



TP3 la transmission synaptique

L'objectif de ce TP est de caractériser la transmission du message nerveux au niveau d'une synapse.



Lycée E. Delacroix Tale S

Les caractéristiques de la synapse



Le plus souvent, deux neurones successifs ne sont pas directement en contact mais séparés par un espace étroit d'environ 20 nanomètres : la fente synaptique. La fente synaptique constitue donc une rupture dans la continuité de la propagation électrique du message nerveux.

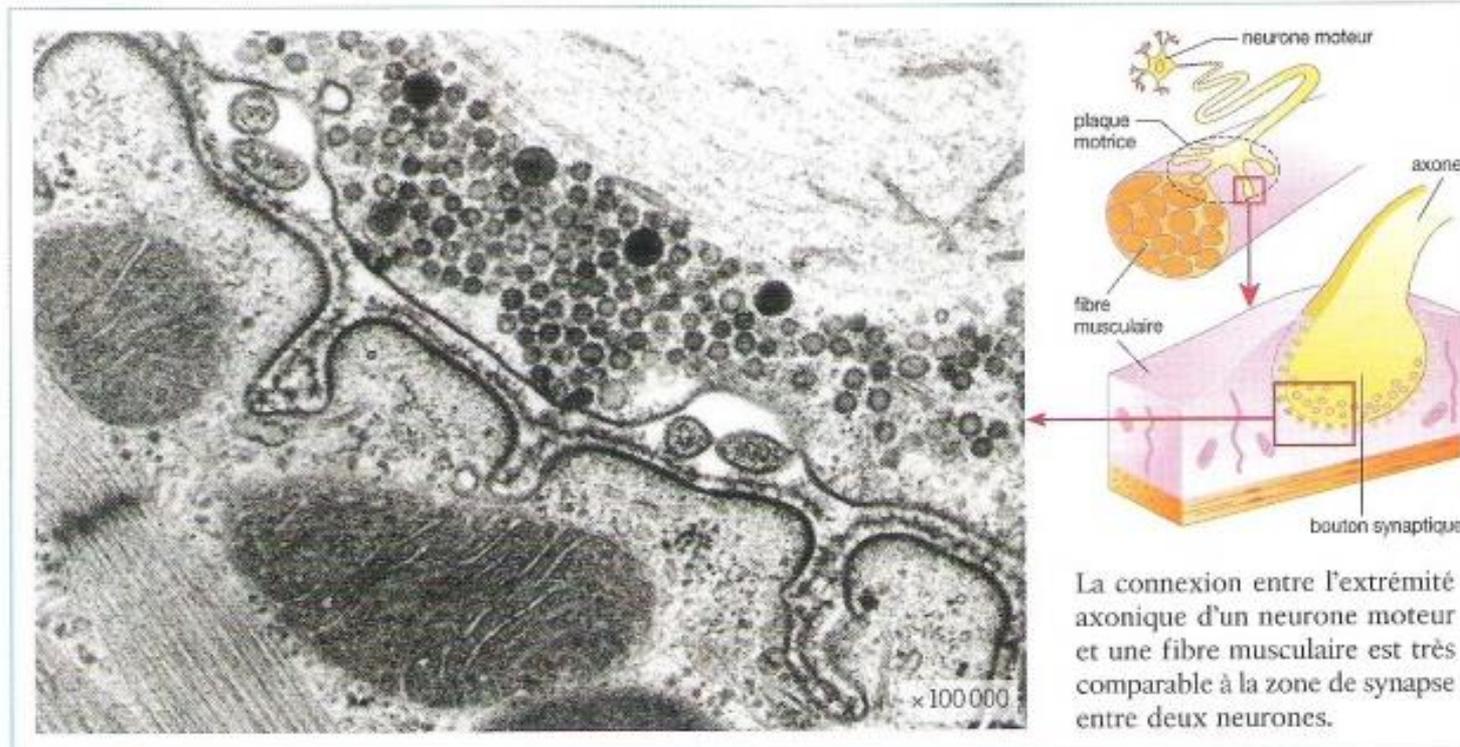
Dans les circuits neuroniques, les messages nerveux circulent à sens unique : l'élément situé dans la partie supérieure de la *photographie ci-contre* est l'extrémité d'un neurone qualifié de pré-synaptique, tandis que le second neurone (situé en bas) est qualifié de post-synaptique.

Doc. 1 Synapse neuro-neuronique observée au microscope électronique à transmission (MET).

La connexion entre deux neurones (via leur fibre nerveuse -axone et dendrite) montre un espace de 20 nm. Le message nerveux électrique est donc rompu, un relais doit être effectué au niveau de la synapse qui n'est pas de nature électrique.

On constate une asymétrie de part et d'autre de la synapse: une extrémité présente en effet de nombreuses vésicules cytoplasmiques...

