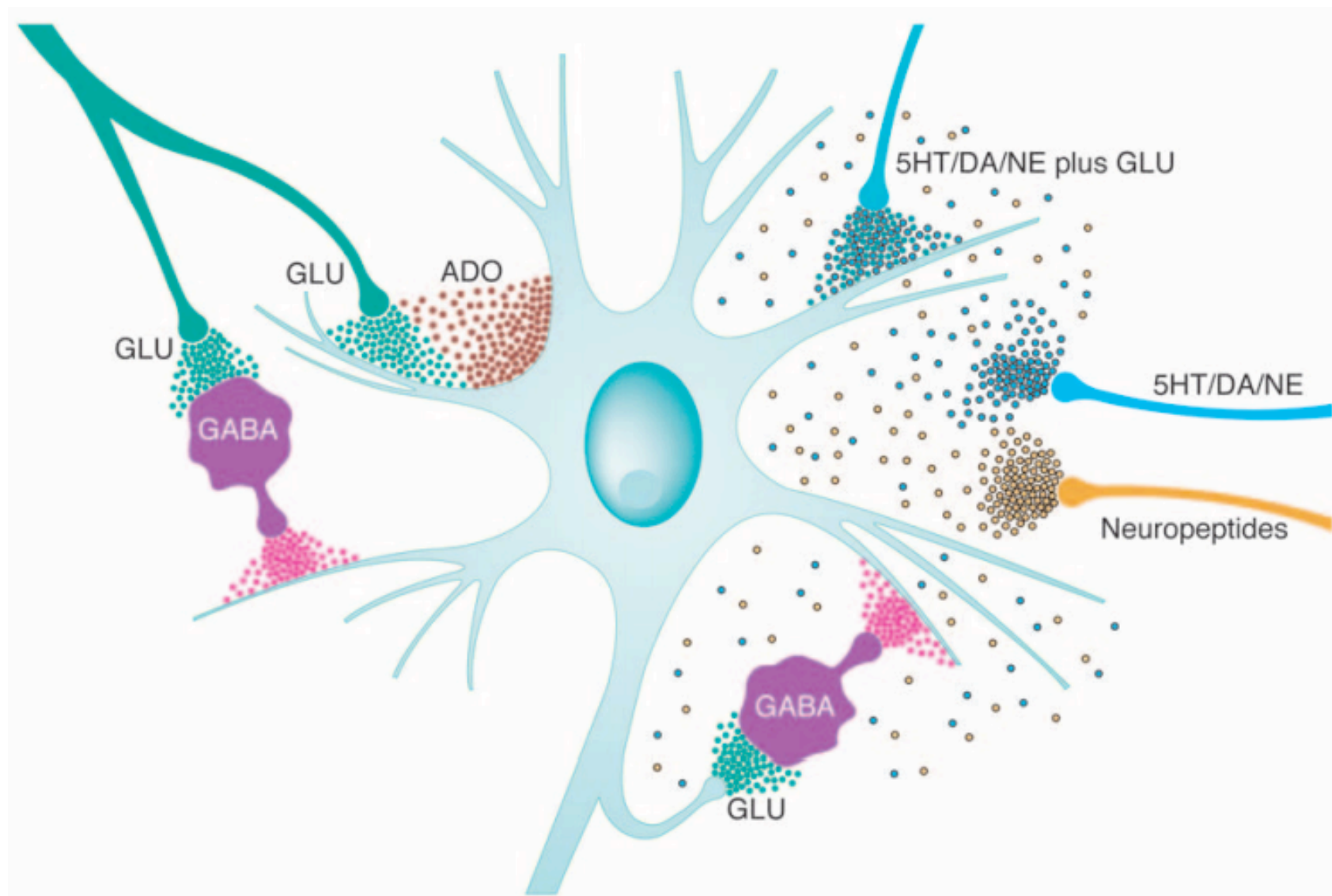


Conclusions



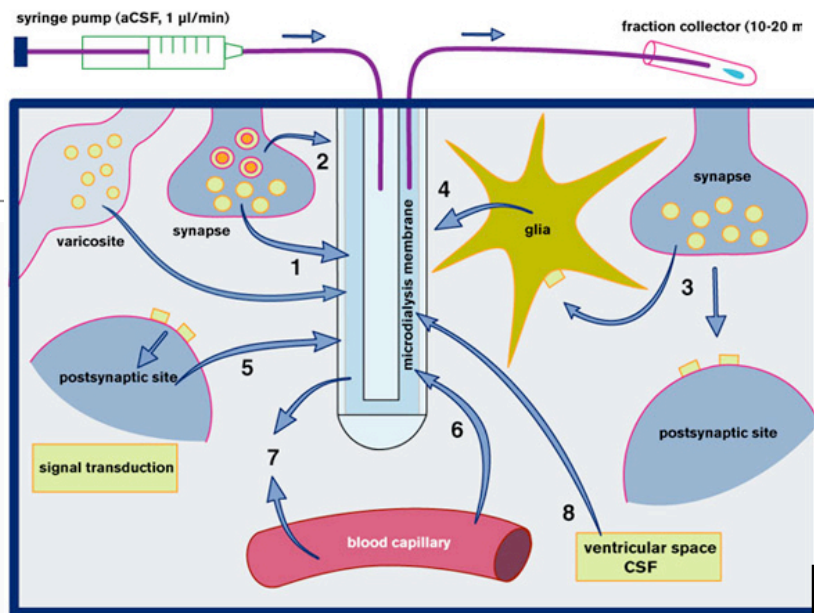
- Synapses électriques
 - Jonctions communicantes
- Synapses chimiques (délai synaptique)
 - Libération quantique (rôle du calcium)
 - Liaison puis inactivation du neurotransmetteur
 - Récepteurs post-synaptiques ionotropiques ou métabotropiques

