

# Mécanisme de la neuroexocytose

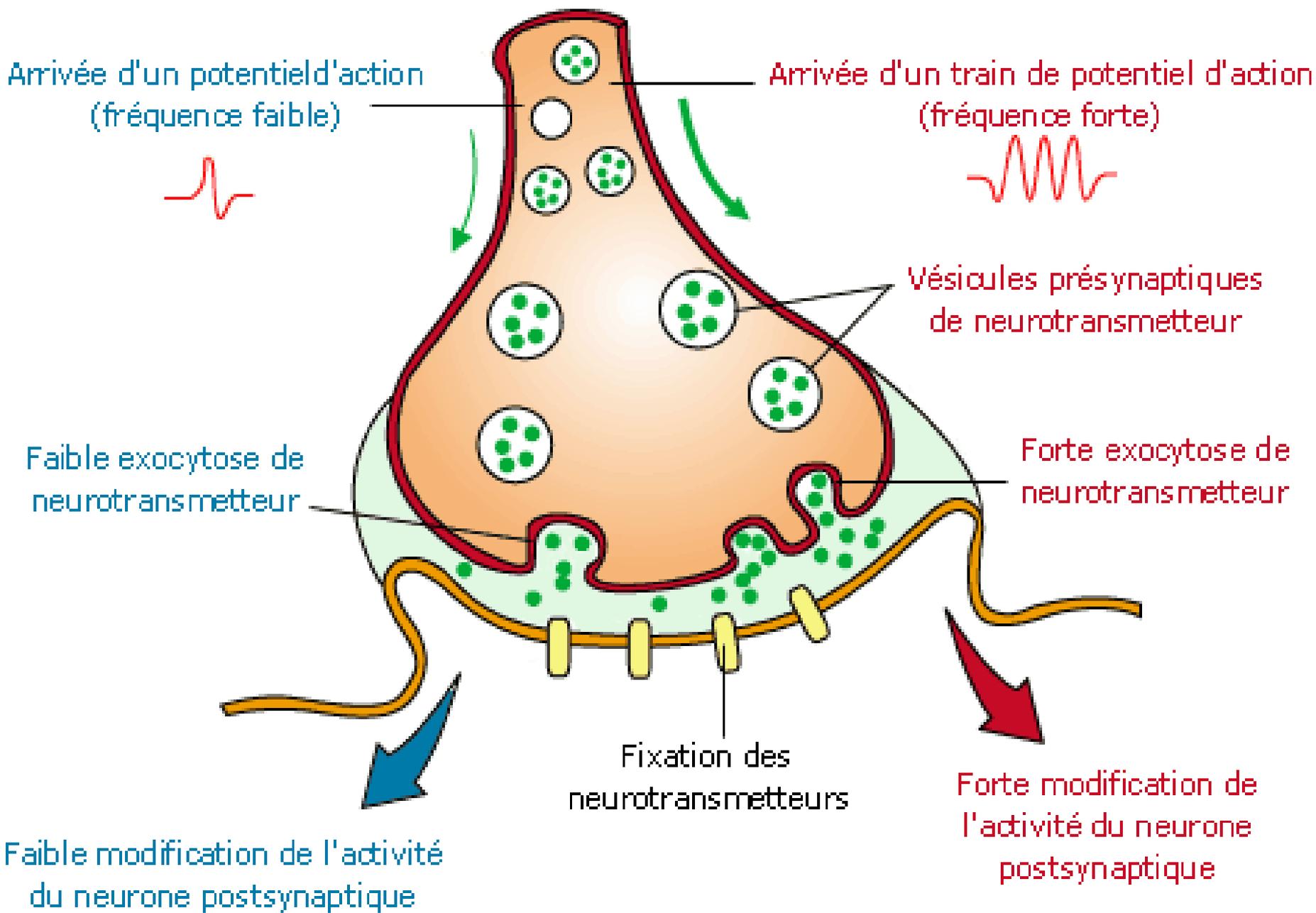
Il y a plus de 30 protéines qui interviennent dans le mécanisme d'action de la neuroexocytose. **VAMP** (vesicle associated membrane protein = **synaptobrevine**), **synaptotagmine** et **Rab3** existent dans la membrane cytoplasmique de la vésicule synaptique. **C'est grâce à la protéine Rab3 que la vésicule synaptique se concentre au niveau des régions actives (régions possédant des canaux calciques).** La vésicule synaptique s'attache au **cytosuqelette via la protéine synapsine.** **SNAP-25** (25 kda) et **syntaxine** se localisent dans la membrane cytoplasmique du neurone présynaptique. **En absence d'entrée des ions calciques, il y a formation de complexe SNARE constitué de VAMP, SNAP-25 et syntaxine mais sans qu'il y ait fusion membranaire.**

Lorsque la concentration intracellulaire des ions calciques s'élève dans le cytoplasme de la terminaison axonique (**le calcium se fixe à la synaptotagmine**), **la synapsine est phosphorylée** donc la vésicule synaptique se détache du cytosquelette et il y a fusion des deux membranes cytoplasmiques (celles de la vésicule synaptique et du neurone présynaptique). **Par conséquent, le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique (c'est la neuroexocytose).**

# Neuroexocytose

Sortie du neurotransmetteur de la cellule présynaptique à la fente synaptique, suite à l'arrivée d'un influx nerveux.

**NT + récepteur postsynaptique = déclenchement de l'influx nerveux**



# Mécanisme de la neuroexocytose

Les catégories de protéines impliquées dans le mécanisme de la neuroexocytose sont :

- 1- *Protéines liant le  $Ca^{2+}$*  : Synaptotagmine, Rabphiline, RIM, DOC 2 et Protéine kinase II  $Ca^{2+}$ -calmoduline dépendante.
- 2- *Protéines associées au SNARE* : Snapine, SNAP, Complexine, NSF, nSec, Tomosyne, Synaphiline, SNAp-25 et Syntaxine.
- 3- *Protéines intervenant dans l'endocytose* : Amphiphysine, Syndapine, Dynamine, Clathrine, AP-2, AP180, Auxiline, Synaptojanine et Hsc70.
- 4- *Protéines formant des canaux, des transporteurs ou des récepteurs* : SV2, Synaptophysine, Neurexine 1, canal  $Ca^{2+}$  et CLI.
- 5- *Protéine liant le GTP* : Rab 3
- 6- *Protéines importantes diverses* : Protéine à filament de cystéine et Synapsine.