Les caractéristiques de la synapse

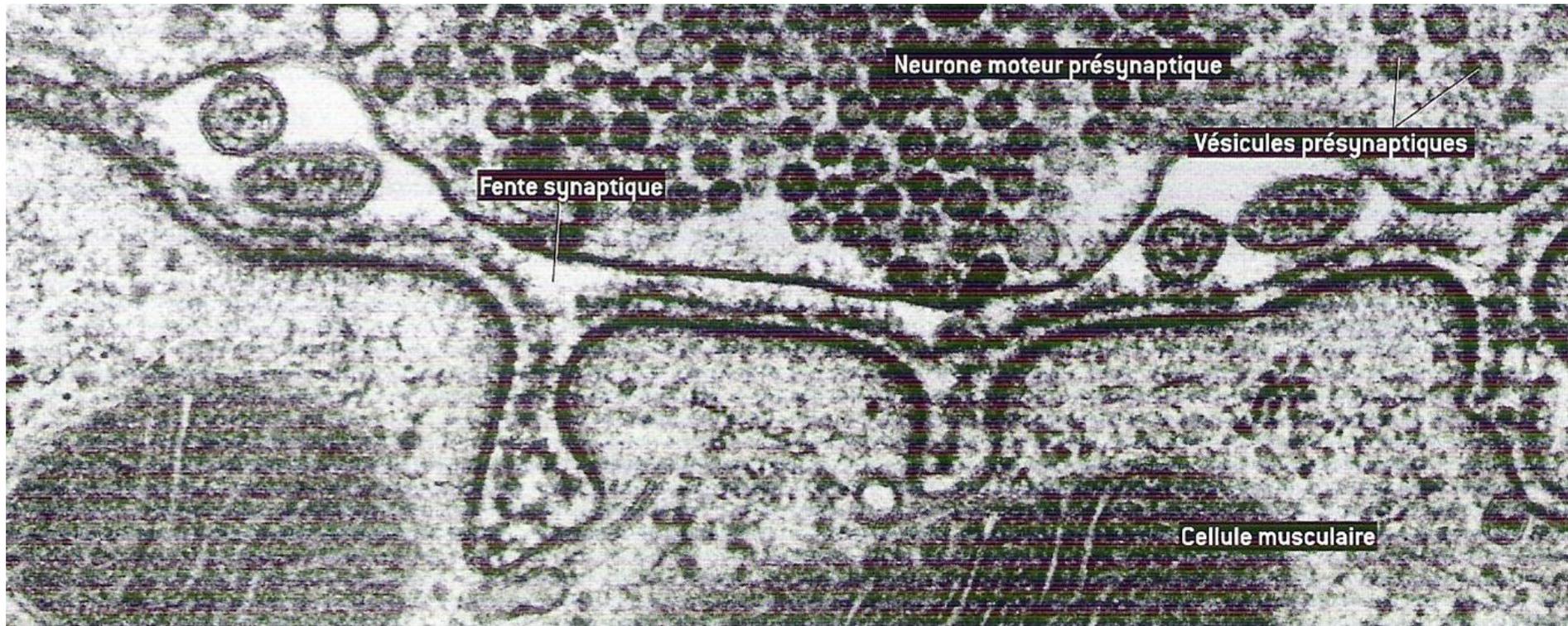


Doc. 2 La plaque motrice, ou synapse neuromusculaire, observée au MET.

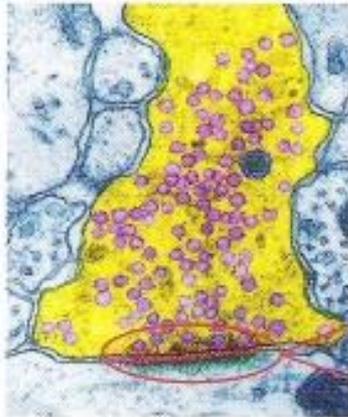
D'après Bordas TS SVT ed 2012 p.360

Un zoom de la synapse de part et d'autre de la **fente intersynaptique**, confirme l'**asymétrie** à mettre en lien avec le **sens de propagation** du message nerveux. Ainsi, l'**extrémité pré synaptique**, de laquelle arrive le message nerveux électrique le long de l'axone, présente de **nombreuses vésicules**, contenant certainement des substances qui vont être libérées dans l'espace intersynaptique. L'**extrémité post-synaptique** présente de **nombreuses invaginations**, ce qui augmente les surfaces d'échanges.. Elle est donc adaptée à recevoir des messagers chimiques à condition de présenter à sa surface des récepteurs...

Une synapse neuromusculaire : détail entre neurone et muscle (MET X60 000)



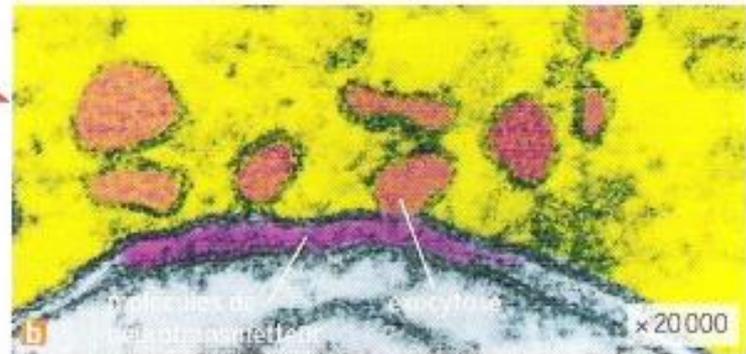
Les caractéristiques de la synapse



Les instantanés remarquables ci-contre ont été obtenus en congelant brusquement des synapses.

- La *photographie a* a été réalisée sans effectuer de stimulation.
- La *photographie b* a été obtenue une milliseconde après une stimulation du neurone pré-synaptique.

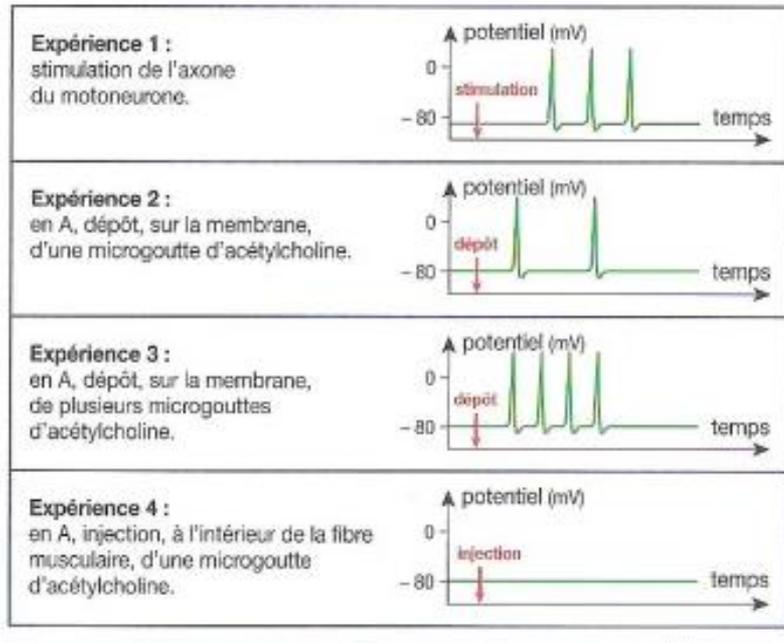
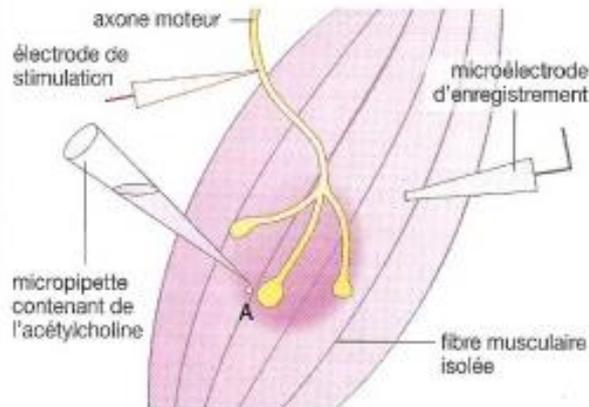
Les vésicules colorées en rose renferment toutes une même substance : l'**acétylcholine**. C'est un neurotransmetteur.



Les vésicules de l'extrémité pré synaptique renferment des molécules, telles que l'acétylcholine, appelées neurotransmetteurs. Ces molécules vont être libérées dans la fente intersynaptique lors de l'arrivée d'un message nerveux à l'extrémité pré synaptique. En effet, les vésicules stockent les neurotransmetteurs, mais sont capables après stimulation de migrer vers la membrane, de fusionner avec celle-ci, libérant leur contenu dans la fente.