Modulation des projections excitatrices et inhibitrices

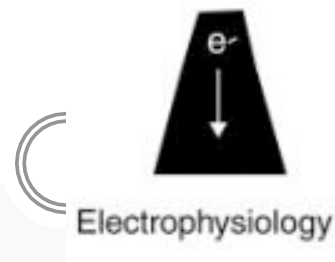


Mesures de la neurotransmission in vivo

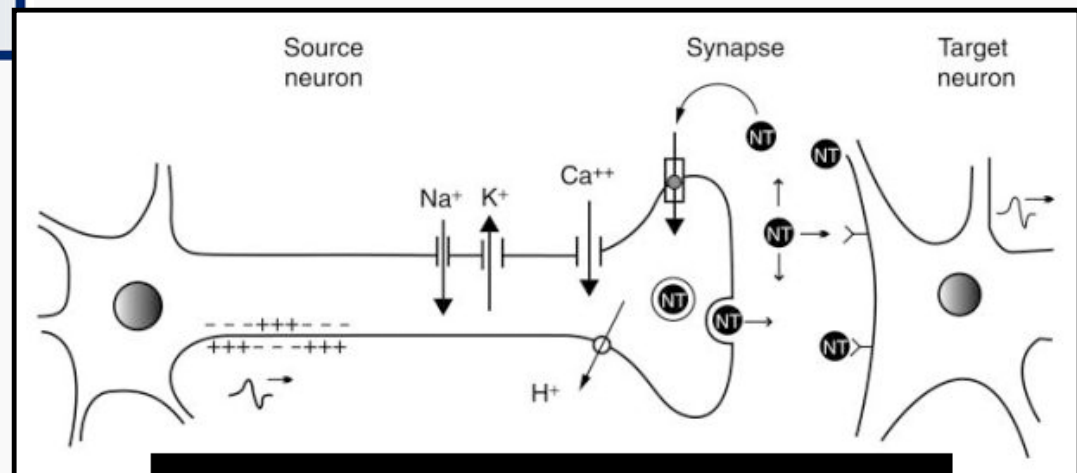
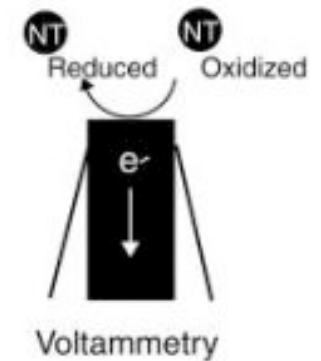
❑ Microdialyse intracérébrale

