

Neurobiologie moléculaire et fonctionnelle

Chimie du système nerveux

Introduction

Le cerveau humain comprend quelque 100 milliards de neurones dont chacun est capable d'en influencer beaucoup d'autres. De toute évidence, il faut des mécanismes extrêmement complexes et efficaces pour rendre possible la communication entre ce nombre astronomique d'éléments. C'est ce que font les synapses, c'est-à-dire les contacts fonctionnels entre neurones.

1. 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, cellules musculaires et glandulaires. Le neurone « amont » qui constitue la source de courant est appelé **présynaptique** et le neurone « aval » vers lequel passe le courant est appelé **postsynaptique**. L'élément présynaptique est généralement composé d'un **bouton terminal**, alors que l'élément postsynaptique peut être une **dendrite**, le **soma** d'un autre neurone ou une **cellule non neuronale**. L'espace entre la membrane présynaptique et la membrane postsynaptique représente **la fente ou l'espace synaptique**.

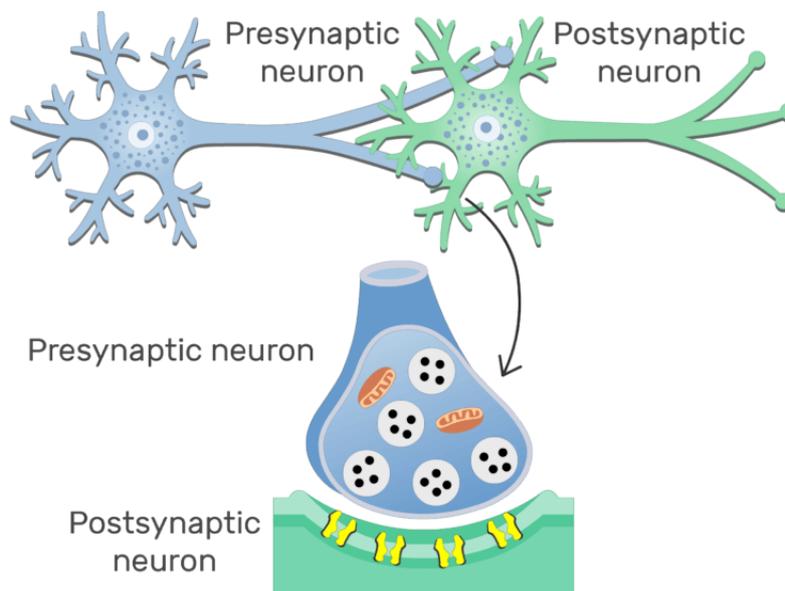


Figure 1. Schéma représente une synapse chimique.

En se fondant sur le mécanisme de transmission qu'elles utilisent, on peut en distinguer deux types de synapses: **les synapses électriques** et **les synapses chimiques**. Les synapses électriques laissent passer le courant par des jonctions communicantes, canaux membranaires spécialisés qui mettent deux cellules en contact l'une avec l'autre. En revanche, les synapses chimiques ont recours à la sécrétion de **neurotransmetteurs** comme supports de la communication; les acteurs chimiques, libérés par les neurones présynaptiques produisent un courant secondaire dans les neurones postsynaptiques en activant des molécules réceptrices spécifiques. On ne connaît pas le nombre total des neurotransmetteurs, mais il dépasse de loin la centaine.