Les caractéristiques de la synapse

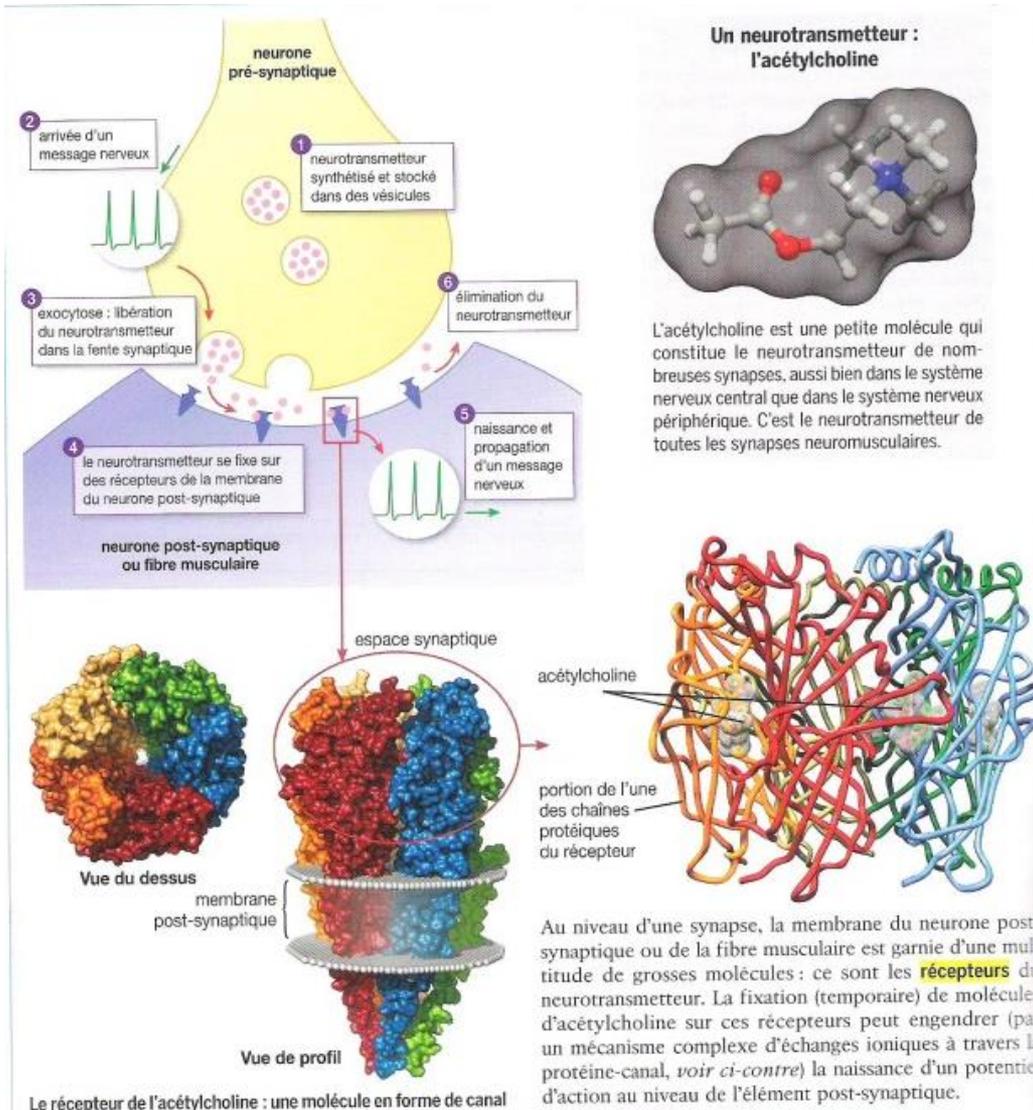
UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE



Doc. 3 La mise en évidence d'une transmission chimique du message nerveux.

Le relais synaptique met donc en jeu une transmission par voie chimique et non électrique. L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui induit sur l'extrémité post synaptique la naissance d'un message nerveux de nouveau électrique sous forme de potentiel d'action. Le codage de l'information au niveau de la synapse n'est plus en fréquence de potentiels d'action mais en concentration de neurotransmetteurs.

Les caractéristiques de la synapse



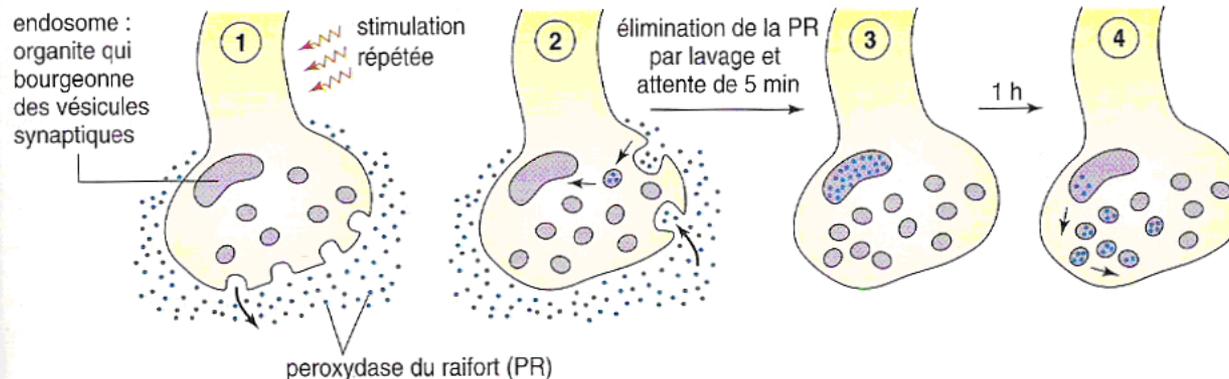
L'acétylcholine se fixe par **complémentarité de forme avec son récepteur** situé sur la membrane plasmique de l'extrémité post synaptique. Le récepteur à l'acétylcholine est capable de fixer 2 molécules d'Acétylcholine, s'ensuit une entrée d'ions à l'origine d'une inversion de polarisation de la membrane (dépolariation) et donc la création d'un potentiel d'action.

Pour permettre la transmission d'un nouveau message, le **neurotransmetteur est rapidement éliminé de la fente intersynaptique.**

Des mécanismes d'élimination du neurotransmetteur dans la fente synaptique

Une expérience permet d'expliquer un **premier mécanisme** à l'origine de l'élimination des neurotransmetteurs au sein de la fente synaptique. Afin de suivre le fonctionnement d'une synapse, on stimule le neurone présynaptique après avoir injecté dans la

fente synaptique une grosse molécule aisément repérable au microscope électronique : la peroxydase du raifort. Cette molécule est incapable de diffuser seule à travers la membrane plasmique mais peut néanmoins servir de traceur de l'activité de la synapse.