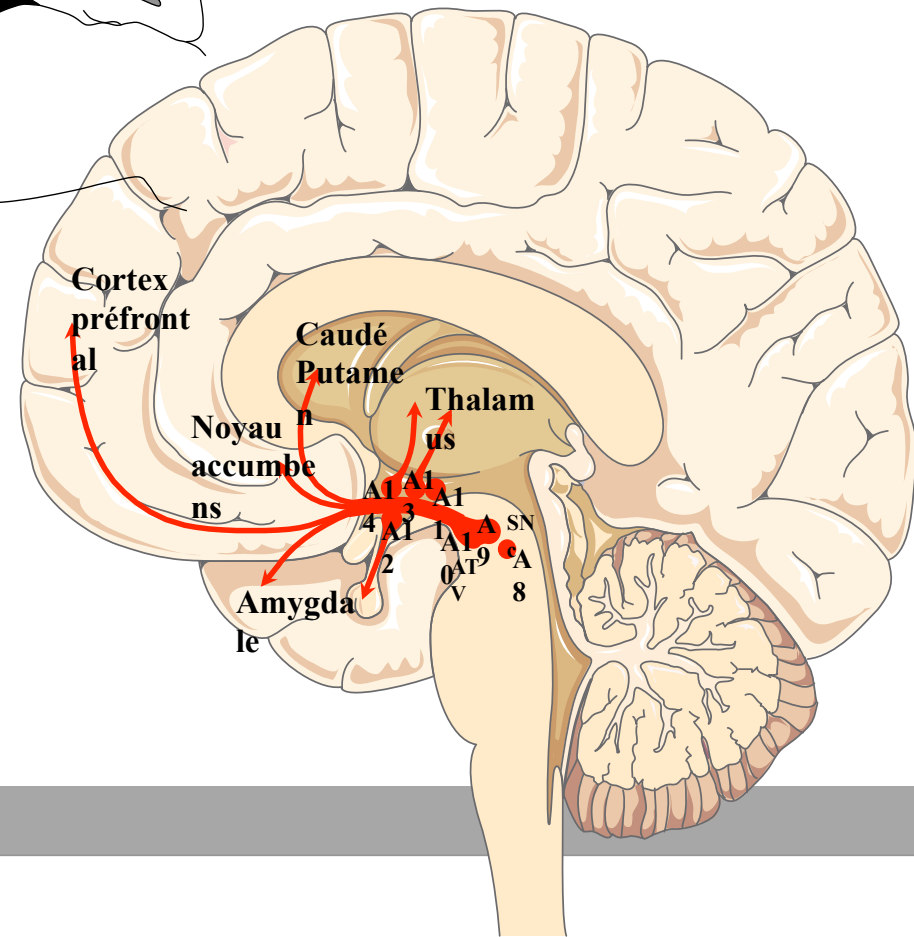
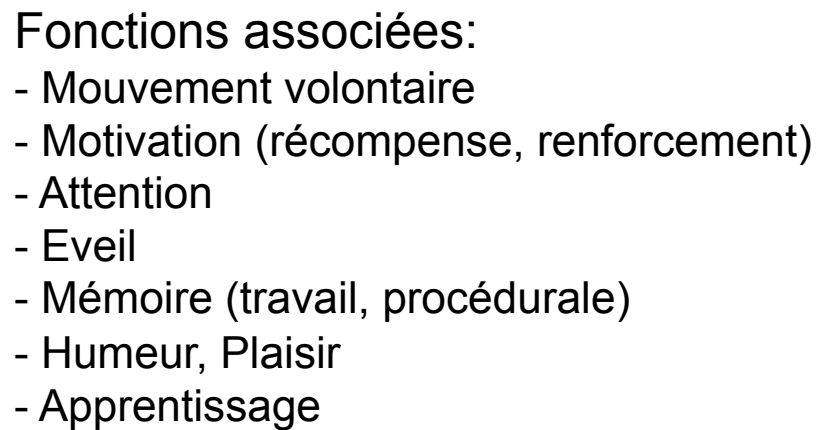


❑ Electrophysiologie



☐ Voltammétrie





Fonctions associées aux noyaux dopaminergiques



Noyaux mésencéphaliques:

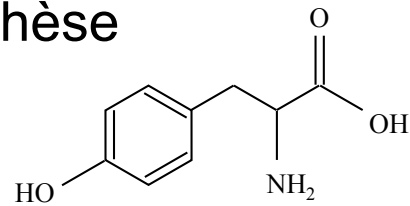
- Voie nigrostriatale:
motricité volontaire
- Voie mésocorticolimbique:
Eveil,
Attention,
Motivation,
Cognition,
Mémoire,
Humeur, plaisir

Noyaux hypothalamiques:

- Hypophyse:
Sécrétion hormonale
- Aire préoptique:
Thermorégulation
- Hypothalamus:
Pression artérielle
Comportement fondamentaux

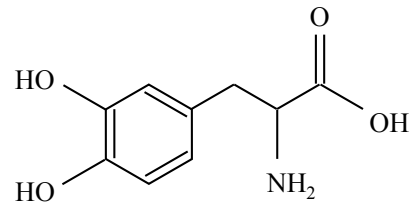
Voie métabolique de la dopamine

Synthèse



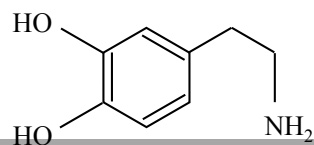
Tyrosine

Tyrosine hydroxylase
(TH)



L-dihydroxyphénylalanine
(L-DOPA)

Aromatic L-amino acid decarboxylase
(AADC)

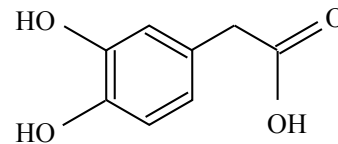


Dopamine

Dégradation

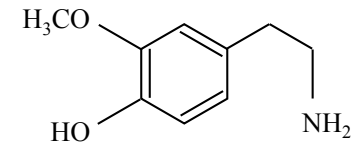
Dopamine

Monoamine oxydase B
(MAO B)



Acide 3,4-dihydroxyphénylacétique
(DOPAC)

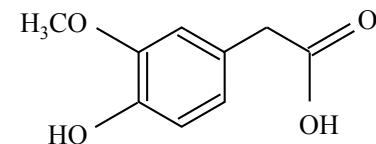
Catéchol-O-méthyltransférase
(COMT)



3-Méthoxytyramine
(3-MT)