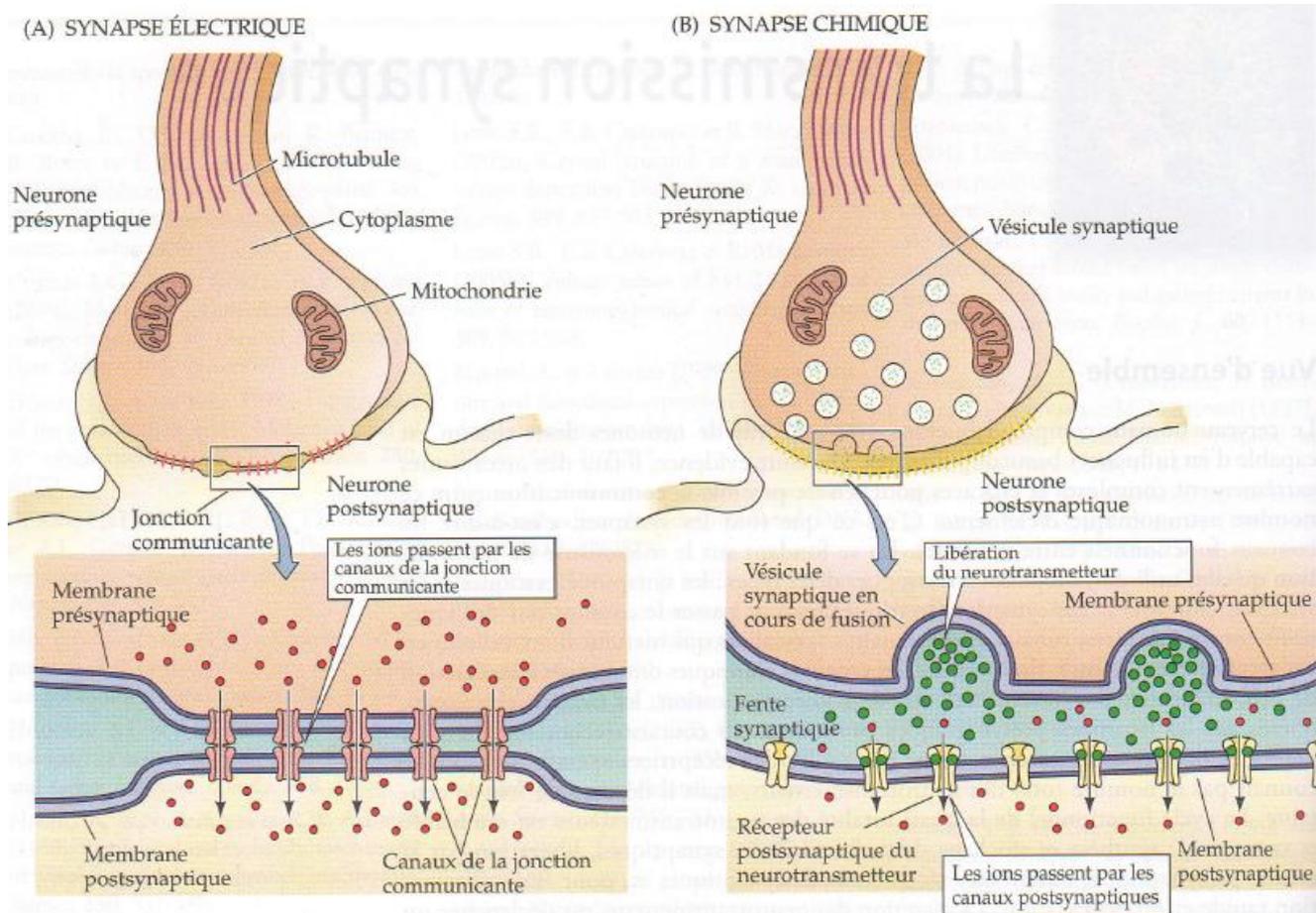


Figure 2. Les synapses chimiques et électriques présentent des différences fondamentales dans leurs mécanismes de transmission. (A) Dans les synapses électriques, des jonctions communicantes entre les membranes pré- et postsynaptiques permettent le passage passif du courant par les canaux intercellulaires. Le courant qui passe modifie le potentiel de la membrane postsynaptique et déclenche (ou, rarement, inhibe) l'émission de potentiels d'action postsynaptiques. (B) Dans les synapses chimiques, il n'y a pas de continuité intercellulaire, de sorte qu'aucun courant ne passe directement de la cellule présynaptique à la cellule postsynaptique. Le passage d'un courant synaptique à travers la membrane postsynaptique n'a lieu qu'en réponse à la sécrétion de transmetteurs qui ouvrent ou ferment les canaux ioniques postsynaptiques après s'être liés aux molécules des récepteurs.

1.1. Les synapses électriques

Les synapses électriques sont minoritaires en nombre mais présentes dans tout le système nerveux. De telles synapses sont également trouvées entre de nombreuses cellules non neuronales, comme les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les cellules myocardiques....

