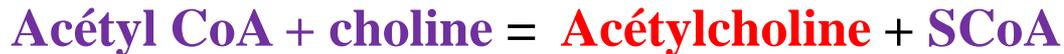


Acétylcholine

L'ACh est **synthétisé** dans le cytoplasme de la terminaison axonique et stockée dans la **vésicule synaptique (petite à centre clair)** grâce à un transporteur vésiculaire d'acétylcholine. *Chaque vésicule en contient environ 10 000 molécules.*



La choline a deux origines : endogène par catabolisme de phosphatidylcholine ; exogène par l'alimentation.

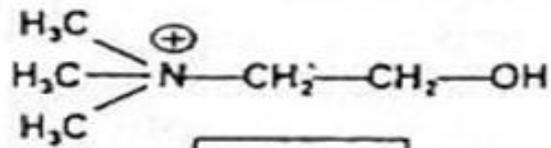
L'**élimination** de l'acétylcholine se fait grâce à l'**acétylcholine estérase** (produits : choline & acétate). La choline est retransportée dans les terminaisons de l'axone présynaptique où elle est réutilisée pour la synthèse de nouvelles molécules de ce médiateur neuronal. Ce catalyseur biologique catabolise 5000 molécules/seconde.

Il existe deux types de récepteurs pour l'ACh :

- **récepteurs d'acétylcholine nicotinique,**
- **récepteurs cholinergiques muscariniques.**

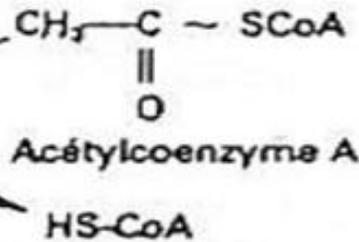
La **nicotine** est un alcaloïde du tabac qui passe dans la fumée. Elle stimule les récepteurs nicotiniques des ganglions du système nerveux autonome et du cerveau. Elle doit son nom à Jean Nicot, l'ambassadeur de France au Portugal qui en 1550 a envoyé en France les premières graines de tabac afin de développer la culture de la plante.

La **muscarine** est une substance toxique extraite du champignon vénéneux *Amanita muscaria*.

