

# SYNAPSE ET TRANSMISSION SYNAPTIQUE

## TRANSMISSION SYNAPTIQUE ET SYNAPSE

### **Définition de la synapse:**

Zone de jonction entre

- deux neurones
- un neurone et un autre type de cellule

### **Rôle des synapses:**

Assurer la communication de l'information

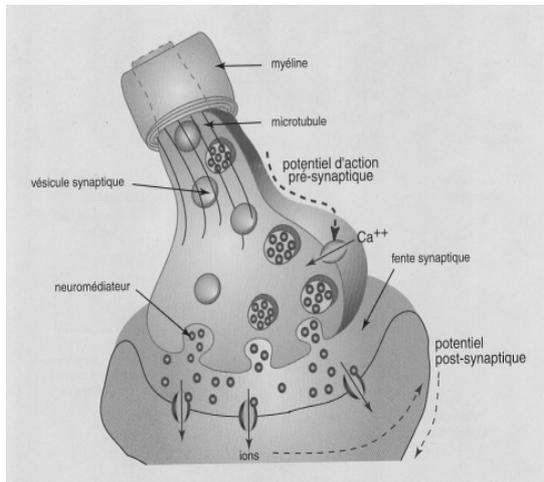
### **Sens du transfert:**

de la terminaison axonale (extrémité présynaptique) vers la cellule cible (extrémité postsynaptique)

### **Synapse particulière:**

= jonction neuromusculaire: synapse entre l'axone d'un neurone moteur et un muscle squelettique (membrane postsynaptique = plaque motrice)

## TRANSMISSION SYNAPTIQUE ET SYNAPSE



### Présynapse

Synthèse  
Libération  
Recapture  
Liaison autorécepteurs

### Synapse

Dégradation

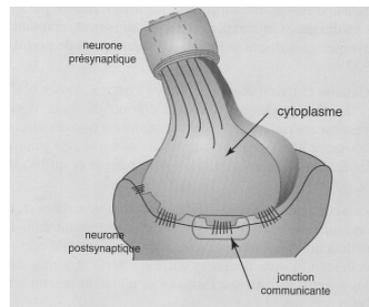
### Postsynapse

Liaison récepteurs  
Activation des voies de signalisation

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 267

## TRANSMISSION SYNAPTIQUE ET SYNAPSE

### Synapses électriques

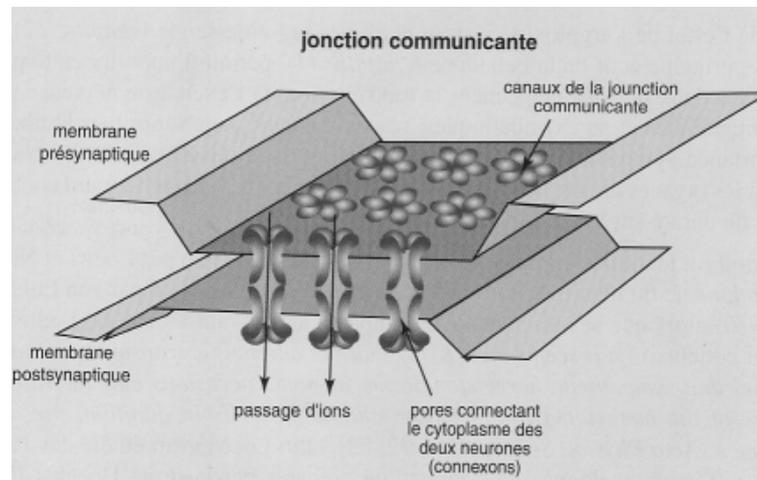


- Zones particulières de contact entre deux neurones dont les membranes plasmiques sont reliées par des jonctions communicantes
- Caractérisées par un espace entre les membranes pré-et postsynaptiques très réduit permettant une transmission très rapide et une synchronisation des réponses