# Mécanisme de la neuroexocytose

Les catégories de protéines impliquées dans le mécanisme de la neuroexocytose sont :

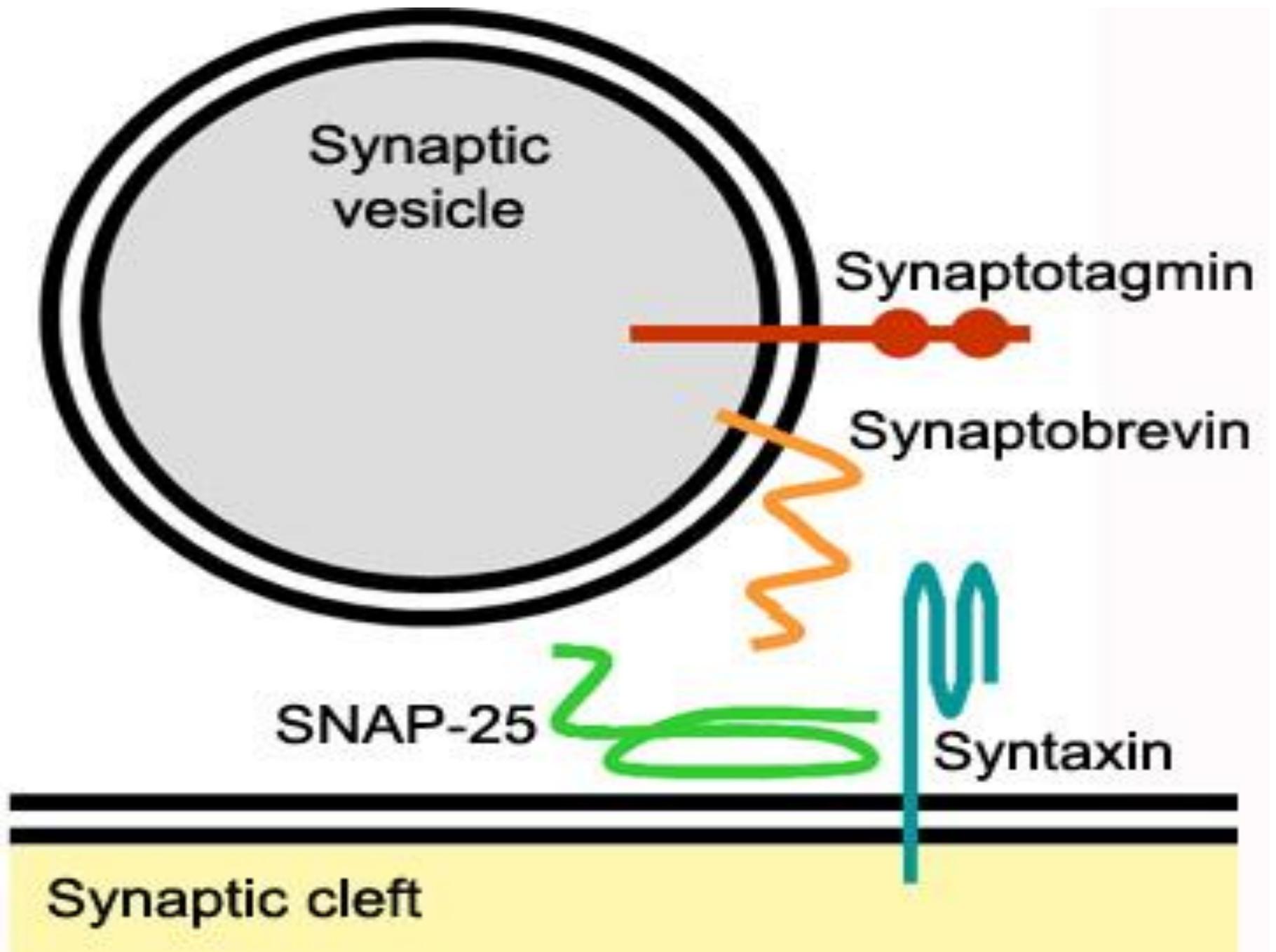
- 1- *Protéines liant le  $Ca^{2+}$*  : Synaptotagmine, Rabphiline, RIM, DOC 2 et Protéine kinase II  $Ca^{2+}$ -calmoduline dépendante.
- 2- *Protéines associées au SNARE* : Snapine, SNAP, Complexine, NSF, nSec, Tomosyne, Synaphiline, SNAp-25 et Syntaxine.
- 3- *Protéines intervenant dans l'endocytose* : Amphiphysine, Syndapine, Dynamine, Clathrine, AP-2, AP180, Auxiline, Synaptojanine et Hsc70.

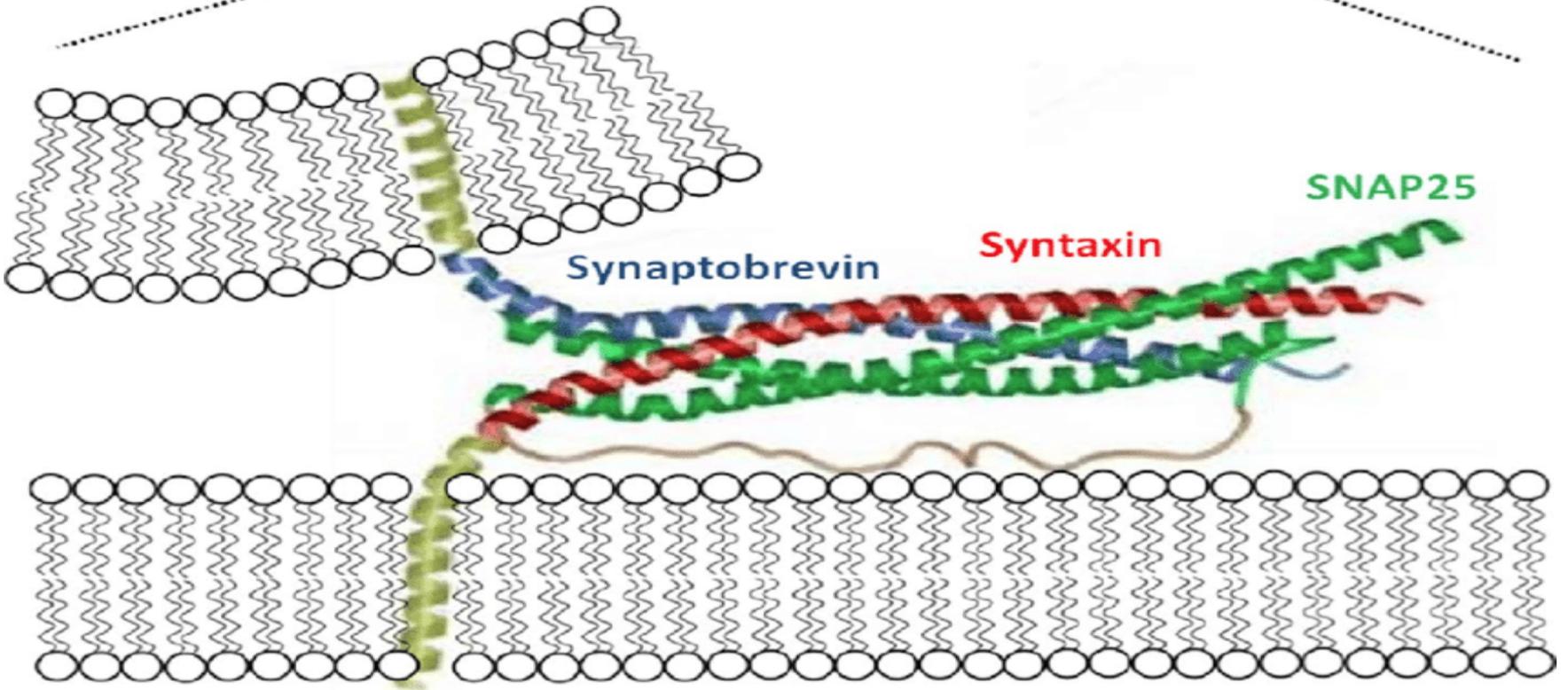
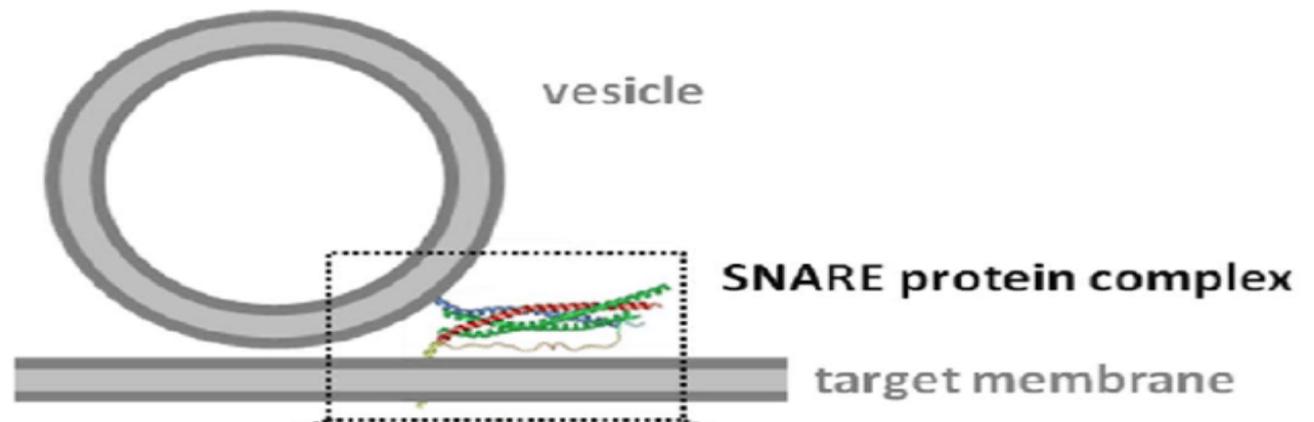
4- *Protéines formant des canaux, des transporteurs ou des récepteurs* : SV2, Synaptophysine, Neurexine 1, canal  $\text{Ca}^{2+}$  et CLI.