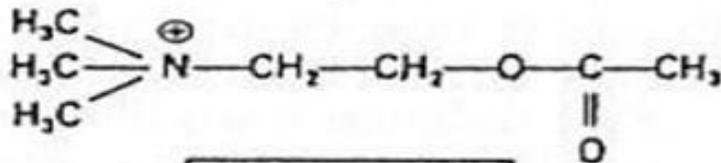


Choline

Choline
acétyltransférase



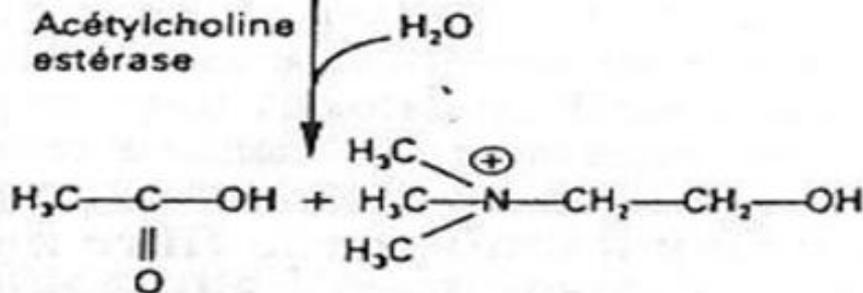
Acétyl Co -enzyme A



Acétylcholine

Synthèse de l'acétylcholine
Terminaison nerveuse

Acétylcholine
estérase

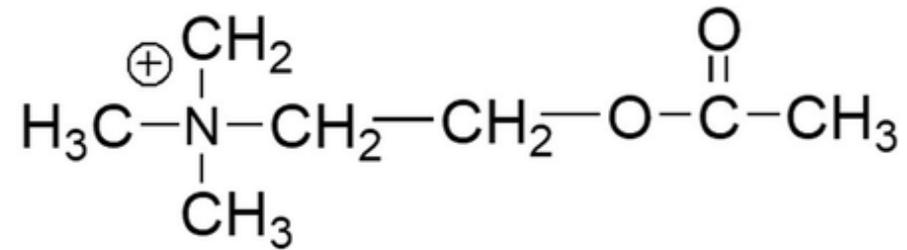


Acide acétique

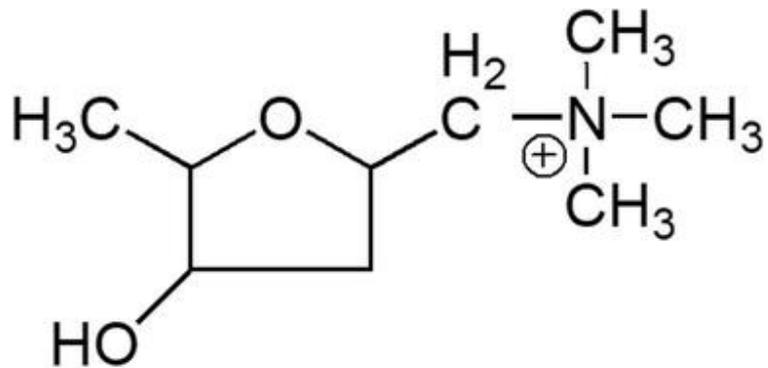
Choline

Dégradation de l'Ach
Fente synaptique

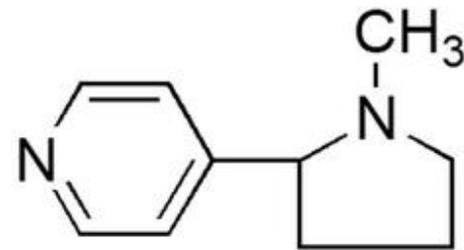
Recaptée par la
cellule pré synaptique



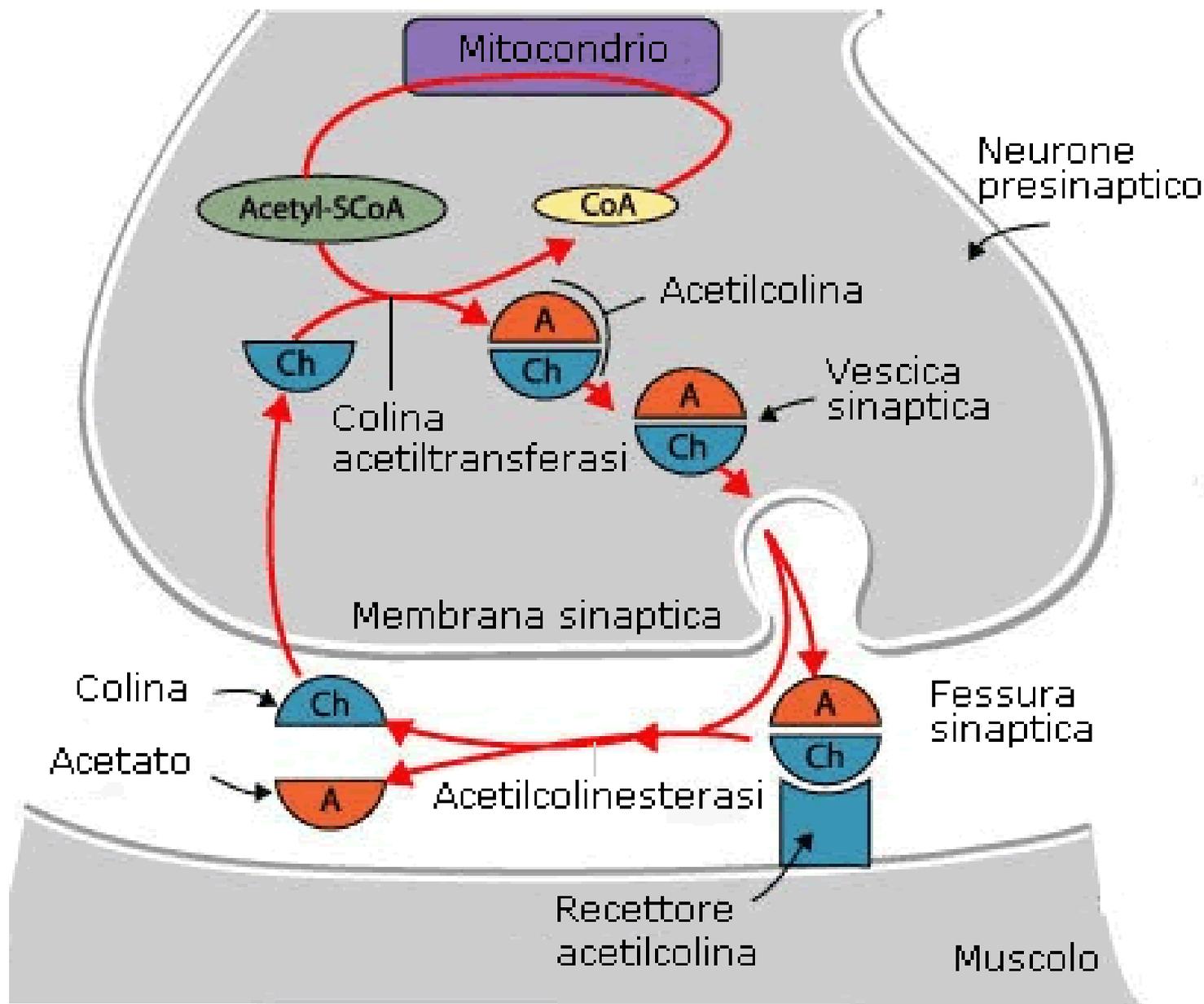
Acetylcholine



Muscarinic



Nicotine



L'acétylcholine est le neurotransmetteur :

- **de nombreuses synapses du SNC ;**
- **de toutes les jonctions neuromusculaires ;**
- **de toutes les terminaisons nerveuses pré-ganglionnaires du système nerveux autonome (SNA) (qu'elles soient sympathiques ou parasympathiques) ;**

- de toutes les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires du SN parasympathique ;

ET de quelques terminaisons nerveuses post-ganglionnaires du SN sympathique (les glandes sudoripares, certains vaisseaux sanguins des muscles squelettiques et les organes génitaux externes).

L'acétylcholine est le ligand de **2 types de récepteurs** :