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 266

# TRANSMISSION SYNAPTIQUE ET SYNAPSE

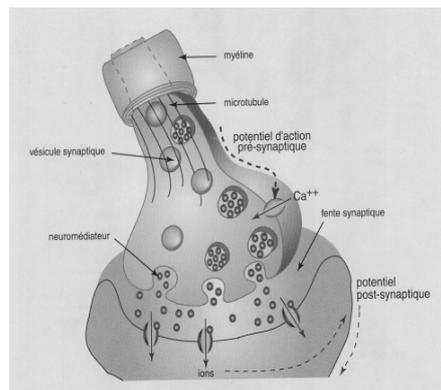
## Synapses électriques



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 266

# TRANSMISSION SYNAPTIQUE ET SYNAPSE

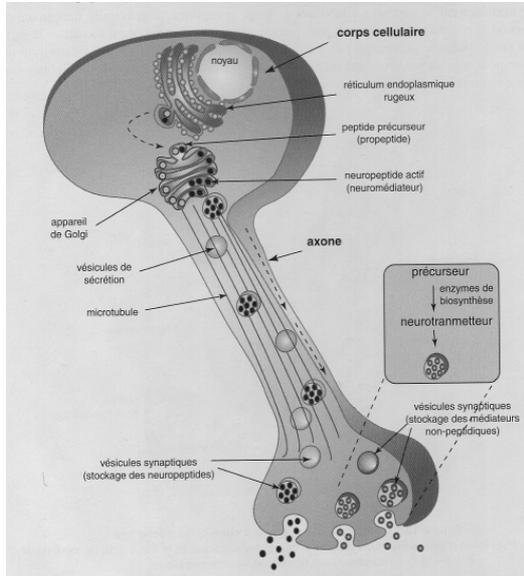
## Synapses chimiques



- Se caractérisent par la sécrétion d'un médiateur par l'extrémité présynaptique qui peut être dégradé dans l'espace synaptique ou interagir avec au niveau des membranes pré- et post- synaptiques

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 267

# NEURONE PRESYNAPTIQUE

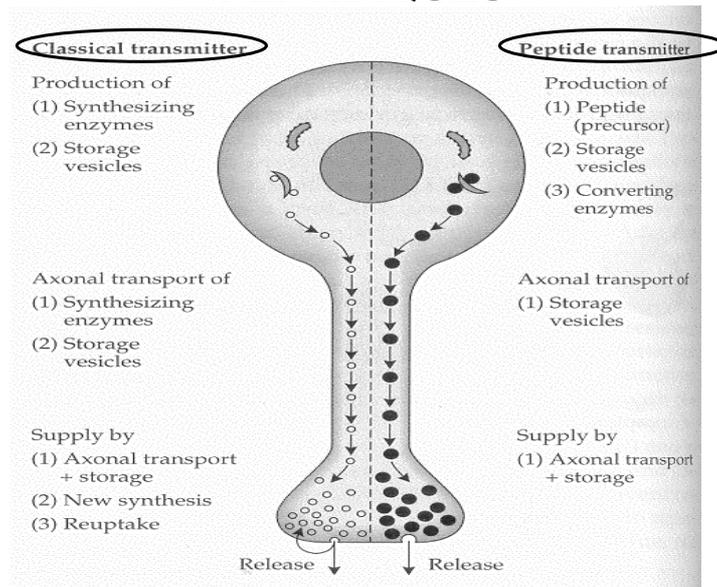


La synthèse et le stockage font appel à des processus distincts en fonction de la nature chimique du médiateur peptidique ou non peptidique

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 268

2004-2005

# MEDIATEURS PEPTIDIQUES ET NON PEPTIDIQUES



2004-2005

Principles of Neuropharmacology - Feldman, Meyer, Quenzer Ed. - Sinauer Associates Inc. 1997 - pp458