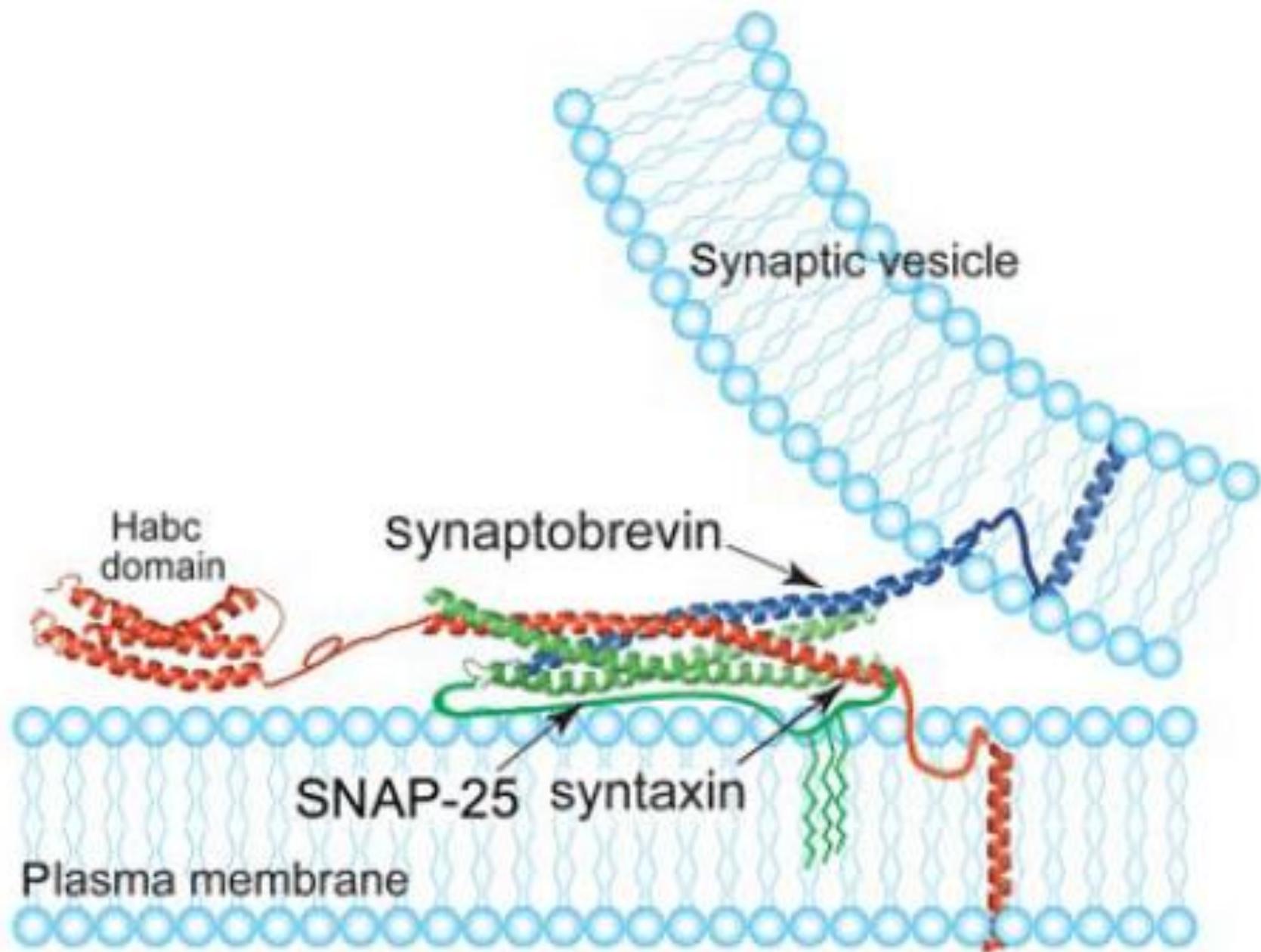
5- *Protéine liant le GTP* : Rab 3

6- *Protéines importantes diverses* : Protéine à filament de cystéine et Synapsine.