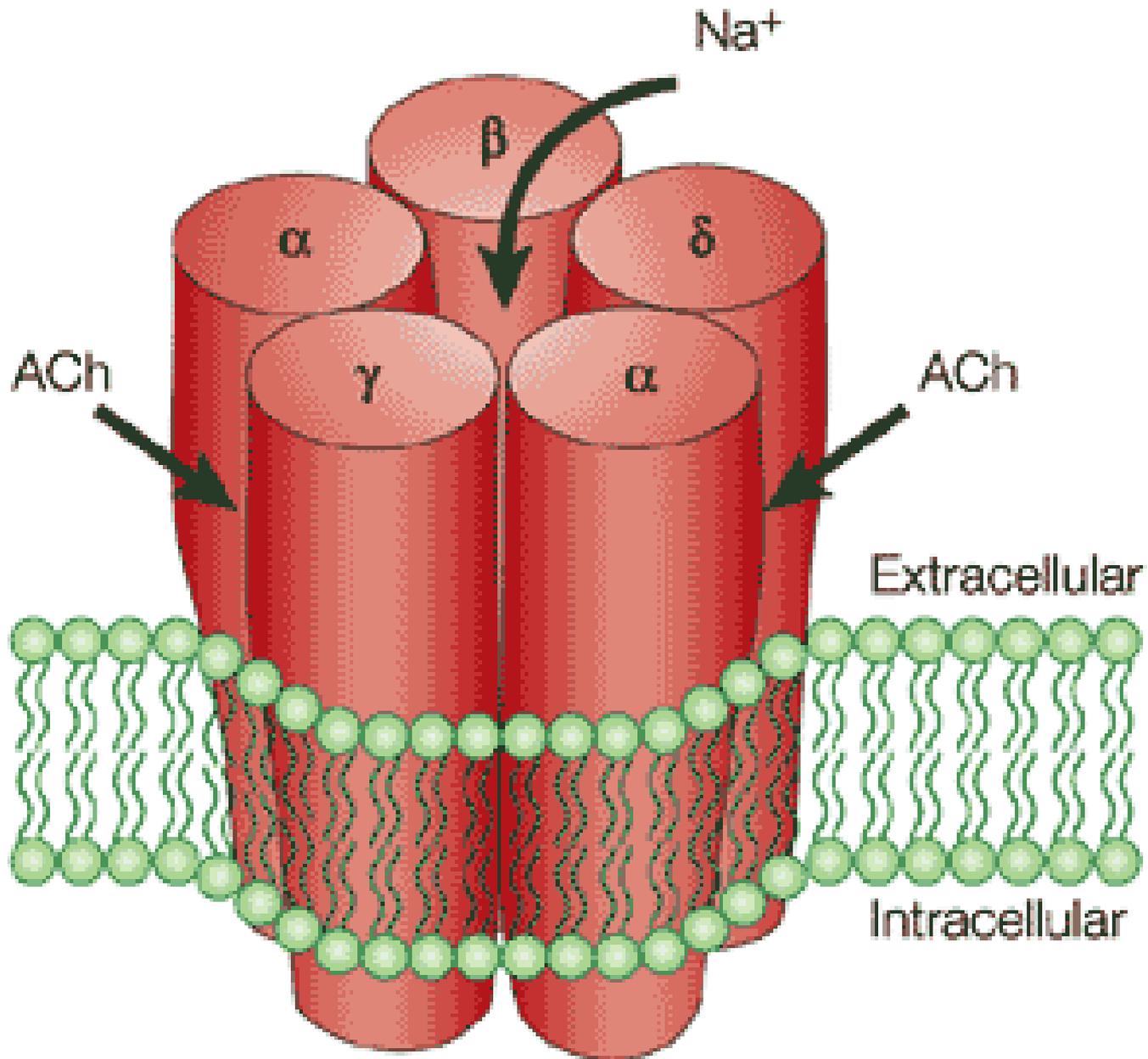
- **Les récepteurs nicotiniques (nAChR)** sont situés :
 - + dans certaines synapses cholinergiques du **SNC**,
 - + dans les **ganglions du SNA**,
 - + à la **jonction neuromusculaire**.
- **Les récepteurs muscariniques (mAChR)** sont situés :
 - + dans certaines synapses cholinergiques du **SNC**,
 - + dans les **organes effecteurs du SN parasymphatique**.

Tous les récepteurs cholinergiques sont excitateurs, sauf :

- les **récepteurs muscariniques du SNC** qui sont **modulateurs** de l'excitation neuronale induite par les récepteurs nicotiniques ou d'autres récepteurs (p. ex. les récepteurs du glutamate)
- et les **récepteurs muscariniques du coeur** qui sont **inhibiteurs**.

Le récepteur d'acétylcholine nicotinique est un récepteur ionotropique (en effet, la liaison de l'acétylcholine à son récepteur provoque un changement de conformation qui ouvre le canal laissant passer les ions Na^+ et K^+ ; ce récepteur est un canal ionique qui s'ouvre sous l'effet de son ligand).

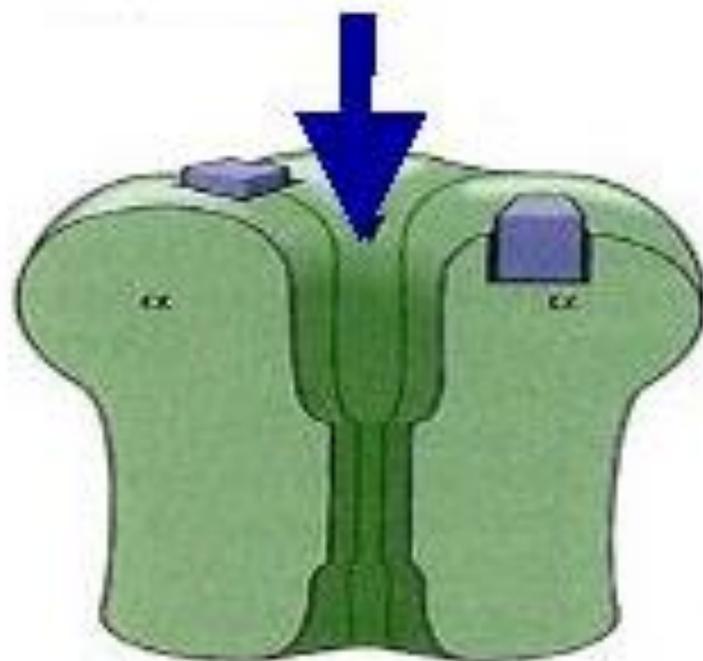
Ce récepteur est une glycoprotéine transmembranaire pentamérique comportant 4 sous-unités différentes. La sous-unité alpha fixe l'acétylcholine. **Il faut 2 molécules d'acétylcholine pour activer le récepteur et ouvrir le canal.**