## MEDIATEURS PEPTIDIQUES ET NON PEPTIDIQUES

<u>Petites molécules</u>	<u>Neuropeptides</u>
<u>Amines biogènes</u> Acétylcholine Dopamine Noradrénaline Adrénaline Serotonine Histamine	<u>Peptides opioïdes</u> Leucine enképhaline Methionine enképhaline B-endorphine Dynorphines
<u>Acides aminés</u> Aspartate Acide $\gamma$ -aminobutyrique Glutamate Glycine Homocysteine Taurine	<u>Peptides hypophysaires</u> Ocytocine Vasopressine Hormone adrénocorticotrope Hormone thyro-stimulante
<u>Nucléotides</u> Adénosine Adénosine triphosphate	<u>Peptides gastro-intestinaux</u> Cholécystokinine Substance-P Neurotensine

2004-2005

## SYNTHESE ET TRANSPORT DES MEDIATEURS NON PEPTIDIQUES

Le chemin entre le lieu de synthèse (cytosol de la synapse) le lieu de sécrétion (terminaisons axonales) est COURT.

- Production des enzymes de synthèse des médiateurs non peptidiques par les polyribosomes libres du cytoplasme somatique
- Transport de ces enzymes et des précurseurs des neurotransmetteurs vers la terminaison synaptique grâce au transport axonal rétrograde\* lent
- Synthèse des neurotransmetteurs dans le cytosol synaptique
- Transport des neurotransmetteurs du cytosol synaptique dans les vésicules de stockage dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux

2004-2005

## SYNTHESE ET TRANSPORT DES MEDIEATEURS PEPTIDIQUES

Le chemin entre le lieu de synthèse (soma) et le lieu de sécrétion (terminaisons axonales) est LONG.

- Synthèse dans le corps cellulaire du neurone, au niveau des ribosomes
- Transport dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux.
- Passage dans l'appareil de Golgi puis, de là, dans des vésicules de sécrétion.
- Transport de ces vésicules de sécrétion par le transport axonal antérograde\* rapide jusque dans les terminaisons de l'axone du neurone peptidergique

2004-2005

## NEURON = FONCTIONNAL UNIT OF SNC Anterograde and retrograde movment

### Mouvement antérograde

Le flux du matériel se déplace du soma vers les terminaisons synaptiques.

**Mouvement antérograde rapide:** Les protéines et les lipides synthétisés par le REG et l'appareil de Golgi sont assemblés dans les organites du soma et pénètrent dans l'axone où ils sont transportés le long des microtubules grâce à des molécules de kinésine. Celles-ci s'attachent à un organite et le déplacent sur une courte distance avant de le relâcher.

**Mouvement antérograde lent:** les composants du cytoquelette et leur protéines associées sont transportés le long de l'axone sous forme polymérisation vers les terminaisons synaptiques où ils seront dégradés

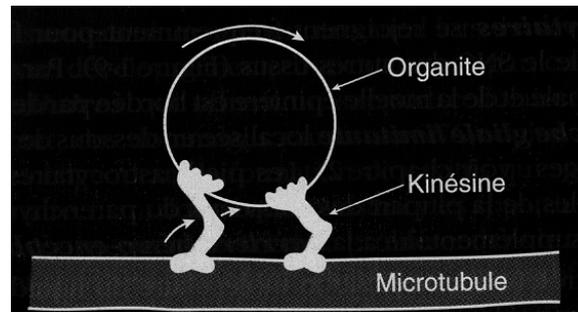
### Mouvement rétrograde

Un grand nombre d'organites intracellulaires, d'enzymes et de fragments de membrane sont partiellement dégradés puis stockés dans des vésicules lysosomiales afin de permettre leur transport rétrograde vers le soma. Ce processus permet à ces matériaux d'être recyclés et réutilisés. Il est effectué grâce à la dynéine

2003-2004

## NEURON = FONCTIONNELLE UNIT OF SNC

### Anterograde transport



Neurosciences médicales  
Pritchard and Alloway  
De Boeck University (2002), pg21