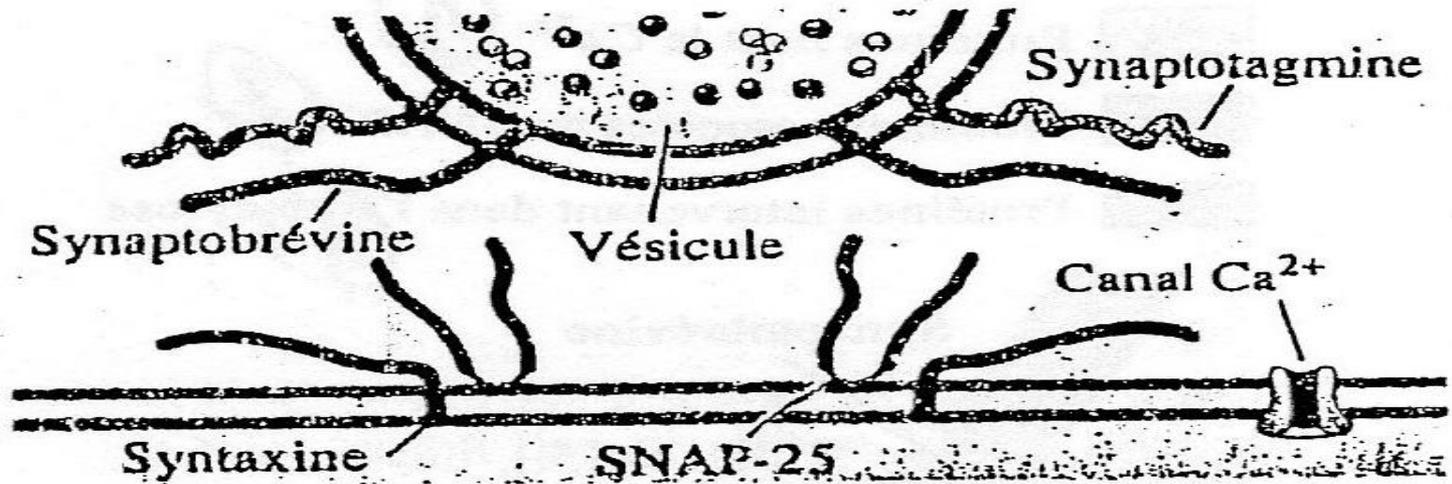




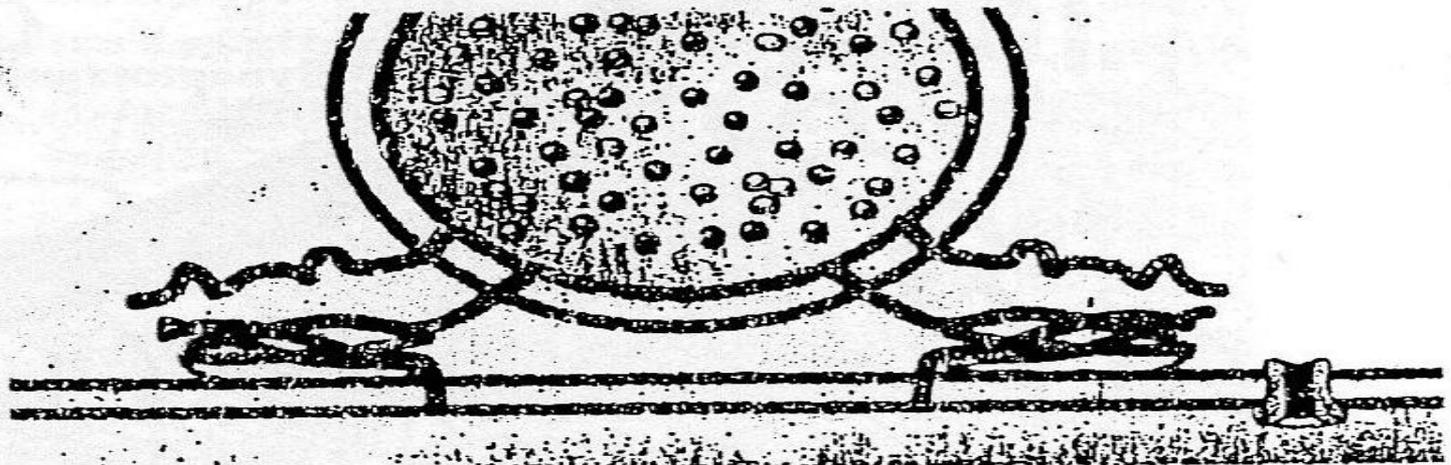




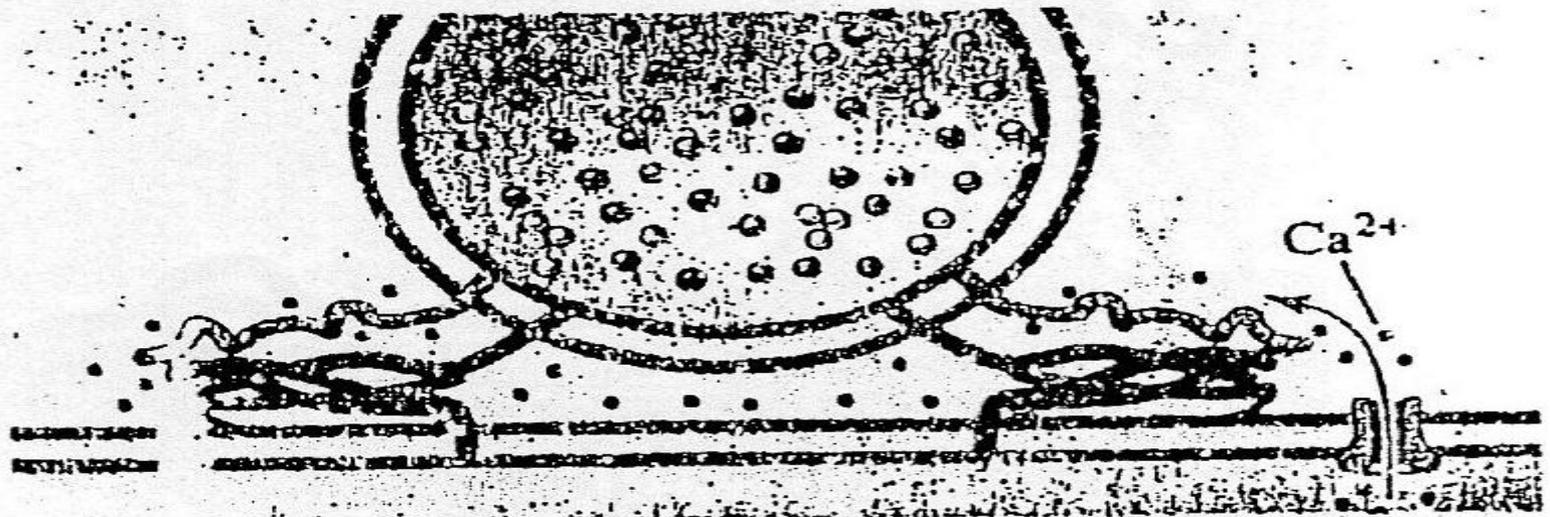
(B) (1) Arrimage de la vésicule



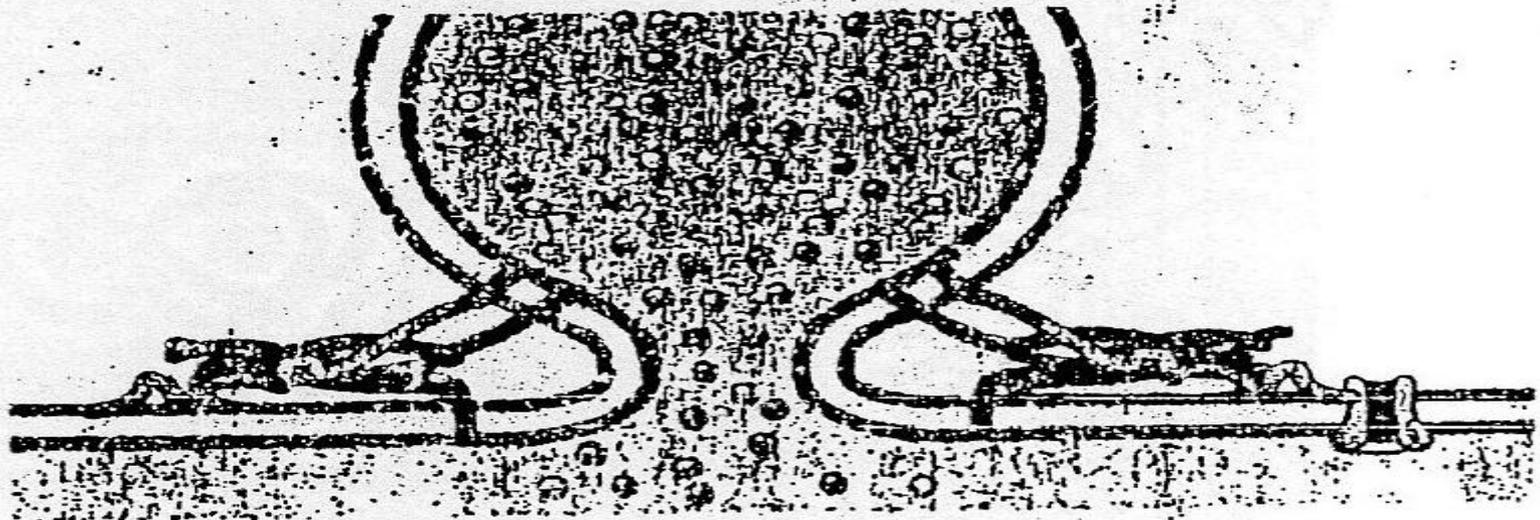
(2) Formation de complexes SNARE qui rapprochent les membranes