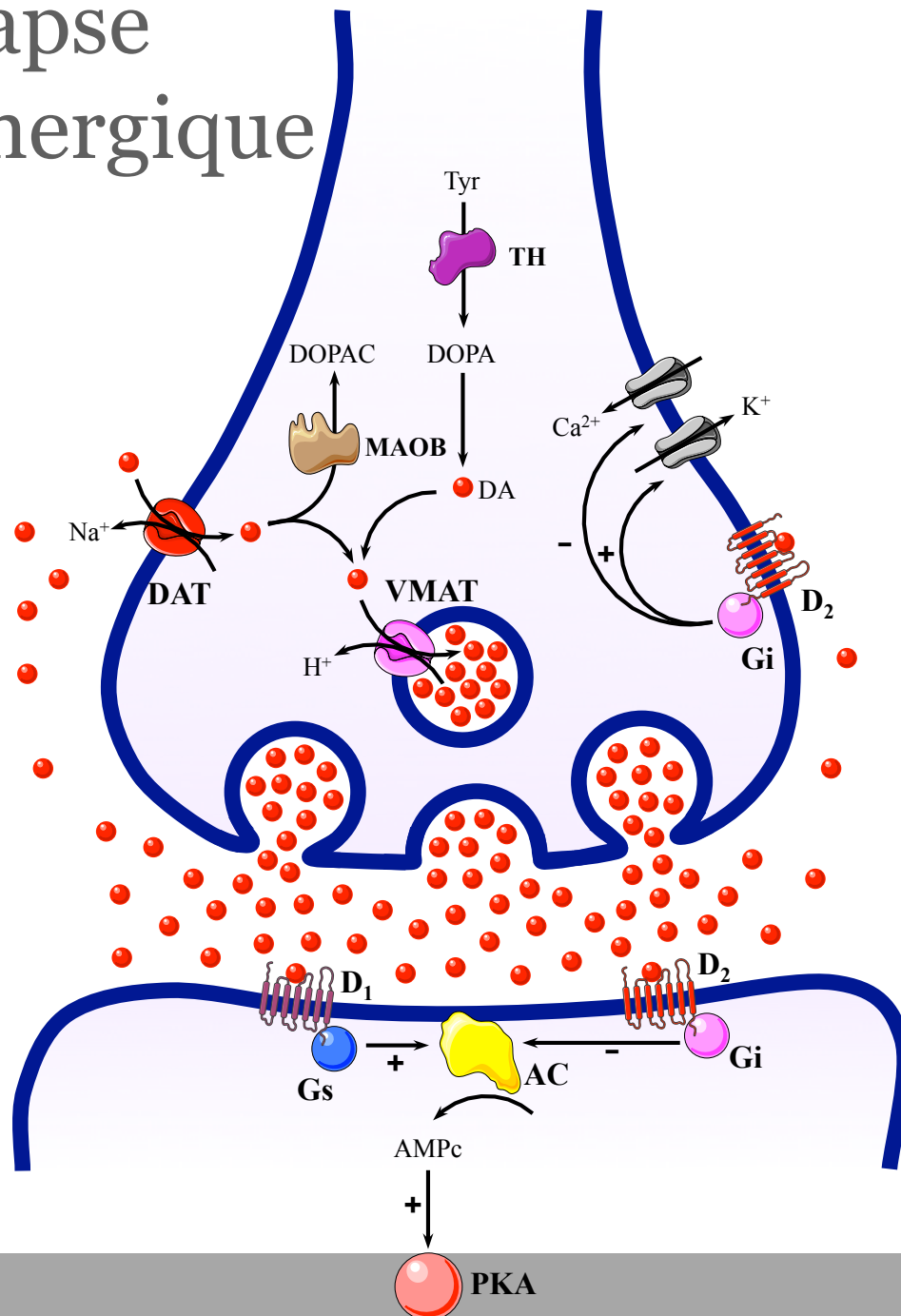
COMT

MAO



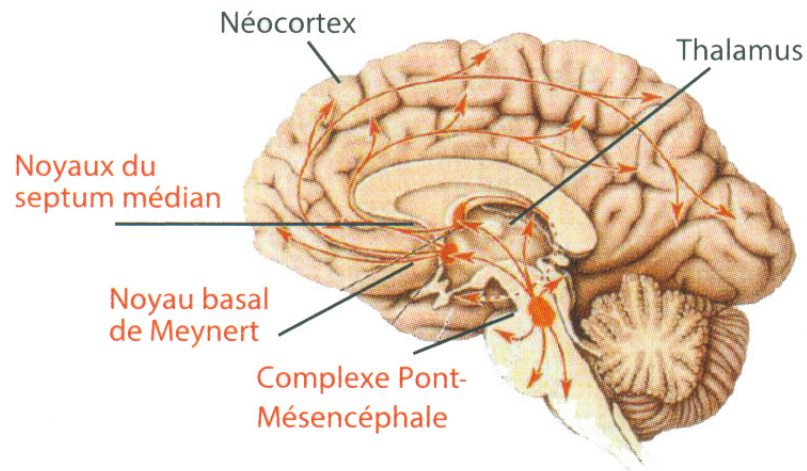
Acide homovanilique
(HVA)