2003-2004

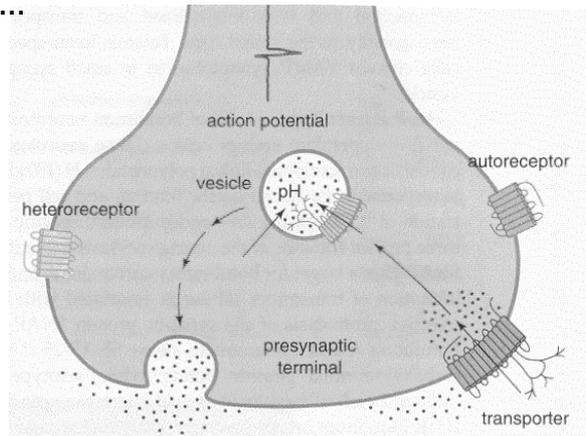
## CIBLES POTENTIELLES DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DES NEUROTRANSMISSIONS

- Moduler la synthèse ou la libération du médiateur
- Interférer avec la recapture (inhibiteurs de recapture)
  - NETs: Norepinephrine transporters
  - DATs: dopamine transporters
  - SERTs: 5-hydroxytryptamine transporters
- Inhiber la dégradation (inhibiteurs enzymatiques)
  - Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
  - Inhibiteur des monoamines oxydase (MAO)
  - Inhibiteur de la catechol-O-méthyl transférase (COMT)
- Bloquer ou activer les récepteurs (antagonistes ou agonistes / auto- ou hétéro-récepteurs)
- Agir au niveau de la transduction du signal

2004-2005

## CIBLES POTENTIELLES DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DES NEUROTRANSMISSIONS

Synthèse, exocytose, Liaison aux transporteurs auto- et hétéro-recepteurs...



2004-2005

Langer TiPS 1997 18: 95-99

## LES TRANSPORTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION

Transporters

Belong to a superfamily of Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> dependent transporters  
Share genetic structural and functional homologies

Transporter interacting drugs

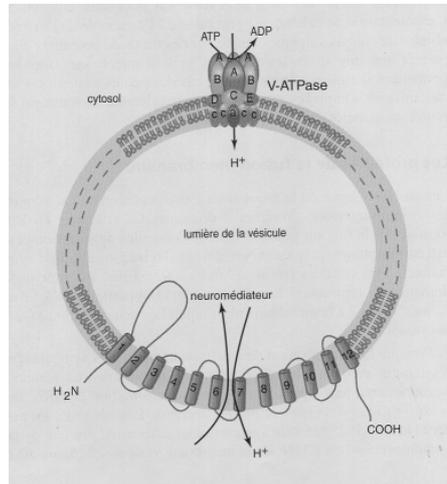
Competition for uptake (amphetamine and DAT)  
Prevention of uptake (cocaine and DAT)