Les synapses électriques permettent le passage direct, passif, de courants ioniques d'un neurone à l'autre, par l'intermédiaire de canaux membranaires spécialisés. Les synapses électriques sont situées en des régions particulières des cellules, dites **jonctions communicante** étroites ou **lacunaires (gap junctions)** où l'espace entre les membranes pré- et postsynaptiques n'est que de 3 nm, contre 20 à 50 nm pour les synapses chimiques (Figure 2). Les jonctions étroites comportent, dans la membrane de chaque neurone, des canaux appariés se faisant face avec précision de telle sorte que chaque paire de canaux forme un canal par mise en continuité des canaux de chaque cellule. Chaque canal, appelé **connexon**, est constitué par la combinaison six petites protéines, les **connexines** (Figure 3). Ces canaux permettent le passage des ions, mais leur diamètre, de 1 à 2 nm, est suffisamment important pour laisser passer également de petites molécules organiques (ATP, métabolites cellulaires...), directement du cytoplasme d'une cellule au cytoplasme de l'autre. Le passage des courants ioniques se fait de façon passive par ces canaux, ceux-ci créant une continuité électrique entre deux neurones. La source de courant est habituellement le courant de diffusion passive généré localement par le potentiel d'action (PA), comme dans le cadre de la conduction le long de

l'axone d'un neurone. Ces jonctions directes permettent une **très haute vitesse de transmission** d'un neurone à l'autre. La transmission est ainsi très rapide et un PA du neurone présynaptique produit, quasi instantanément, un PA dans le neurone postsynaptique.