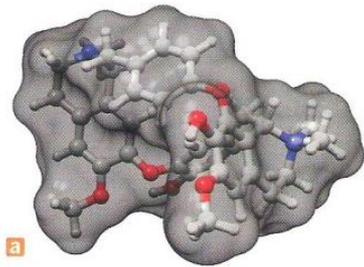
Un deuxième mécanisme d'élimination

Dans certaines synapses, en plus du mécanisme décrit ci-contre, le neurotransmetteur peut être hydrolysé dans la fente synaptique grâce à l'action d'une enzyme. C'est le cas par exemple de l'acétylcholine au niveau des jonctions neuro-musculaires (plaques motrices, voir p. 190). Elle y subit en effet l'action de l'acétylcholinestérase qui est capable de catalyser l'hydrolyse de 5 000 molécules d'acétylcholine par seconde.

Les caractéristiques de la synapse

Les curares sont des substances d'origine végétale aux effets myorelaxants, c'est-à-dire provoquant un relâchement musculaire. Les Indiens en enduisaient les pointes de leurs flèches au cours de la chasse, ce qui entraînait la paralysie puis la mort du gibier par asphyxie.

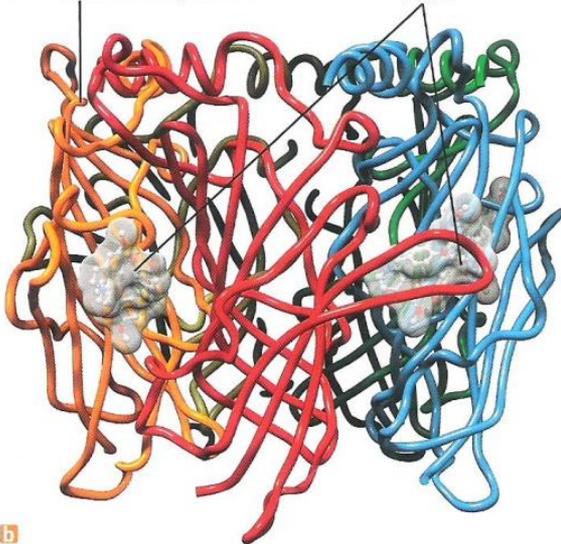
Aujourd'hui, les curares de synthèse sont couramment utilisés en chirurgie pour produire un relâchement musculaire pendant l'anesthésie, ce qui facilite le travail du chirurgien.



- L'image a est un modèle moléculaire d'un curare, la tubocurarine.
- L'image b montre que cette molécule a la capacité de se fixer, sur le récepteur de l'acétylcholine.

portion de l'une des chaînes du récepteur de l'acétylcholine

curare

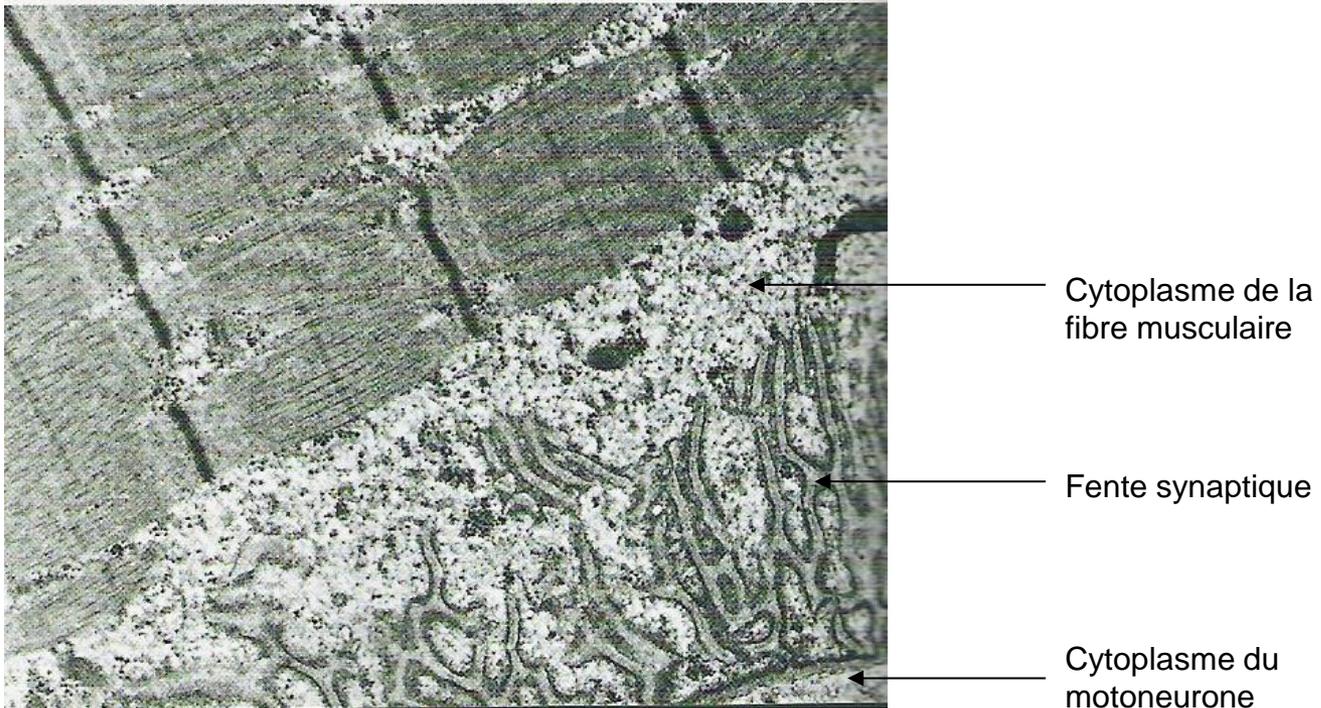


D'autres myorelaxants

L'utilisation du curare nécessite une assistance respiratoire, du fait de son effet potentiel sur les muscles assurant les mouvements de la respiration. Les myorelaxants commercialisés en pharmacie n'agissent pas sur les synapses du système nerveux périphérique. Ces substances interagissent, en effet, avec certaines synapses du système nerveux central : en renforçant le rôle **inhibiteur** de ces synapses, ces médicaments ont une action « apaisante » provoquant à la fois un relâchement musculaire et une diminution de l'anxiété. Ils sont fréquemment utilisés pour traiter les contractures musculaires, mais peuvent avoir des effets secondaires (sommolence, amnésie...).