Synapse Dopaminergique

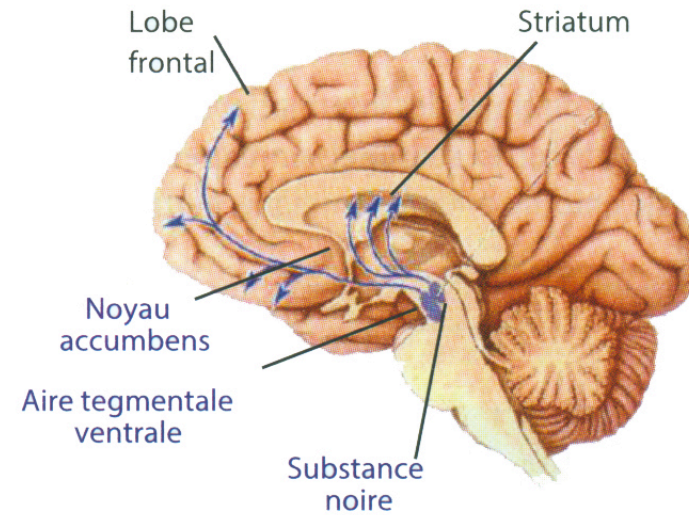


Les 4 grands systèmes diffus de stimulation

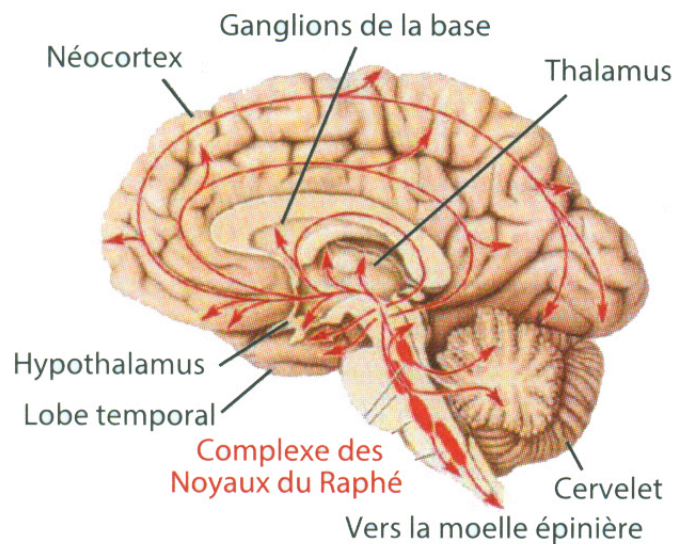
SYSTEME CHOLINERGIQUE



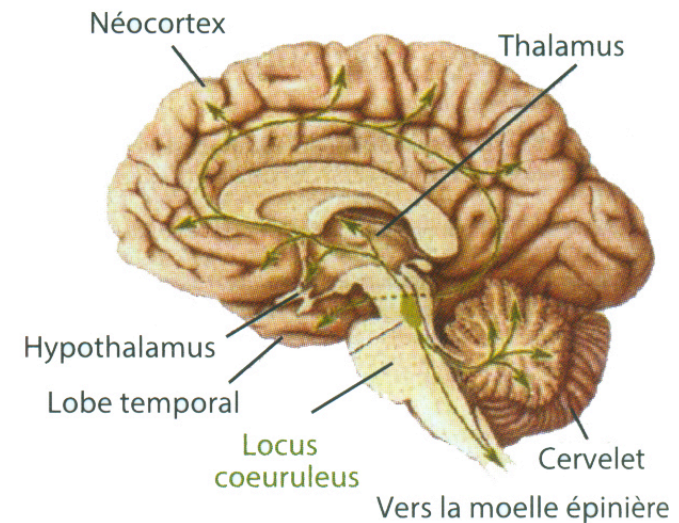
SYSTEME DOPAMINERGIQUE



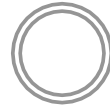
SYSTEME SEROTONINERGIQUE



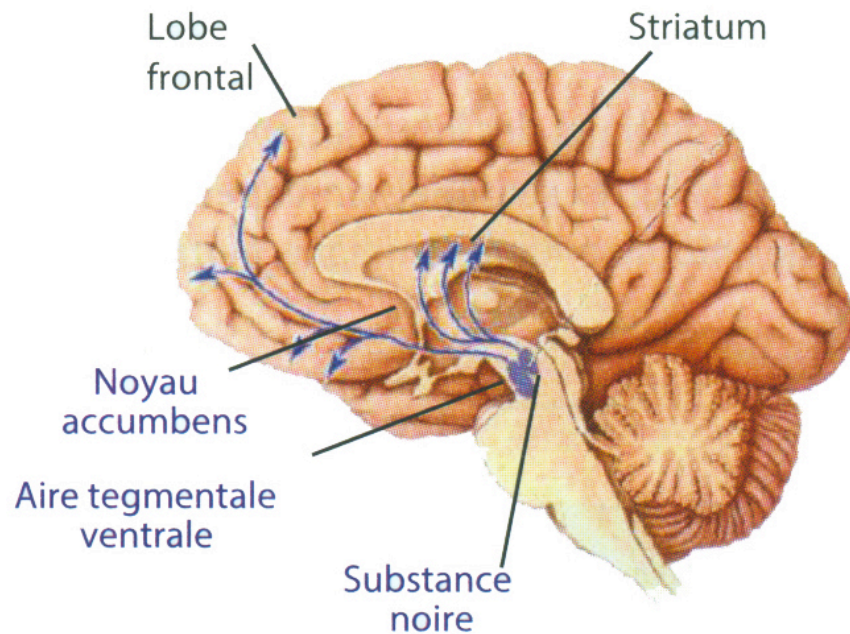
SYSTEME NORADRENERGIQUE



Système Dopaminergique



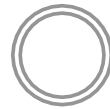
SYSTEME DOPAMINERGIQUE



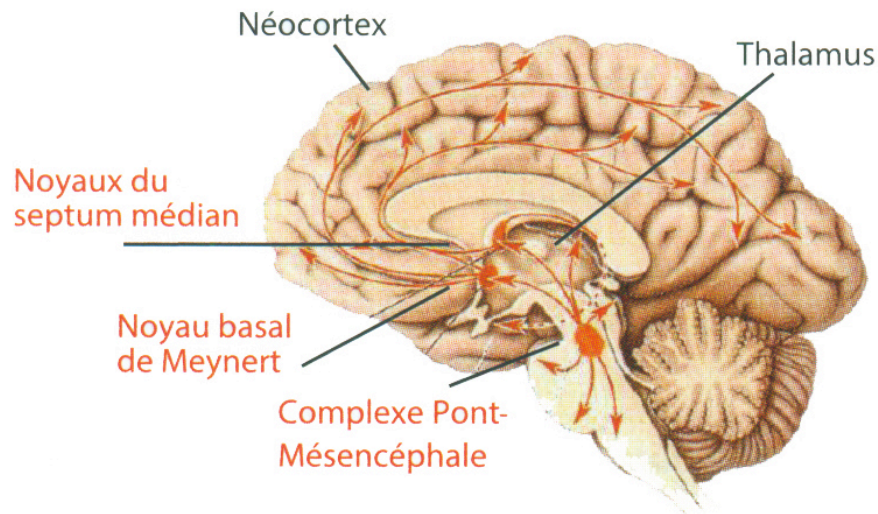
Agit sur les ganglions de la base et le cortex préfrontal

- Neurones DA activés par la détection de stimulus nouveau ou attractif
- Mise en tension de l'individu (ie. s'approche de l'objet intéressant)
- Mise en place du comportement adéquate (ie. manger, boire...)