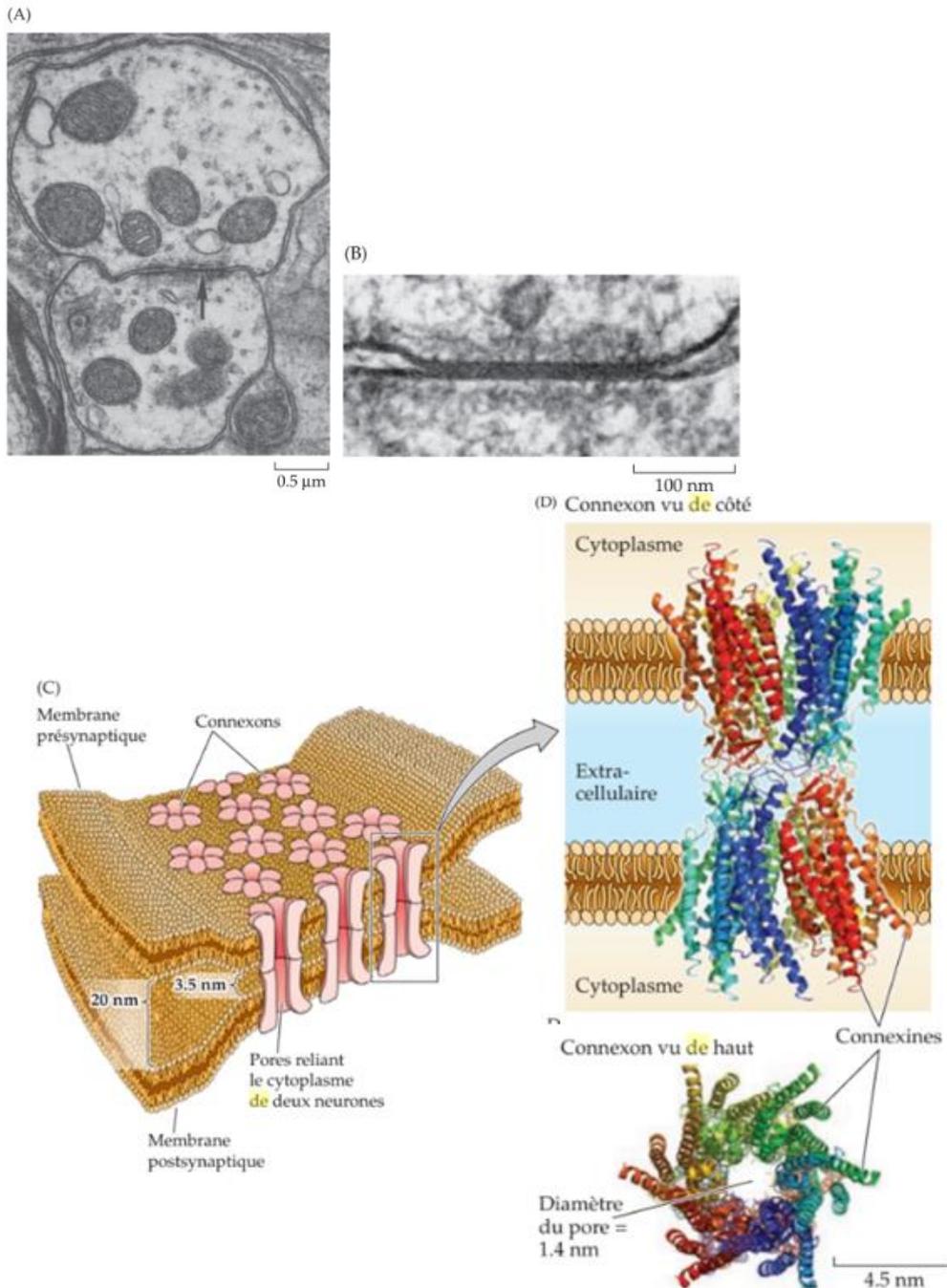


Figure 3. structure des synapses électriques. (A) Micrographie électronique d'une synapse électrique (flèche) reliant deux neurones dans l'olive inférieure du cerveau du mammifère. (B) Micrographie électronique à plus fort grossissement d'une autre synapse électrique, montrant la structure caractéristique des synapses électriques à jonctions communicantes. (C) Les jonctions communicantes sont constituées de complexes hexamériques formés par l'assemblage de sous unités appelées connexons, que l'on trouve à la fois dans les membranes pré- et postsynaptiques. Les pores de ces canaux sont connectés l'un à l'autre, créant une continuité électrique entre les deux cellules. (D) Structure cristallographique des connexons. Les couleurs indiquent les connexines individuelles, protéines membranaires intégrales qui forment les sous-unités des connexons. La vue du dessus montre comment six sous-unités de connexine s'assemblent dans chaque membrane pour former un canal avec un pore exceptionnellement grand.

Dans la majorité des cas, la communication est **bidirectionnelle**, les échanges ioniques ayant lieu dans les deux sens. Lorsque deux neurones sont ainsi couplés électriquement par des synapses électriques, un PA dans le premier neurone provoque un petit courant ionique qui traverse la synapse électrique et atteint le second neurone. Ce courant est à l'origine d'un **potentiel postsynaptique (PPS)** dans le second neurone.

L'intérêt de ces synapses est de permettre la **synchronisation** de l'activité électrique de population de neurones. C'est ainsi que les neurones du tronc cérébral qui produisent l'activité électrique rythmique qui règle la respiration, sont synchronisés par des synapses électriques comme c'est aussi le cas pour des populations d'inter-neurones du cortex cérébral, du thalamus, du cervelet et d'autre régions.

Le rôle précis des synapses électriques varie d'une région du cerveau à une autre. Ces synapses sont souvent trouvées lorsque la fonction de la structure considérée nécessite que l'activité entre neurones voisins soit

hautement synchronisée. Ainsi, les gap junctions entre neurones sont-elles particulièrement fréquentes pendant les premiers stades du développement. Les gap junctions permettraient alors à des cellules voisines d'échanger des signaux à la fois électrique et chimique, susceptibles de contribuer à leur croissance et à leur maturation. Initialement, du fait des études faites exclusivement chez le poisson et les invertébrés, les synapses électriques étaient considérées comme « une forme de communication primitive ». En fait, la différenciation des synapses électriques dans le SNC des mammifères est plus récente que celle de la transmission chimique.

1.2. Les synapses chimiques

Dans le système nerveux de l'homme adulte, en règle générale, la transmission synaptique est d'origine chimique. Les synapses chimiques utilisent des **neurotransmetteurs**, substances chimiques libérées par les neurones présynaptiques, comme support de la communication. Elles sont nettement plus nombreuses que les synapses électriques; leur taille et leur forme varient considérablement dans le système nerveux central. L'information, sous forme d'impulsions électriques se propageant jusqu'à l'extrémité de l'axone, est transformée dans le bouton terminal en un signal chimique qui permet le franchissement de la fente synaptique (ou espace synaptique). Celle-ci a une largeur de 20 à 50 nm, soit 10 fois la largeur de l'espace qui sépare les gaps junctions. Au niveau de la membrane postsynaptique, ce signal chimique est en général à nouveau transformé sous forme d'un signal électrique. Le signal chimique est lui-même représenté par un neurotransmetteur, stocké et libéré par les vésicules synaptiques dans la partie présynaptique.