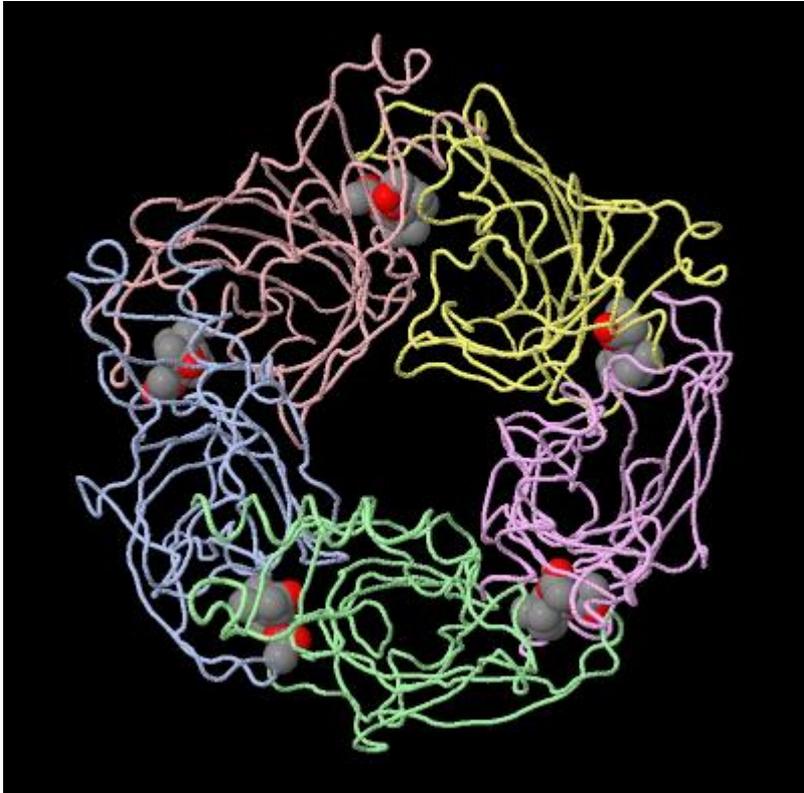
Les myorelaxants sont des molécules naturelles ou de synthèse de formes proches de l'acétylcholine. Ces molécules peuvent ainsi se fixer au récepteur à l'acétylcholine et **entrent donc en compétition avec l'acétylcholine.** Leur forme induit un **effet inhibiteur sur le récepteur,** aucun ion ne passe, et donc le message nerveux n'est pas transmis, ce qui induit l'absence de contraction du muscle au niveau de la plaque motrice.

La jonction neuromusculaire au MET (X 50 000)



(Hachette 1S ed 2002 p.174)

Récepteur nicotinique à l'Acétylcholine et fixation de l'acétylcholine



Ce modèle présente un complexe entre l'acétylcholine et une variante mutée de l'[AChBP](#). Cette dernière est une protéine homologue à la partie extracellulaire du récepteur nicotinique.

La mutation étudiée ici (Trp55Cys) a pour effet d'augmenter la sensibilité du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (affinité plus élevée et seuil d'ouverture du canal plus faible). Le modèle d'AChBP proposé ici a été construit de façon à investiguer les conséquences de cette mutation sur la fixation de l'acétylcholine.

On pourra donc remarquer que ce modèle est le seul à présenter un récepteur AChBP en association avec l'acétylcholine, mais que cette structure n'est sans doute pas celle qui serait observée avec un récepteur non muté. En particulier, les auteurs du modèle ont constaté la présence de deux molécules d'acétylcholine par site de liaison. Toutefois ce modèle permet de constater un changement de conformation suite à la fixation de l'acétylcholine, conforme à ce qui est observé pour d'autres agonistes du même récepteur.

Dans ce modèle, l'AChBP se présente sous la forme d'une molécule constituée de cinq chaînes identiques (homopentamère), identifiées A à E. Dix molécules d'acétylcholine (identifiées ACH) sont fixées sur les chaînes de l'AChBP au niveau des sites de liaison.

Zoom sur la fixation de 2 acétylcholines au site de fixation du récepteur muté



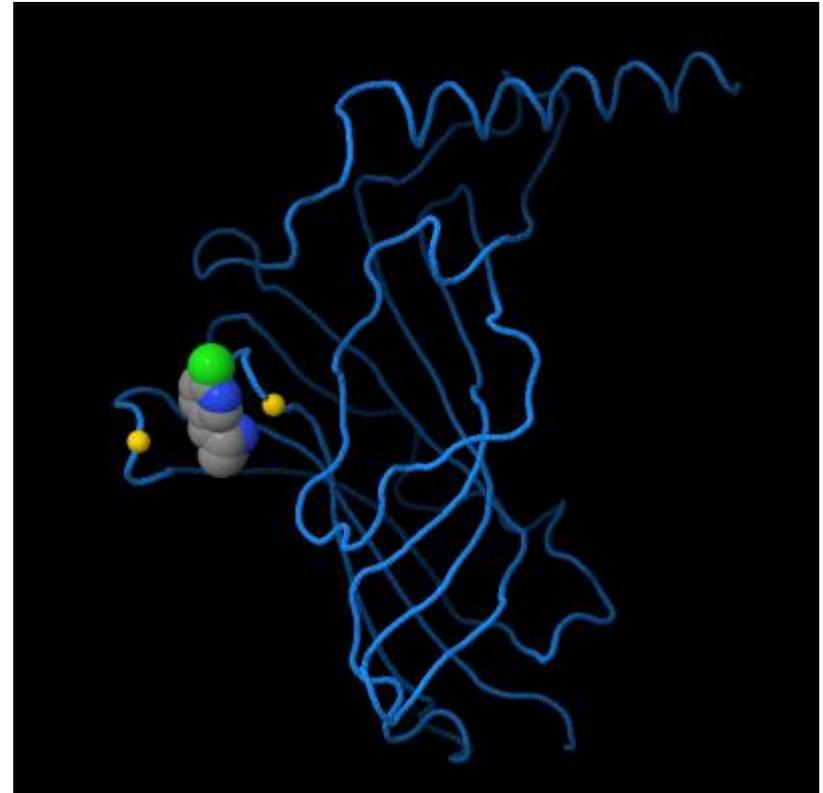
L'ouverture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp147 et Cys 190 repérés en jaune. Les deux molécules d'acétylcholine sont colorées en vert et affichées en sphères.

Complexe épibatidine et récepteur AchBP

Ce modèle présente un complexe entre l'épibatidine et l'[AchBP](#). Cette dernière est une protéine homologue à la partie extracellulaire du récepteur nicotinique. Elle est utilisée comme modèle pour étudier la fixation de différents ligands.



les 5 chaînes de l'AchBP en vue polaire, affichées en "spaghetti". Les molécules d'épibatidine sont en sphères.