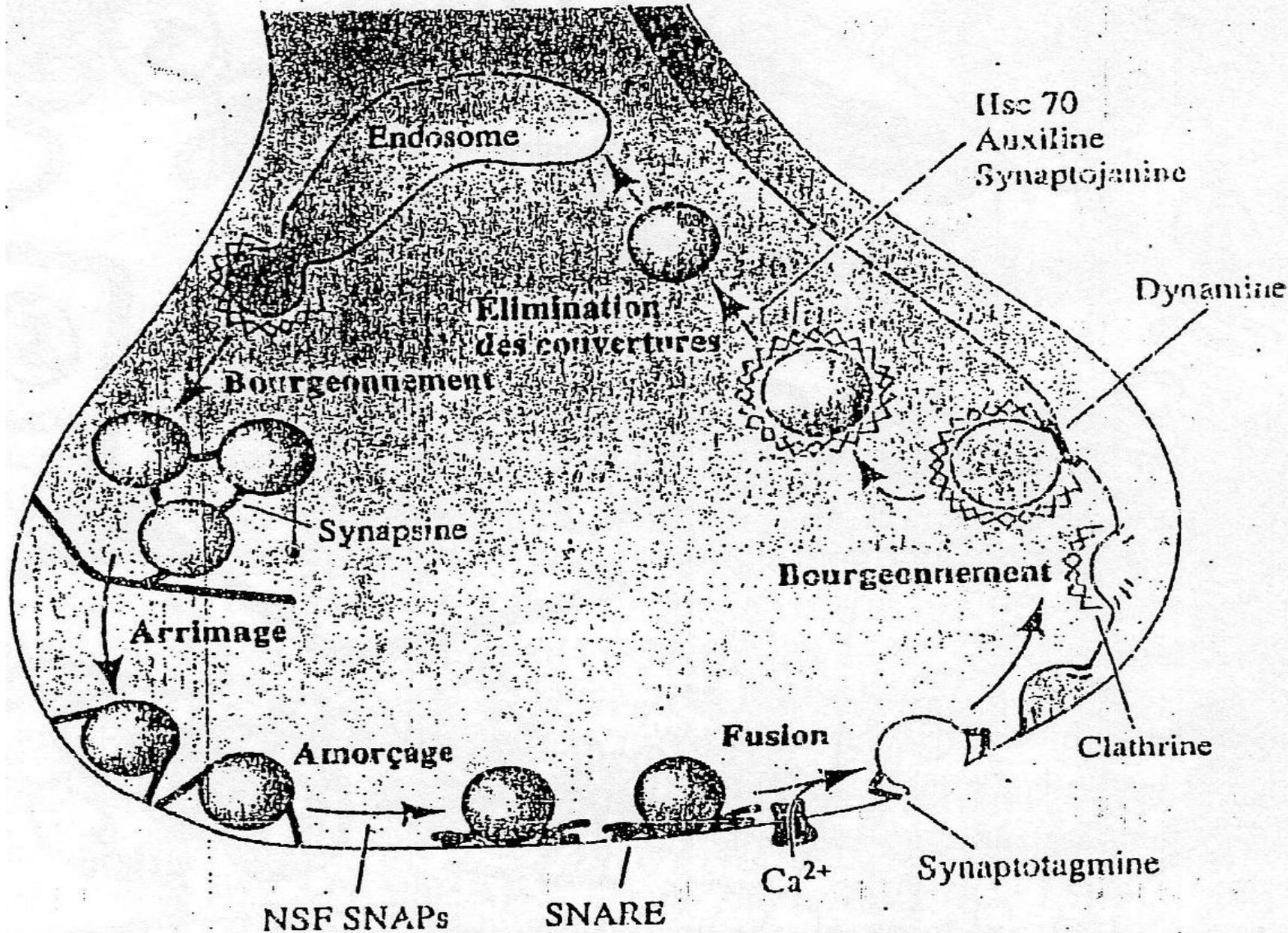


(3) Entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  qui se lie à la synaptotagmine



(4) Catalyse de la fusion des membranes par la synaptotagmine liée au  $\text{Ca}^{2+}$