2004-2005

# LES TRANSPORTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION

Structure

12 hélices trans-membranaire



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 269

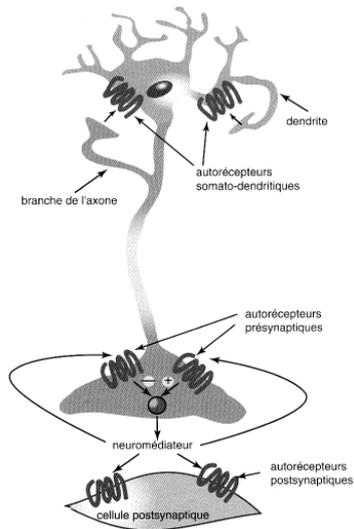
2004-2005

# LES TRANSPORTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION

Nomenclature	Transporteur de la Noradrénaline NET	Transporteur de la Dopamine DAT	Transporteur de la Sérotonine SERT
<b>Substrats endogènes</b>	noradrénaline adrénaline dopamine	dopamine adrénaline noradrénaline	sérotonine
<b>Substrats synthétiques</b>	amphétamine	amphétamine	amphétamine
<b>Inhibiteurs non sélectifs</b>	cocaïne	cocaïne	cocaïne
<b>Inhibiteurs sélectifs (pCl<sub>50</sub>)</b>	mazindol (8,9) nisoxétine (8,4) nomifensine (8,1)	mazindol (8) WIN 35428 (7,9) GBR 12935 (7,6)	paroxétine (9,6) sertaline (9,1) fluoxétine (8,5)
<b>Nombre de résidus amino-acyls</b>	617	620	630
<b>Localisation chromosomique</b>	16q12.2	5p15.3	17q11.1-12

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); pg 268

## LES AUTORECEPTEURS COMME CIBLES POTENTIELLES DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION



Les autorécepteurs sont des récepteurs sélectifs du médiateur libéré mais localisés sur le neurone d'origine du médiateur. Ils assurent un rétrocontrôle de la sécrétion en modulant,

- soit le processus d'exocytose pour les autorécepteurs présynaptiques,
- soit la genèse du potentiel d'action axonal pour les autorécepteurs somato-dendritiques

2004-2005

## LES AUTO- ET HETERO-RECEPTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE DE L'AUGMENTATION ET DE LA DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION

Table 1. Presynaptic terminal autoreceptors and heteroreceptors that modulate the release of neurotransmitters

Neurotransmitter	Inhibitory autoreceptor	Facilitatory autoreceptor	Inhibitory heteroreceptors	Facilitatory heteroreceptors
Noradrenaline	$\alpha_2$ -adrenoceptor	$\beta_2$	Opiate, histamine $H_3$ , $M_2$ , dopamine D2	Angiotensin II, nicotinic
Dopamine	D2/D3	–	$M_2$	Nicotinic, NMDA
Acetylcholine	$M_2$	Nicotinic	$\alpha_2$ -adrenoceptor, dopamine D2/D3, 5-HT <sub>3</sub>	NMDA
5-HT	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>3</sub>	$\alpha_2$ -adrenoceptor	–
Histamine	$H_3$	–	–	–
GABA	GABA <sub>B</sub>	–	–	–
Glutamate	Metabotropic	–	–	Nicotinic

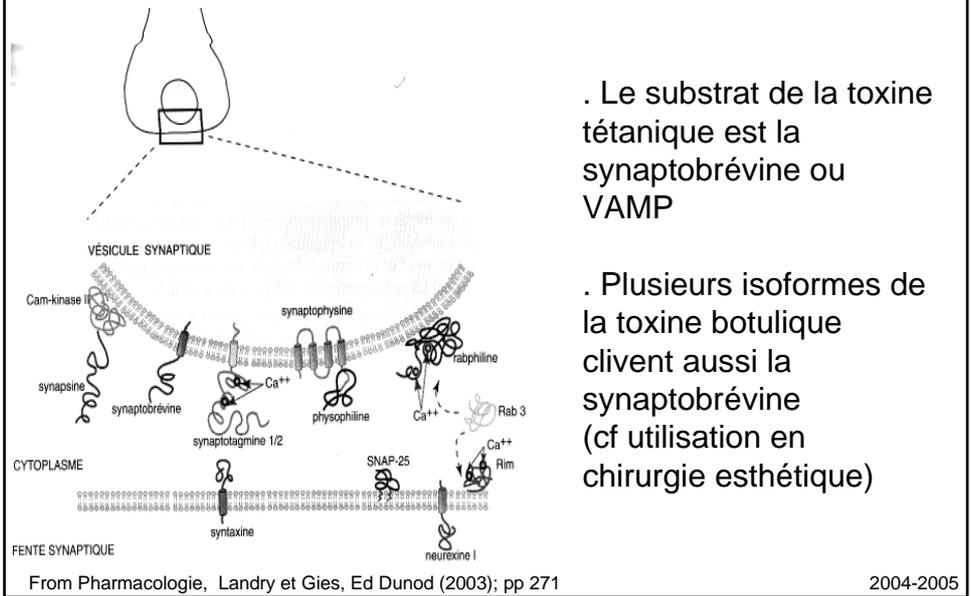
**Heteroreceptor:** presynaptic receptors that modulate neurotransmitter release as a response to chemical signals present in the synaptic cleft other than the neurone's own transmitter