Détail du complexe: La chaîne d'AchBP est affichée en "spaghetti". La fermeture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp147 et Cys 190 repérés en jaune. L'épibatidine est en sphères.

Données sur l'épibatidine

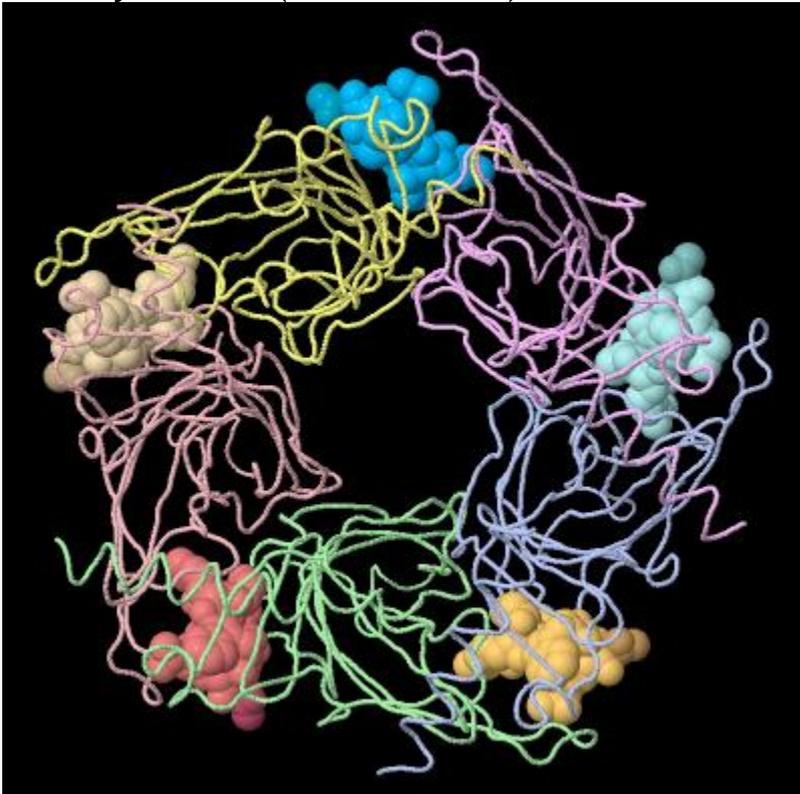


- L'épibatidine (extraite de la peau de la grenouille équatorienne *Epipedobates tricolor*) est une **substance agoniste** des récepteurs à l'acétylcholine pour lesquelles elle possède une très forte affinité. **Substance analgésique** lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs nicotiniques, elle a un effet paralysant en se fixant sur les récepteurs muscariniques. Ce double effet (analgésique et toxique) empêche son utilisation pharmaceutique.
- Dans ce modèle, l'AchBP se présente sous la forme d'une molécule constituée de cinq chaînes identiques (homopentamère), identifiées A à E. Cinq molécules d'épibatidine (identifiées EPJ) sont fixées l'AchBP au niveau des sites de liaison de l'acétylcholine de chaque chaîne.

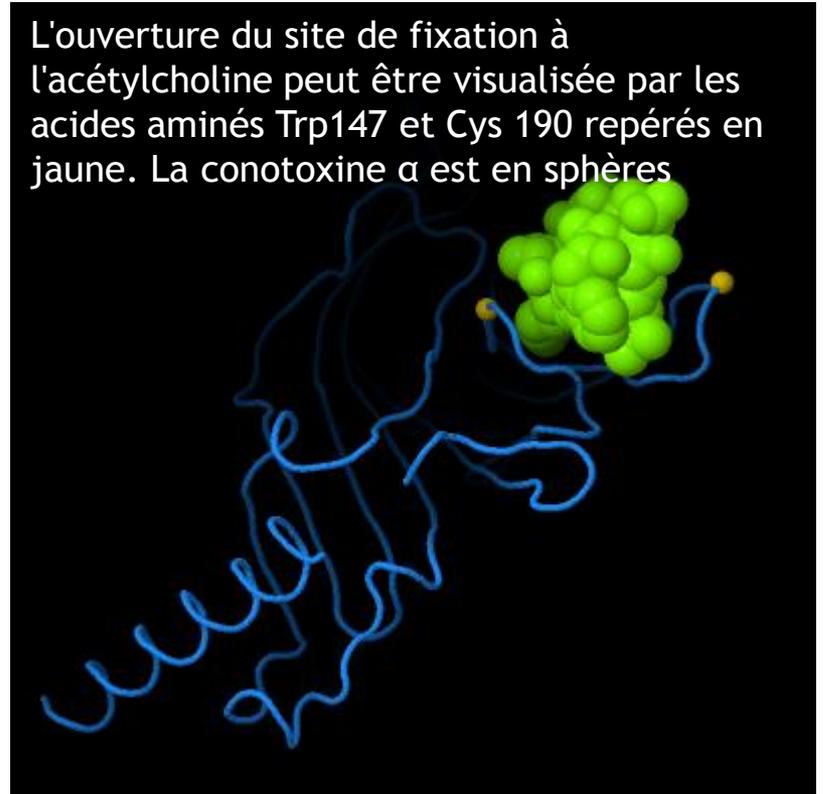
Complexe alpha-conotoxine et récepteur AchBP

Ce modèle présente un complexe entre une neurotoxine produite par un cône (mollusque prédateur), la conotoxine et l'[AchBP](#). Cette dernière est une protéine homologue à la partie extracellulaire du récepteur nicotinique. Elle est utilisée comme modèle pour étudier la fixation de différents ligands.

Dans ce modèle, l'AchBP se présente sous la forme d'une molécule constituée de cinq chaînes identiques (homopentamère), identifiées A à E. Cinq molécules de conotoxines sont fixées sur ces chaînes de l'AchBP au niveau des sites de liaison de l'acétylcholine (chaînes F à J).



L'ouverture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp147 et Cys 190 repérés en jaune. La conotoxine α est en sphères



Données sur l'alpha-conotoxine

L' α -conotoxine (alpha-conotoxine) est une neurotoxine d'origine animale, utilisable comme un puissant anti-douleur aussi efficace que la morphine mais dépourvu du facteur d'accoutumance.

Elle a été obtenue par des chercheurs en modifiant légèrement un des composants du puissant venin produit par les conidae, des gastéropodes marins. Ce poison, composé de conotoxines, est contenu dans une sorte de dent servant de harpon à l'animal pour chasser ses proies.