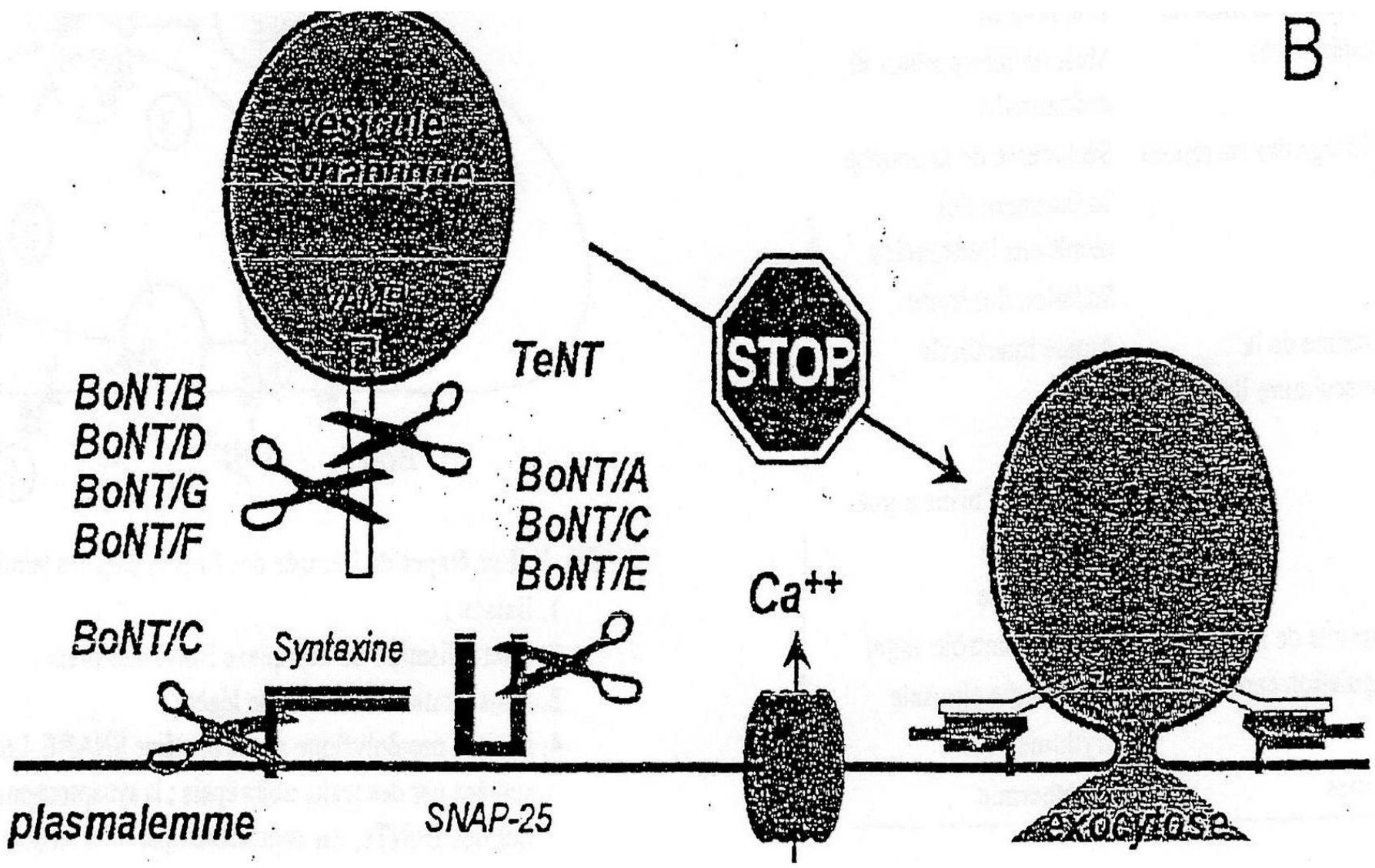


# Neurotoxines clostridiennes = protéases

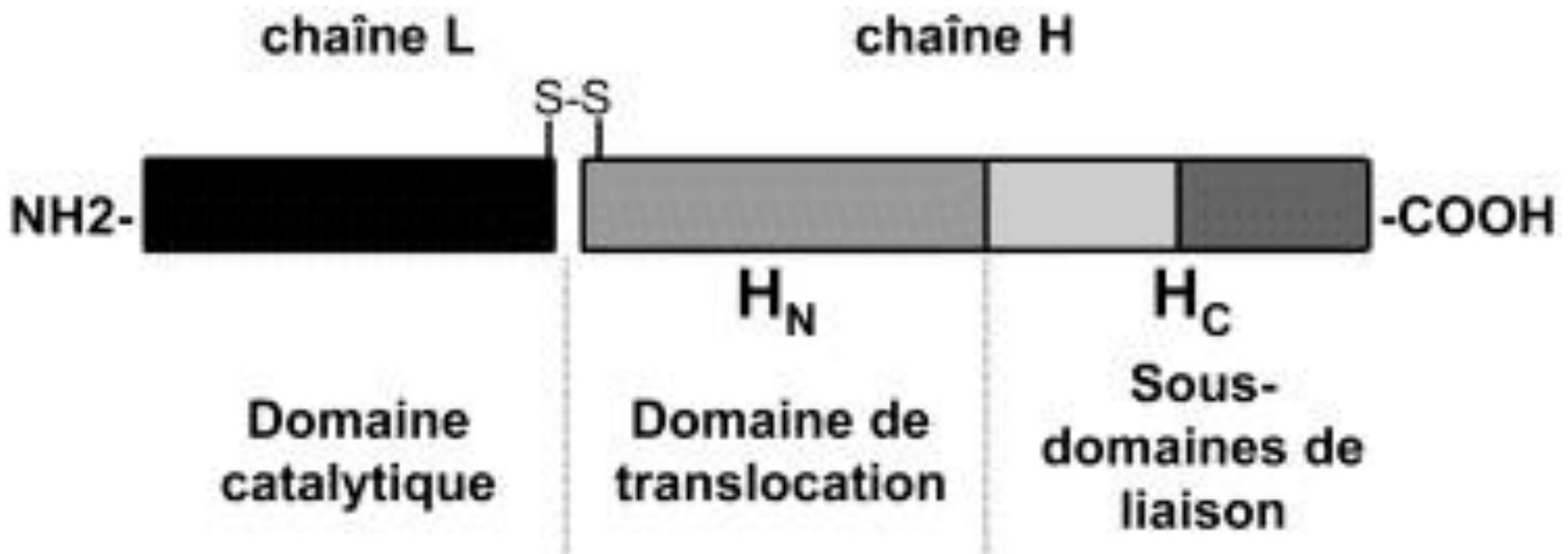
Si l'une des protéines du complexe SNARE est clivée, il y aura l'inhibition de la neuroexocytose donc la paralysie.

*Complexe SNARE = SNAP-25 + Syntaxine + VAMP*

B



Sites d'action des neurotoxines clostridiennes



**Structure d'une neurotoxine clostridienne**

## *Clostridium tetani*

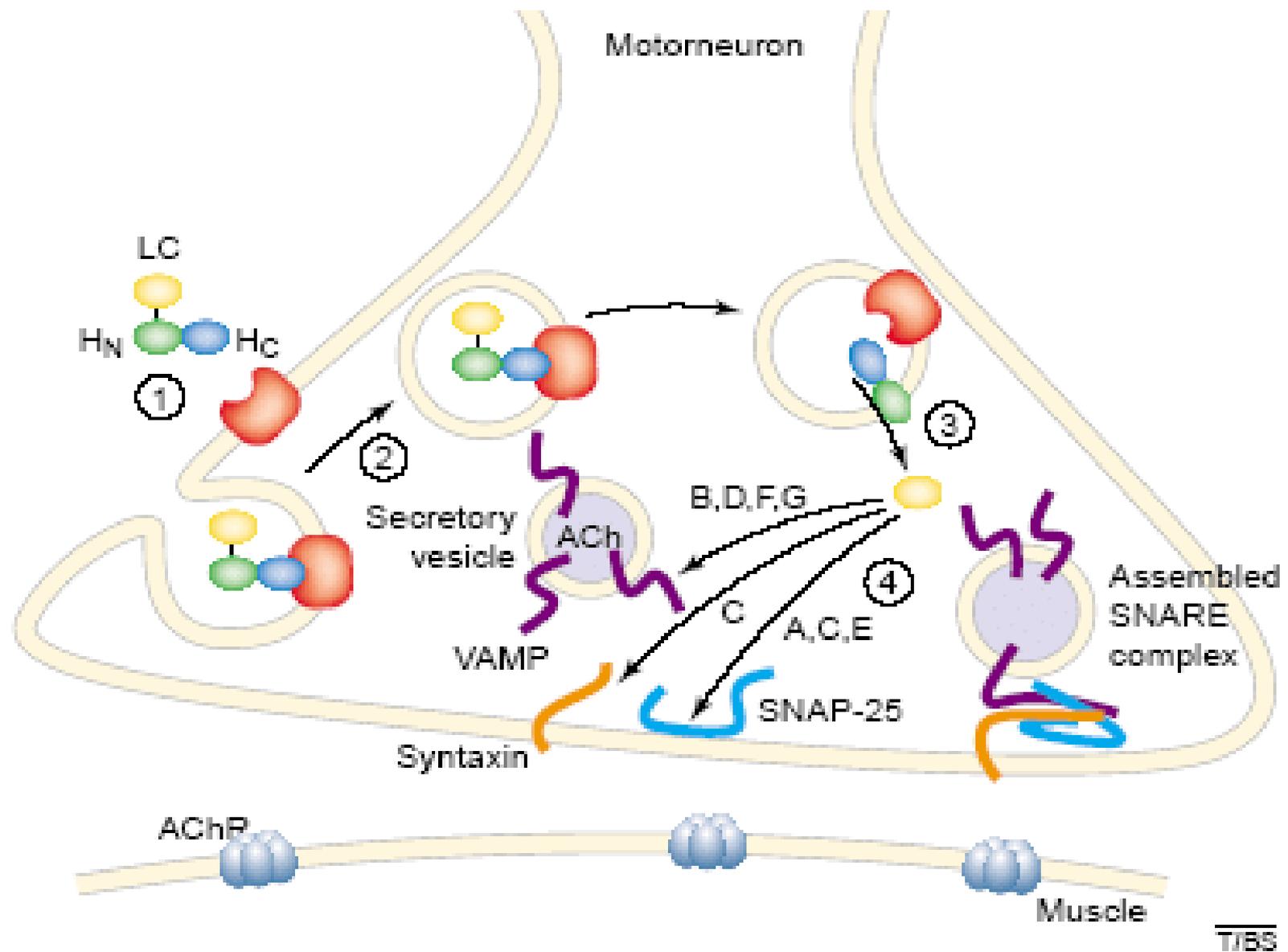
Neurotoxine tétanique (1) : Elle provoque le **tétanos** qui se manifeste par une **paralysie spastique**. Cette dernière est due à l'entrée de cette bactérie dans l'organisme animal.