Acétylcholine
Nicotine



Na^+

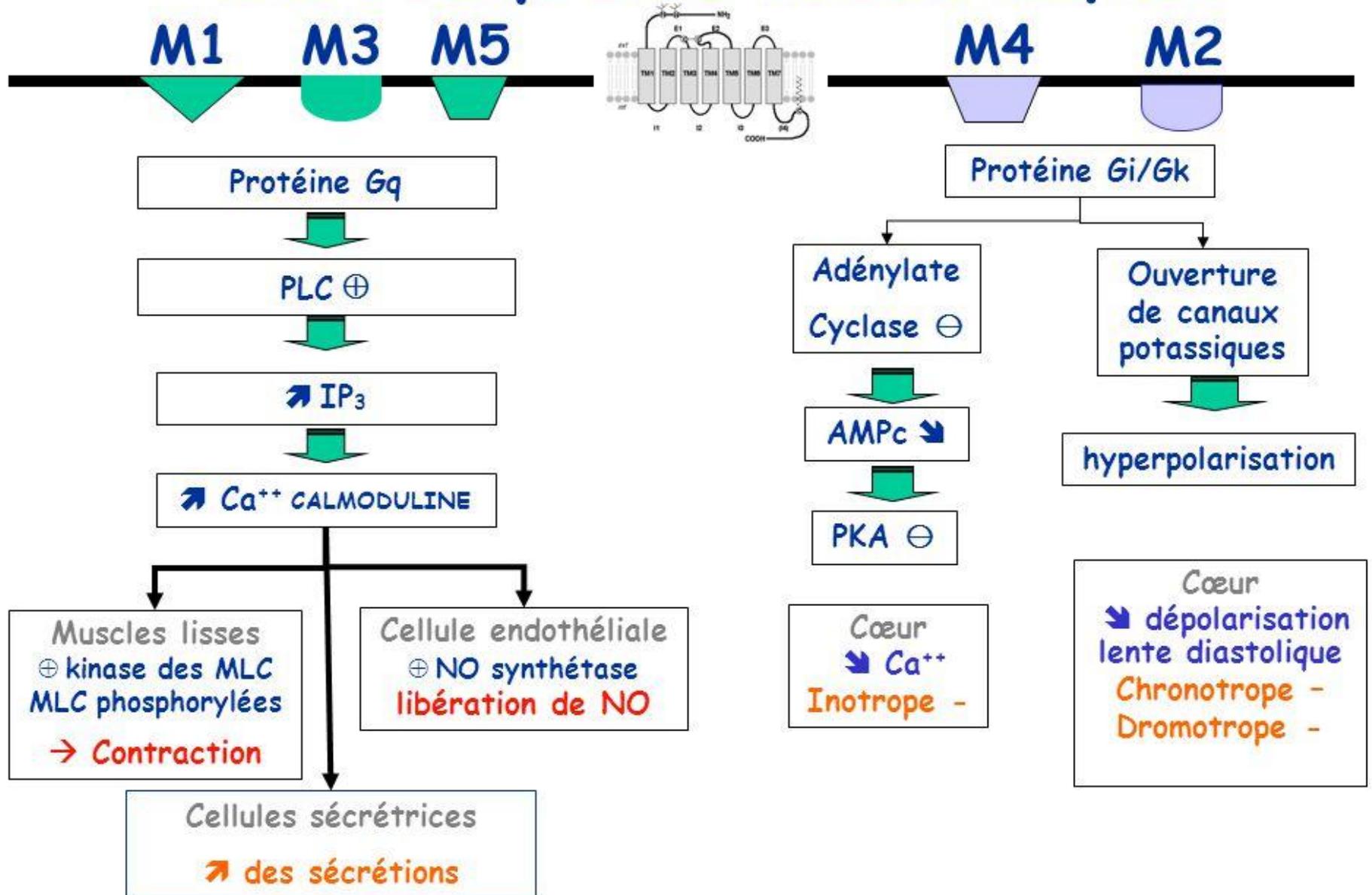


→ **dépolarisation**

Le récepteur cholinergique de type muscarinique est une glycoprotéine de 70 kda, il appartient à la famille des récepteurs à 7 segments transmembranaires. Il existe différents sortes de récepteurs cholinergiques muscariniques qui diffèrent par leurs fonctions et leurs structures détaillées (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 & M_5). **Ce sont des récepteurs métabotropiques.**

Les récepteurs M_1 et M_3 sont couplés à la phospholipase C qui entraîne une élévation de l'inositol-triphosphate, IP_3 , du diacylglycérol, DAG et du Ca^{2+} ; **les récepteurs M_2** sont couplés aux canaux K^+ dont ils favorisent l'ouverture et à l'adénylcyclase qu'ils inhibent et **les récepteurs M_4 et M_5** sont couplés à la protéine Gs.

Les récepteurs muscariniques



Récepteurs		Localisation	Réponse fonctionnelle
Muscarinique	M1	<ul style="list-style-type: none"> • Cerveau (hippocampe, striatum, cortex) • Ganglions • Tube digestif (glandes) • Muscle lisse (bronches) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Mémoire, apprentissage • ↑ Sécrétions • Bronchoconstriction
	M2	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur • Muscle lisse • SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Fréquence, ↓ conduction • ↑ Contractions • Inhibition
	M3	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur, vaisseaux • Muscle lisse (vessie+++ , bronches) • Glandes (salivaires+++) • SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Synthèse du NO • Contraction du détrusor, bronchoconstriction • Sécrétion de salive
	M4	SNC (lobe frontal)	Analgésie, catalepsie
	M5	SNC (substantia nigra)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation artérielle • ↑ Libération de dopamine