Aspect biochimique du fonctionnement d'une synapse à travers l'étude d'une maladie, la myasthénie.

a. Structure et fonctionnement

Il existe une structure particulière permettant de relier les différentes cellules du système nerveux, la synapse > **Doc. 4 et 5.**

b. Un dysfonctionnement synaptique : la myasthénie

La myasthénie est une affection neuromusculaire caractérisée par une faiblesse et une fatigabilité des muscles. Il s'agit d'une maladie auto-immune provoquée par l'action d'anticorps produits par l'individu contre ses propres structures synaptiques.

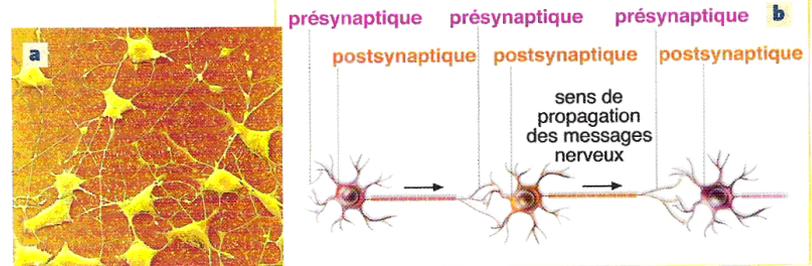
Elle se traduit par l'absence de contraction de certains muscles comme ceux du visage. Chez les individus atteints, le nombre de récepteurs de l'**acétylcholine** diminue et la structure de la fente synaptique est modifiée > **Doc. 6.**

Chez l'individu sain, chaque stimulation engendre la naissance d'un potentiel > **Doc. 7.** Chez l'individu malade, certaines stimulations n'induisent pas une dépolarisation suffisante pour la création d'un potentiel d'action.

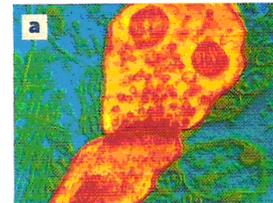
Ainsi, lors de stimulations nerveuses répétées, la quantité d'acétylcholine libérée diminue progressivement. C'est l'« épuisement présynaptique », un phénomène physiologique. Dans la myasthénie, ce phénomène est amplifié après la diminution du nombre de récepteurs. C'est la « fatigabilité myasthénique ».

VOCABULAIRE

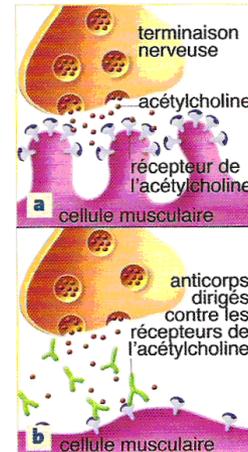
Acétylcholine :
neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire.



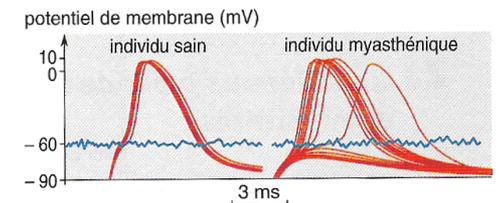
> **Doc. 4** Réseaux de neurones, observés au MEB (x 20 000) (a) et schéma de neurones présynaptiques et postsynaptiques (b).



> **Doc. 5** Une synapse neuro-neuronique observée au MEB (x 30 000) (a) et schéma d'une jonction de neurones présynaptique et postsynaptique (b).



> **Doc. 6** Structures synaptiques d'un individu sain (a), et d'un individu atteint de myasthénie (b).



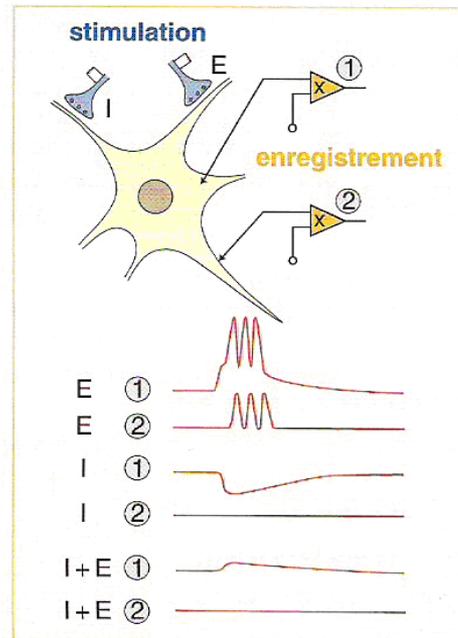
> **Doc. 7** Potentiels d'action enregistrés au niveau du muscle après des stimulations répétées du motoneurone chez un individu sain et chez un individu myasthénique.

Les différents types de synapses : excitatrices et inhibitrices

Un neurone est stimulé par deux types de synapses : l'une inhibitrice (I) et l'autre excitatrice (E).

On mesure aux points 1 et 2 les signaux émis ➤ **Doc. 2**.

L'effet postsynaptique mesuré est aussi testé sur différentes synapses possédant chacune un neurotransmetteur spécifique ➤ **Doc. 3**.



➤ **Doc. 2** Principe de l'expérience et enregistrements des signaux.

Neurotransmetteur	Effet postsynaptique le plus commun
Acétylcholine	Excitateur
Glutamate	Excitateur
GABA	Inhibiteur
Glycine	Inhibiteur
Adrénaline	Excitateur
Dopamine	Excitateur
Sérotonine	Excitateur
Neuropeptides	Excitateur et inhibiteur
Endocannabinoïdes	Supprime l'inhibition
Monoxyde d'azote	Excitateur et Inhibiteur

➤ **Doc. 3** Effet inhibiteur et / ou excitateur de différents neurotransmetteurs.

Intégration médullaire et sommation

Lors du réflexe myotatique, différentes synapses sont mises en jeu permettant un fonctionnement coordonné des différents acteurs impliqués.

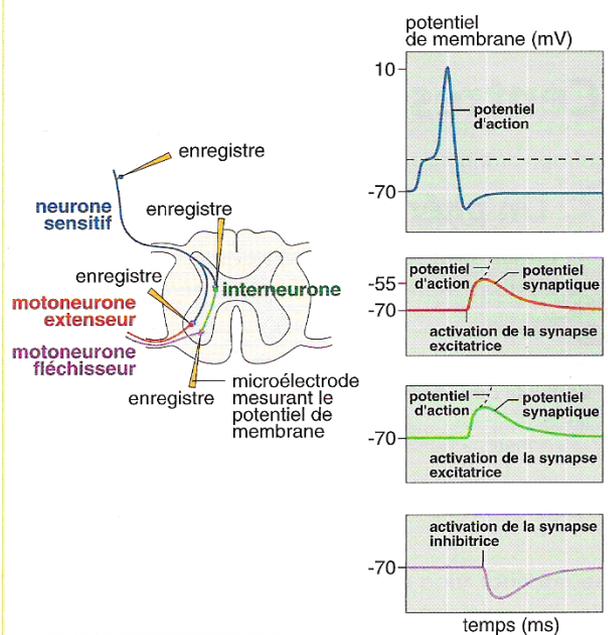
On analyse les potentiels de membrane correspondant à divers éléments du circuit de ce réflexe : le neurone sensitif, le motoneurone extenseur, l'interneurone et le motoneurone fléchisseur > **Doc. 4**.