## *Clostridium botulinum*

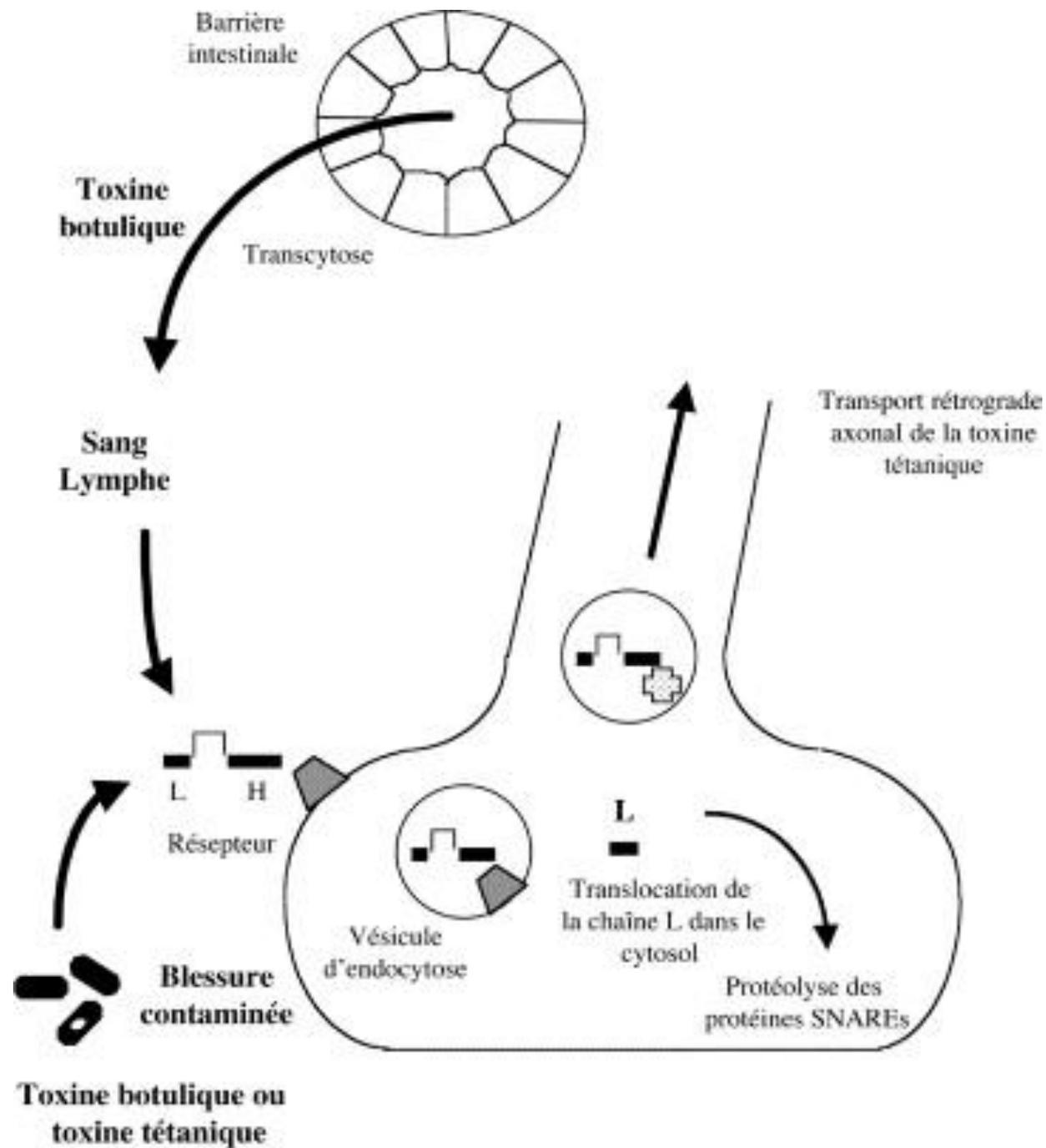
Neurotoxines botuliques (7) : **botulisme** (intoxication alimentaire due à l'existence de cette toxine dans l'aliment consommé) qui se manifeste par une **paralysie flasque**.