M1 M3 SNC

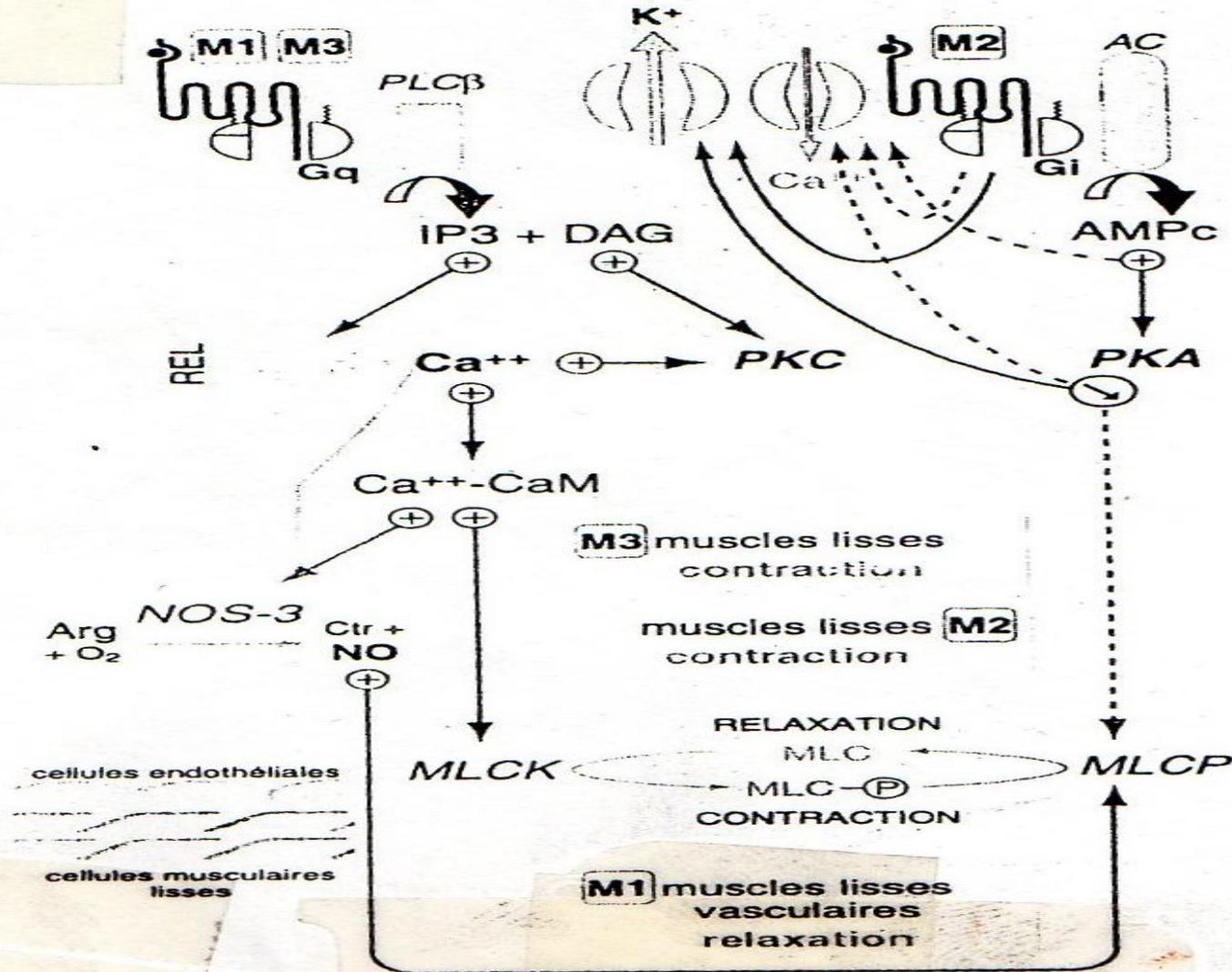
M1 SNA (gg Σ et p Σ)
↘ pdm → ↗ PA

M2 SNC (postsyn.)
↗ pdm → ↘ PA

M2 SNC (présyn.)
↘ exocytose

M2 SNA (Coeur)
↘ rythme
des contractions

M2 SNA (Coeur)
↘ force
des contractions



CaM : calmoduline.

MLCK : Myosin Light Chain Kinase

MLCK : Kinase de la chaîne légère de myosine.

MLCP : Phosphatase de la chaîne légère de myosine.

REL : Réticulum endoplasmique lisse.

PA : Potentiel d'action.

NO : monoxyde d'azote.

NOS : Monoxyde d'azote synthétase.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

Gs : protéine G stimulatrice.

Gi : Protéine G inhibitrice.

PK : Protéine kinase.

PLC : Phospholipase C.

DAG : Diacylglycérol.

IP3 : Inositol triphosphate.

- Les récepteurs M1

- + Ils sont présents dans le **SNC**, les **ganglions du SNA** et au **niveau des glandes de l'estomac**.
- + Ils sont couplés à une protéine **Gq** dont l'effecteur est la **PLC β** . L'activation de la séquence **IP3 + DAG \rightarrow Ca⁺⁺ \rightarrow PKC** entraîne :
 - dans le **SNC** et les **ganglions du SNA**, une **augmentation du potentiel d'action**, selon un processus encore mal défini,

Dans les ganglions du SNA, les récepteurs muscariniques ont un effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide des récepteurs nicotiniques.
 - au niveau des glandes de l'estomac (cellules pariétales), une **activation de la pompe à protons H⁺-K⁺-ATPase**.

Les récepteurs M3

- + Ils sont présents dans le **SNC** et au niveau de l'innervation parasympathique des **muscles lisses** et des **glandes**.
- + Ils sont couplés à une protéine **Gq** dont l'effecteur est la **PLC β** :
 - l'activation de la séquence **IP3 + DAG \rightarrow Ca⁺⁺ \rightarrow PKC** entraîne, dans le **SNC**, une **augmentation du potentiel d'action** ;
 - l'activation de la séquence **IP3 \rightarrow Ca⁺⁺** entraîne, au niveau des **muscles lisses** et des **glandes** (lacrymales, nasales et salivaires), *via* le complexe **Ca⁺⁺-calmoduline**, l'activation de la **MLCK**, favorisant la **contraction**.