- cotransmitter neuropeptides
- transmitters released from adjacent terminals
- other substances that are locally produced or blood borne

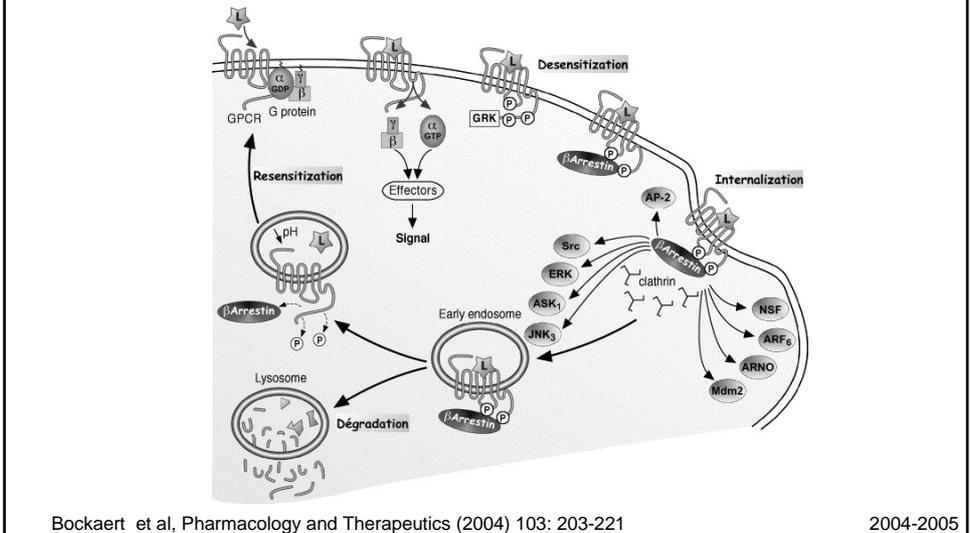
Langer TIPS 1997 18: 95-99

2004-2005

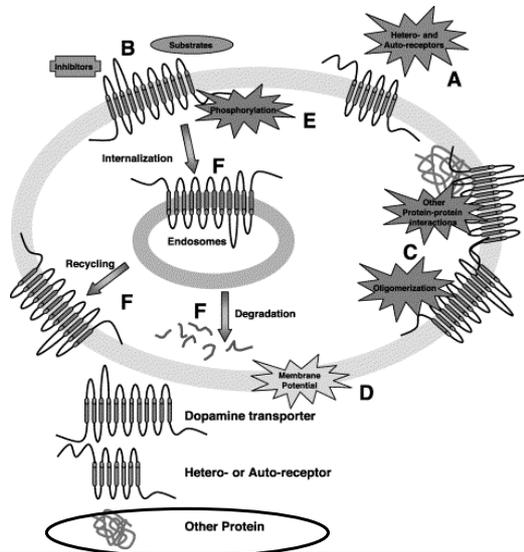
## PROTEINS INVOLVED IN EXOCYTOSIS AS A TARGET FOR MODULATION OF NEUROTRANSMISSION



## LA DESENSIBILISATION, L'INTERNALISATION ET LA DEGRADATION DES RECEPTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE D'UNE MODULATION DE LA NEUROTRANSMISSION



# LES PROTEINES LIEES AUX RECEPTEURS COMME CIBLE POTENTIELLE D'UNE MODULATION DE LA NEUROTRANSMISSION



2004-2005