- L'espace synaptique est rempli d'une matrice de protéines extracellulaires fibreuses qui permettent l'adhésion des membranes pré et postsynaptiques.
- L'élément présynaptique est généralement représenté par une terminaison axonique. Celle-ci contient des dizaines de **vésicules synaptiques** de petit diamètre (50 nm) contenant les neurotransmetteurs de type acides aminés et amines et, pour certains neurones, des vésicules de plus grand diamètre (environ 100 nm) appelées **granules de sécrétion** contenant les neurotransmetteurs de type peptides.
- Dans les membranes pré et postsynaptiques sont accumulées des protéines formant des **zones de différenciation membranaire**. Du côté présynaptique, les zones représentant le site de libération des neurotransmetteurs sont appelées **zones actives**. Les vésicules synaptiques sont rassemblées dans le cytoplasme adjacent aux zones actives. Du côté postsynaptique, la zone contenant les récepteurs des neurotransmetteurs qui transforment le signal intercellulaire en signal intracellulaire est appelée la **densité postsynaptique**.
- Certaines synapses présentent une différenciation pré-synaptique sous forme d'un « ruban » dense autour duquel sont concentrées plusieurs vésicules synaptique (figure 4). Les vésicules synaptiques associées au ruban constituent un ensemble vésicules cinq fois plus facilement mobilisable que les vésicules synaptiques classiques. Ainsi, ces structures permettraient une libération rapide et de longue durée de neuromédiateur.

Les « rubans » synaptiques sont décrits au niveau des synapses des photorécepteurs et des neurones bipolaires de la rétine des vertébrés (Figure 4A). Des structures apparentées se retrouvent au niveau des cellules ciliées de l'oreille interne (Figure 4B) et des récepteurs électriques situés dans la peau de certains Chondrichthyens. Toutes ces synapses sont glutamatergiques.

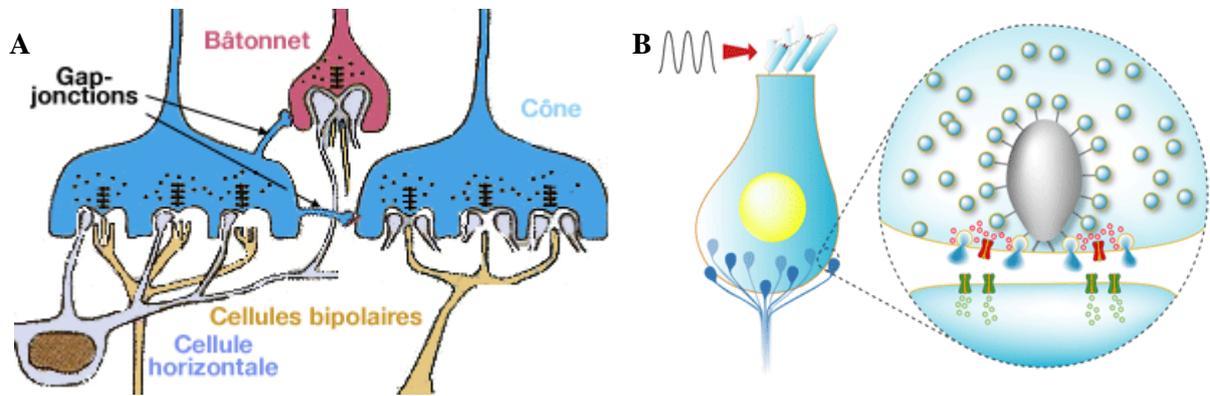


Figure 4. Exemples de synapses à ruban

A - Contacts entre un photorécepteur de la rétine, et des cellules horizontales et bipolaires ; B- Synapses d'une cellule ciliée de l'oreille interne

Au niveau du système nerveux central, les synapses peuvent être classées, selon leur portion pré et postsynaptique, en synapses :

- axodendritiques
- axosomatiques
- axoaxoniques
- dendrodendritiques

Au niveau du système périphérique, on trouve des synapses entre :

- les axones du système nerveux autonome (ou végétatif) et les glandes, les muscles lisses et le cœur ;
- les axones des neurones moteurs de la moelle spinale et les muscles squelettiques. Ces synapses sont les **jonctions neuromusculaires**. La membrane postsynaptique, nommée **plaque motrice**, est organisée en nombreux replis profonds formant l'appareil sous-neural où sont situés les très nombreux récepteurs à l'acétylcholine.