- Les récepteurs M2

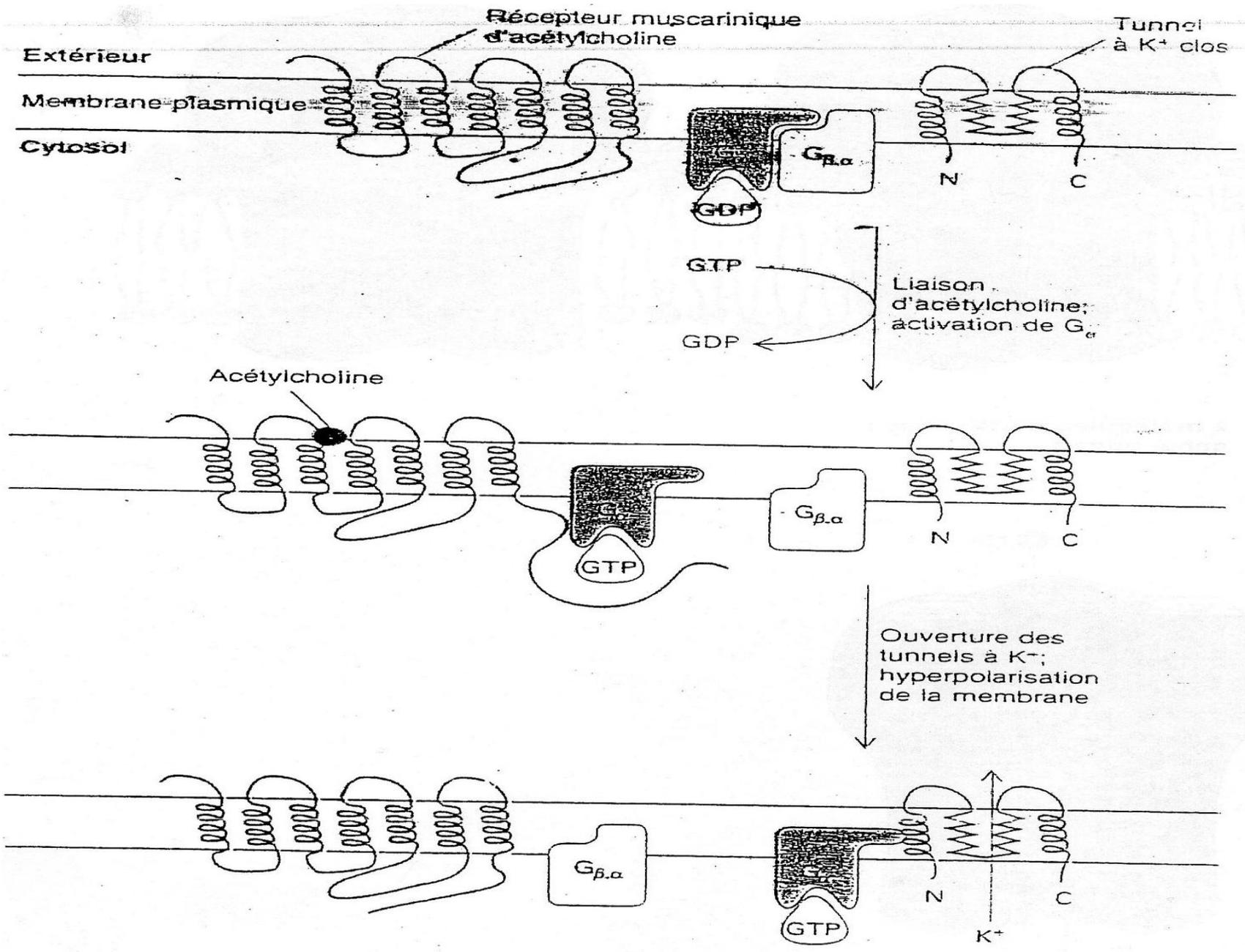
+ Ils sont présents dans le SNC et au niveau de l'innervation parasympathique du coeur, des muscles lisses des bronchioles et du tractus digestif.

+ Ils sont couplés à une protéine G_i dont l'effecteur est l'AC. L'inhibition de la séquence AMPc \rightarrow PKA entraîne, par défaut de phosphorylation :

- l'ouverture de canaux potassiques voltage-dépendants : l'augmentation de l'efflux potassique entraîne au niveau de la membrane post-synaptique dans le SNC une diminution du potentiel d'action ;
- l'inhibition de la *MLCP*, favorisant la contraction des muscles lisses.

Par ailleurs, au niveau du coeur, la baisse de l'AMPe inactive un canal cationique voltage-dépendant à conductance dominante calcique (HCN), ralentissant l'influx de Ca^{++} et, partant, entraînant la diminution de la force des contractions.

L'augmentation de l'efflux potassique entraîne la diminution du rythme des contractions.

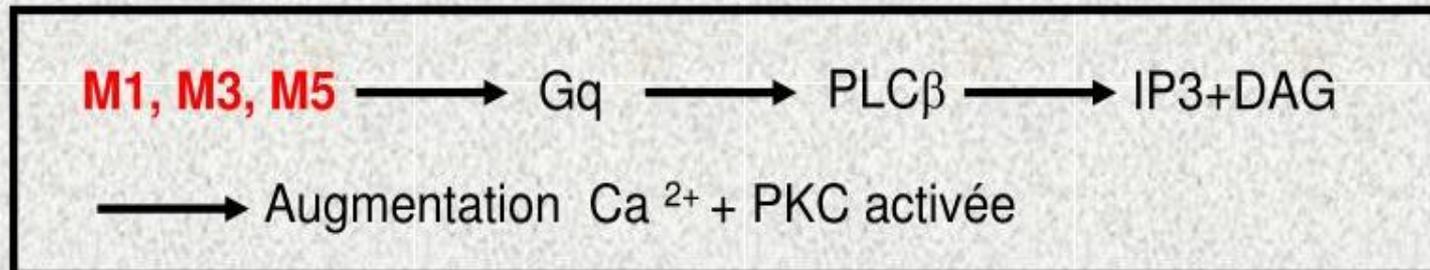


Les récepteurs muscariniques: localisés au niveau des terminaisons parasympathiques et au niveau du système nerveux central (cortex, mésencéphale).

Récepteurs à 7 traversées transmembranaires, couplés aux protéines G.

Il existe 5 types de récepteurs muscariniques (M1 à M5).