- Un affaiblissement du système DA réduira l'expression des motivations et l'action comportementale qui les accompagne.

Système cholinergique de la base du télencéphale

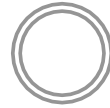


SYSTEME CHOLINERGIQUE

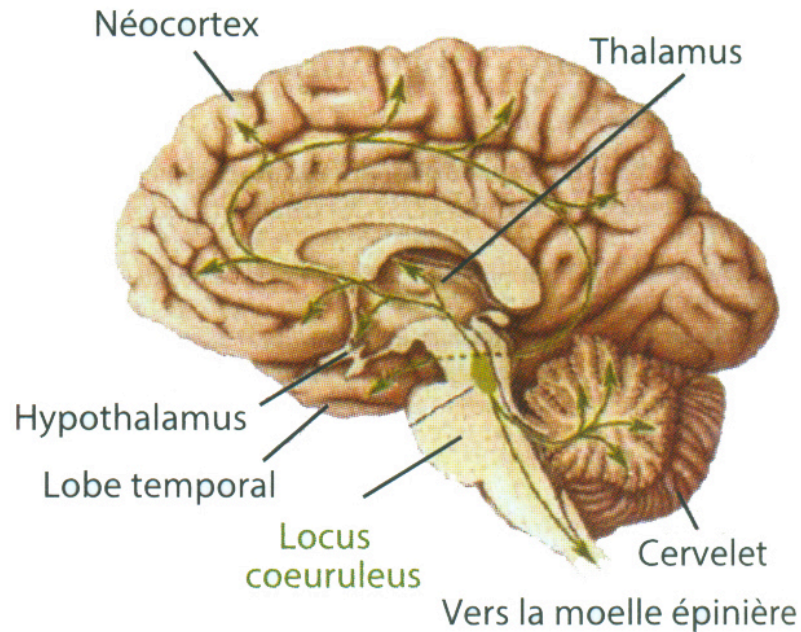


- Impliqué dans les processus de mémoire et d'attention
- Rythme l'activité des neurones hippocampiques et corticaux -> rôle dans le liage (binding) des événements d'un épisode
- Activation des neurones Ach septo-hippocampiques tend à amplifier les mécanismes de plasticité synaptique, favoriser l'encodage en diminuant les interférences provenant des informations déjà encodées (inverse dans le sommeil, ACh bas, favorise l'activité intra-hippocampique et la consolidation)
- Hypothèse de l'origine cholinergique des troubles cognitifs observés lors du vieillissement