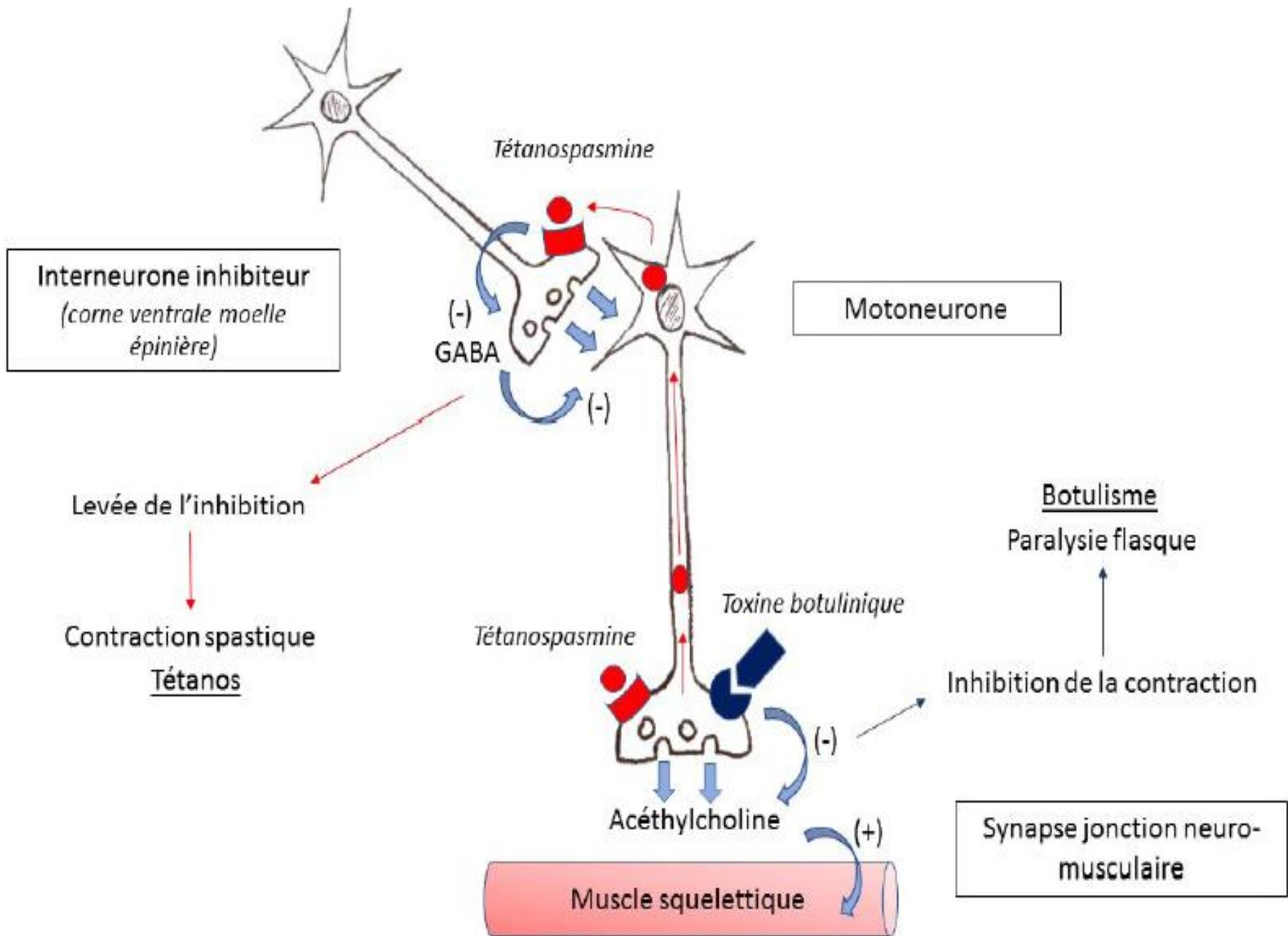
## Les manifestations du botulisme

|                                |  |   |
|--------------------------------|--|---|
| Troubles de la vision          | Atteinte de la musculature intrinsèque | Mydriase<br>Aréactivité pupillaire<br>Paralysie de l'accommodation<br>Presbytie                         |
|                                | Atteinte de la musculature extrinsèque | Trouble de l'oculomotricité avec ptosis<br>Vision floue<br>Diplopie<br>Strabisme<br>Nystagmus           |
| Troubles moteurs non oculaires | Atteinte des nerfs moteurs crâniens    | Dysphonie<br>Dysarthrie<br>Dysphagie<br>Ptosis facial<br>Faiblesse du tonus de la langue                |
|                                | Atteinte des membres                   | Faiblesse des extrémités des membres inférieurs et supérieurs<br>Parésie éventuelle                     |
| Autres troubles                | Atteinte des muscles respiratoires     | Diaphragme<br>Muscles intercostaux et abdominaux  |
|                                | Blocage des sécrétions                 | Sécheresse de la bouche<br>Tarissement des sécrétions intestinales<br>Sudation diminuée                 |
|                                | Atteinte de la musculature lisse       | Atonie intestinale<br>Ileus<br>Dysurie  |
|                                | Atteinte de la régulation cardiaque    | Rétention d'urine aiguë<br>Hypotension orthostatique<br>Perte du contrôle vagal<br>Tachycardie sinusale |
|                                | Autres                                 | Arythmie<br>Hypothermie   |



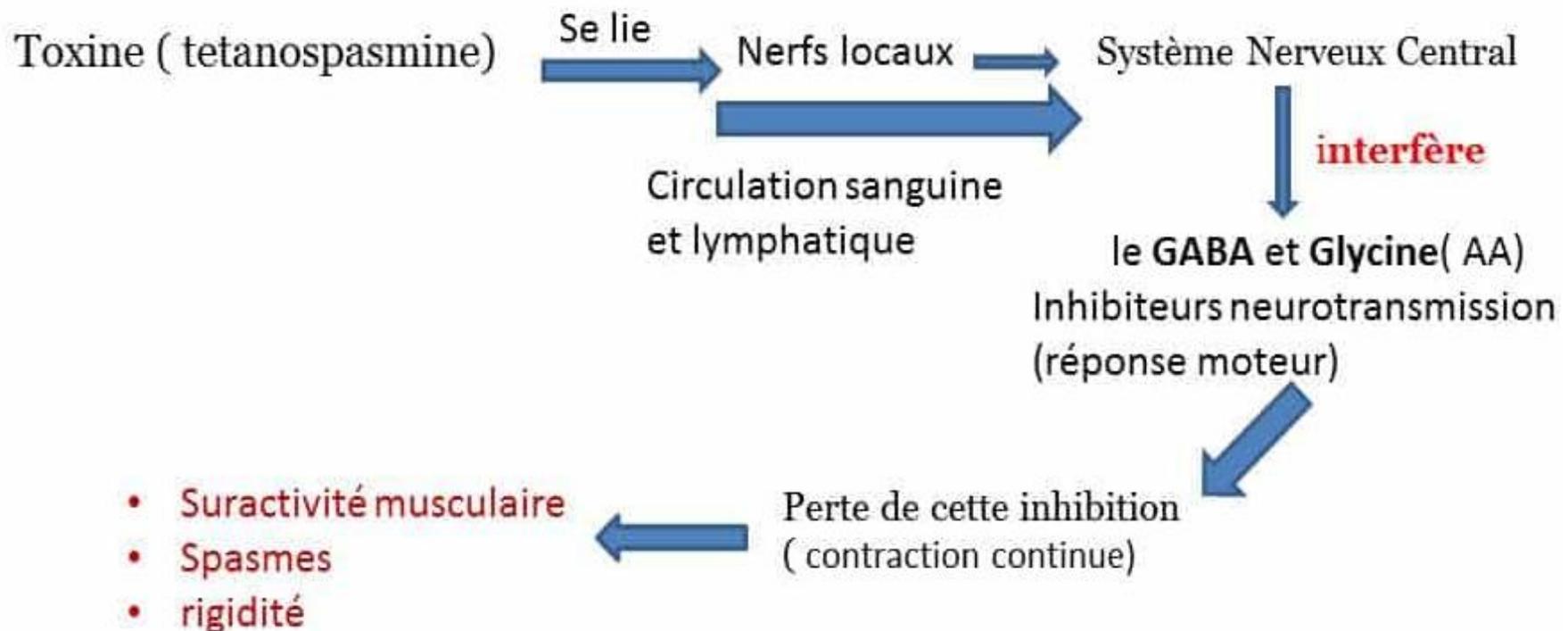
## Sites d'action des toxines botuliques





# Le tétanos: la toxine

La bactérie, une fois introduite, produit une toxine : la **tetanospasmine**.



- Fixation de la toxine sur gangliosides,
  - Inhibition de la libération de GABA,
  - Absence de contrôle inhibiteur sur motoneurone alpha,
  - Augmentation de la libération d'acétylcholine,
  - Augmentation excessive de l'activité des motoneurones,
  - Muscles antagonistes → spasmes musculaires,
-