M1, M3 et M5 sont couplés aux protéines Gq/11



MYASTHÉNIE

neurone pré synaptique

neurone pré synaptique

Acétylcholine

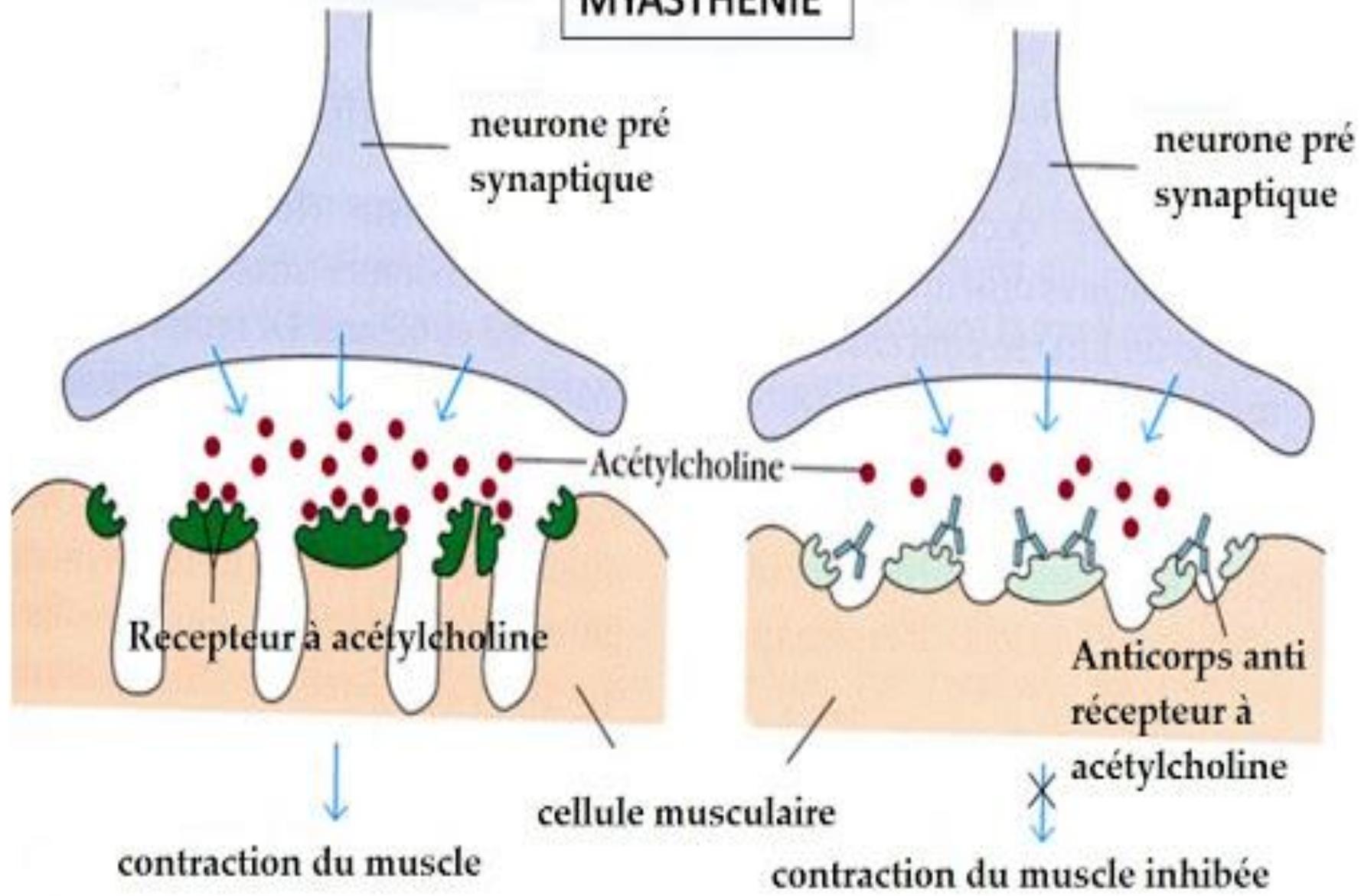
Recepteur à acétylcholine

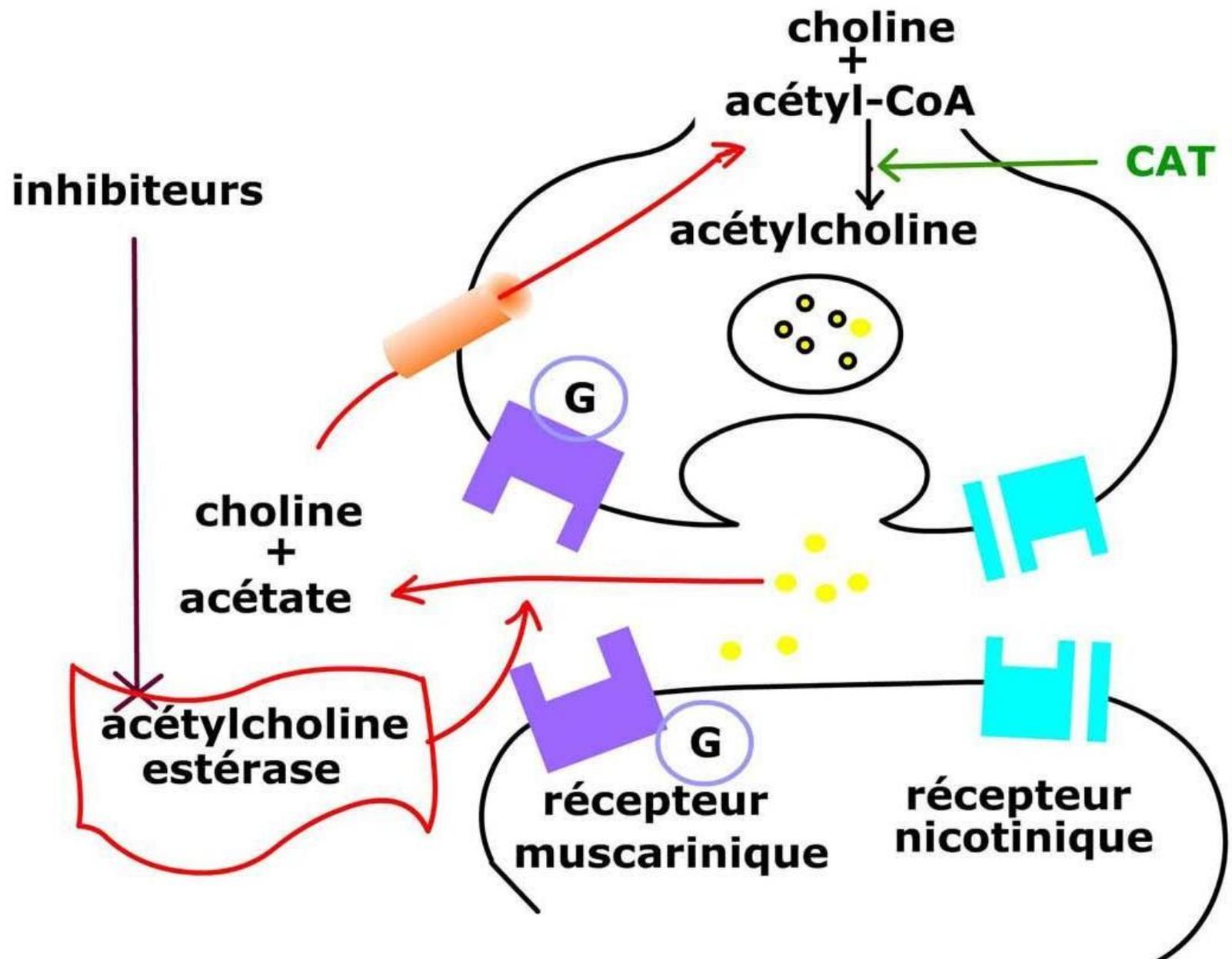
Anticorps anti récepteur à acétylcholine