Systeme Noreadrénergique



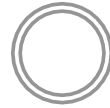
SYSTEME NORADRENERGIQUE



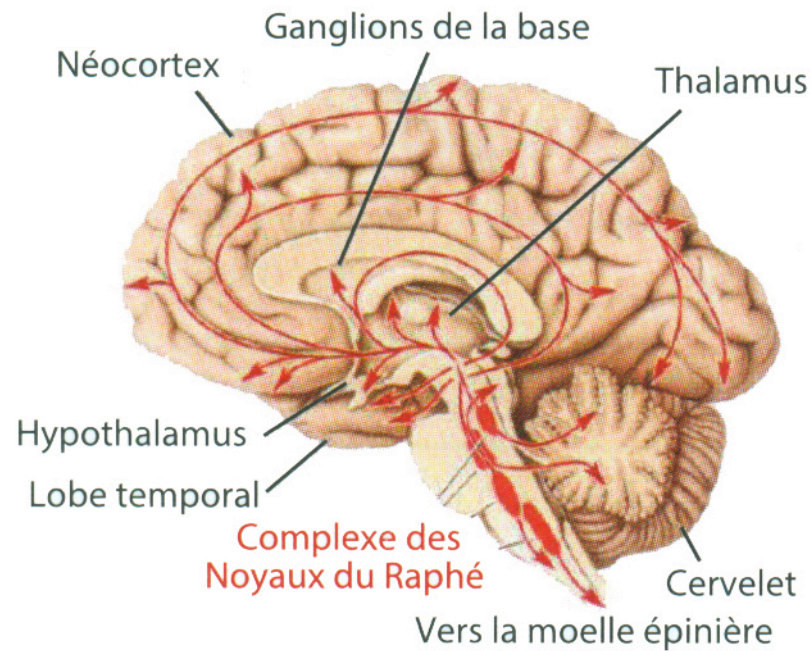
Activateur, sollicité quand la situation est nouvelle et semble améliorer le traitement et la mise en mémoire des informations

Joue un rôle dans l'analyse élaborée des informations et dans les processus d'attention et d'éveil cortical