Pour mesurer l'intégration de plusieurs signaux au niveau du corps cellulaire, on effectue deux stimulations infraliminaires E_1 et E_2 , successives ou simultanées > **Doc. 5a**. On reproduit ensuite l'expérience en diminuant le délai entre ces deux stimulations > **Doc. 5b**. Enfin, on excite deux dendrites simultanément > **Doc. 5c**.

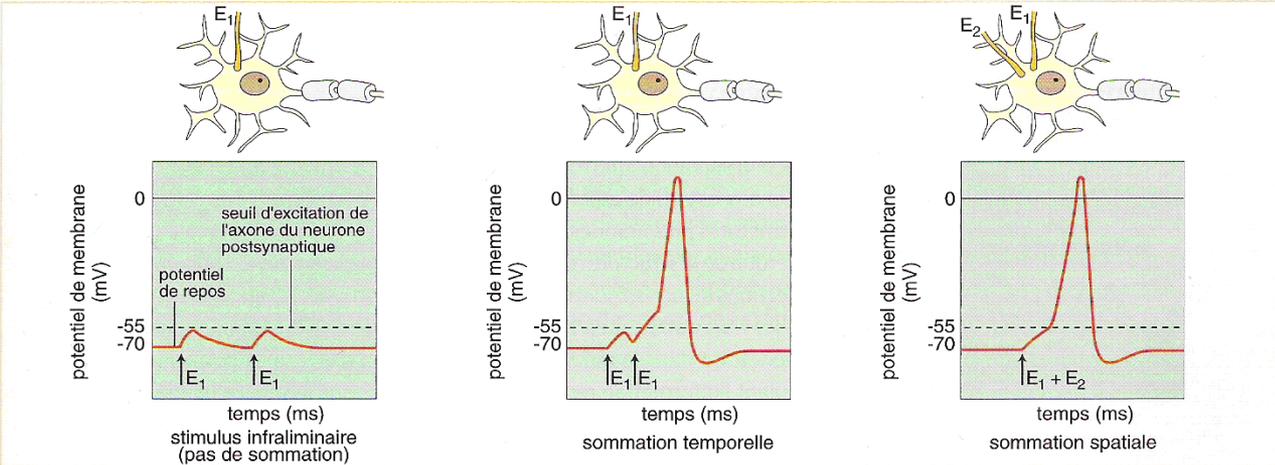
VOCABULAIRE

Intégration : fonction d'un neurone consistant à recueillir des informations spatiotemporelles pour permettre l'élaboration d'une réponse.

Stimulation infraliminaire : stimulus d'intensité trop faible ne permettant pas d'engendrer un potentiel d'action.

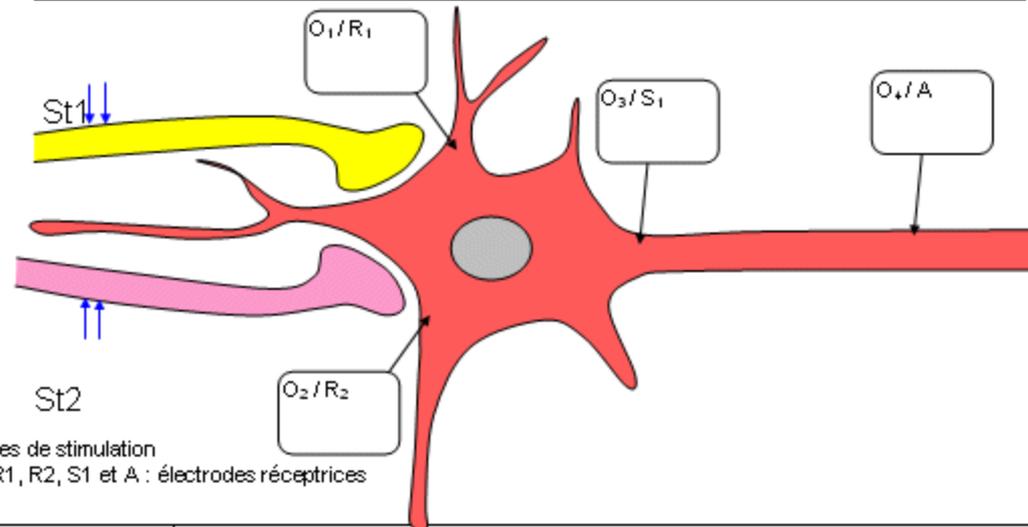


> **Doc. 4** Enregistrement intracellulaire des réponses de divers éléments du circuit du réflexe myotatique.



> **Doc. 5** Enregistrements de potentiels de membrane au niveau du corps cellulaire d'un neurone.

simulation de la transmission synaptique d'après logiciel Simsynapse



St1 et St2 : électrodes de stimulation
O : oscilloscopes ; R1, R2, S1 et A : électrodes réceptrices

Caractéristiques des stimulations portées en St1	Schémas des enregistrements obtenus en :		
	R1	S1	A
1 stimulation d'intensité 3 nA			
1 stimulation d'intensité 9 nA			
Description des variations du potentiel de membrane	légères dépolarisations de la membrane postsynaptique d'amplitude proportionnelle à l'intensité de stimulation qui s'affaiblissent en se propageant de R1 à S1		les dépolarisations postsynaptiques (PPSE) ne se propagent pas dans l'axone
2 stimulations de 9 nA espacée de 0.9 mS			
Description des variations du potentiel de membrane	la sommation de 2 PPSE, nés d'une double stimulation, est réalisée dans le segment initial axonique. Celle permet de générer un PA		le PA se propage sans perte dans l'axone

Caractéristiques des stimulations portées en St2	Schémas des enregistrements obtenus en :		
	R2	S1	A
1 stimulation d'intensité 3 nA			
1 stimulation d'intensité 9 nA			
Description des variations du potentiel de membrane	ici, au niveau de la membrane, la stimulation génère une hyperpolarisation (PPSI) dont l'amplitude est proportionnelle à l'intensité de stimulation les PPSI se propagent jusqu'au segment initial en s'affaiblissant		les PPSI ne se propagent pas dans l'axone