Systeme Sérotonionergique

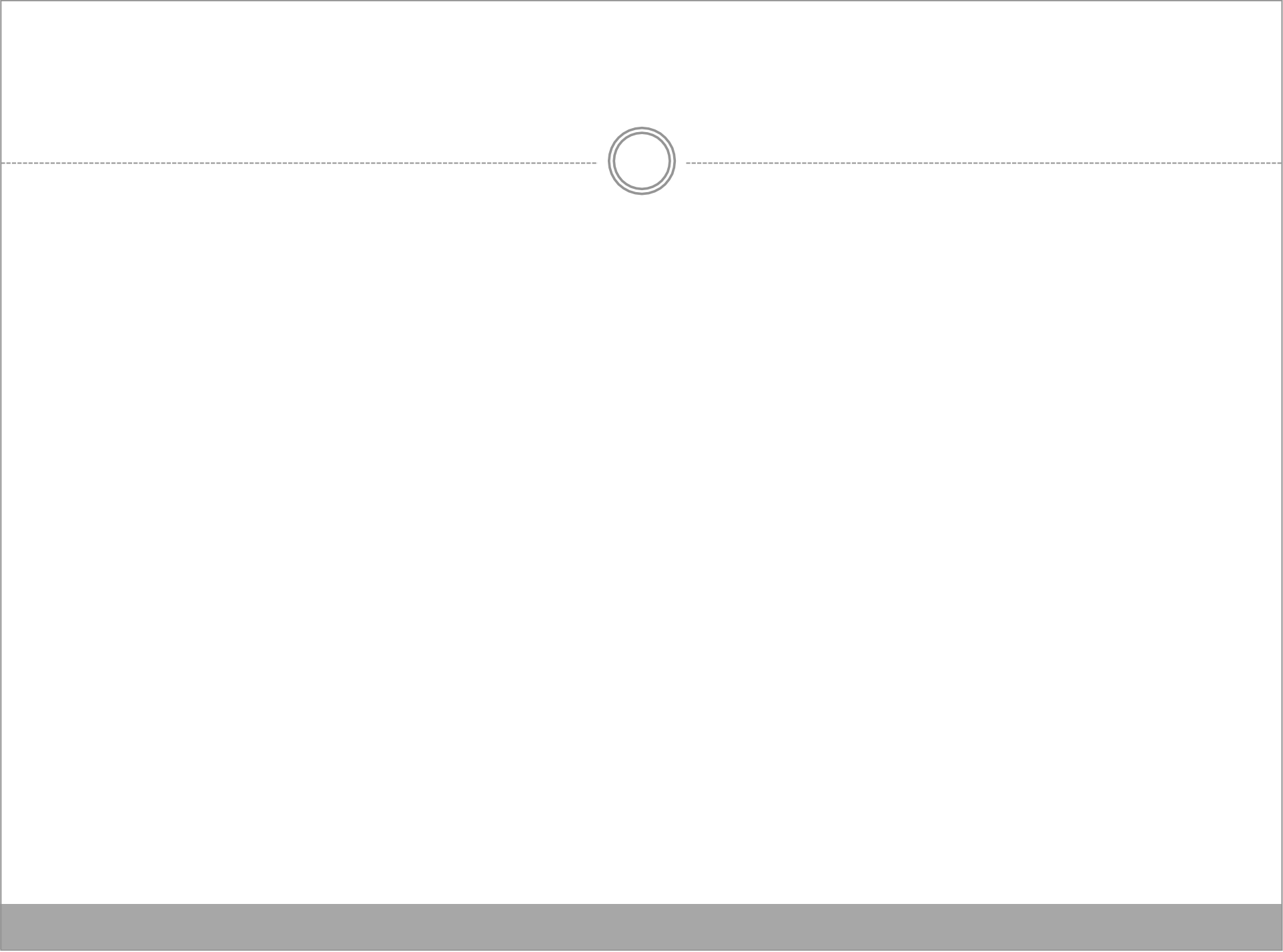


SYSTEME SEROTONINERGIQUE

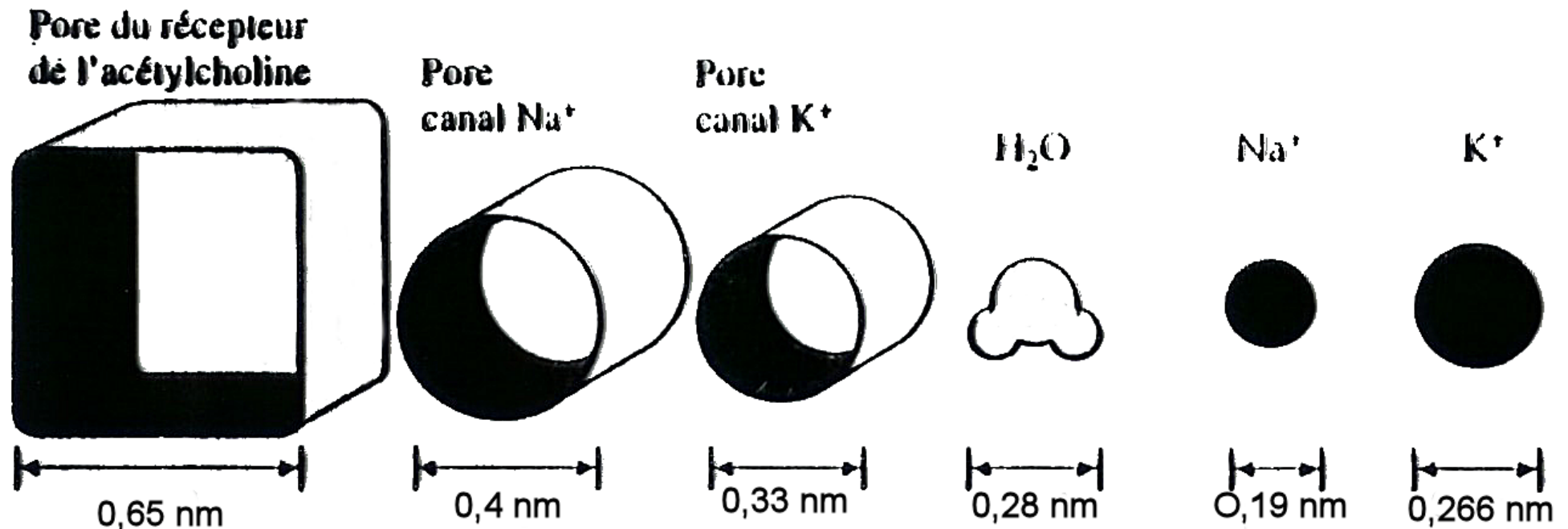


Impliqué dans la modulation de l'humeur, la gestion des relations sociales et la reconnaissance de la modalité spécifique d'une donnée sensorielle

Projections dans les régions corticales sensorielles, la formation hippocampique où elles modulent plasticité



Taille relative des ions, de l'eau et de certains canaux ioniques



Représentation schématisque des tailles relatives du Na^+ , du K^+ et d'une molécule d'eau ; du pore du récepteur à l'ACh du muscle de grenouille ; du canal sodium et du canal potassium sensibles au voltage dans un nerf de grenouille. Estimations faites par méthodes électrophysiologiques.