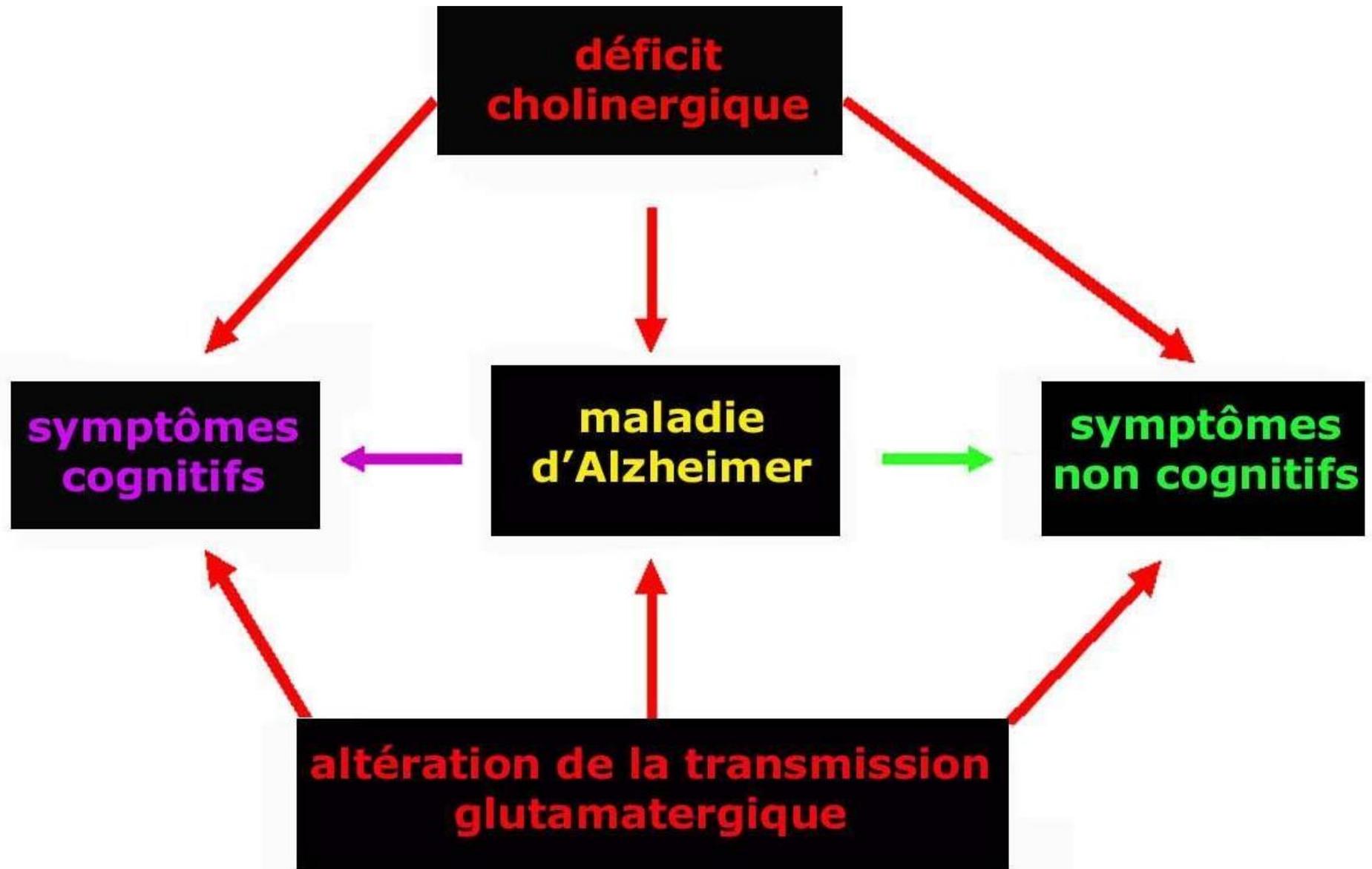
cellule musculaire

contraction du muscle

contraction du muscle inhibée



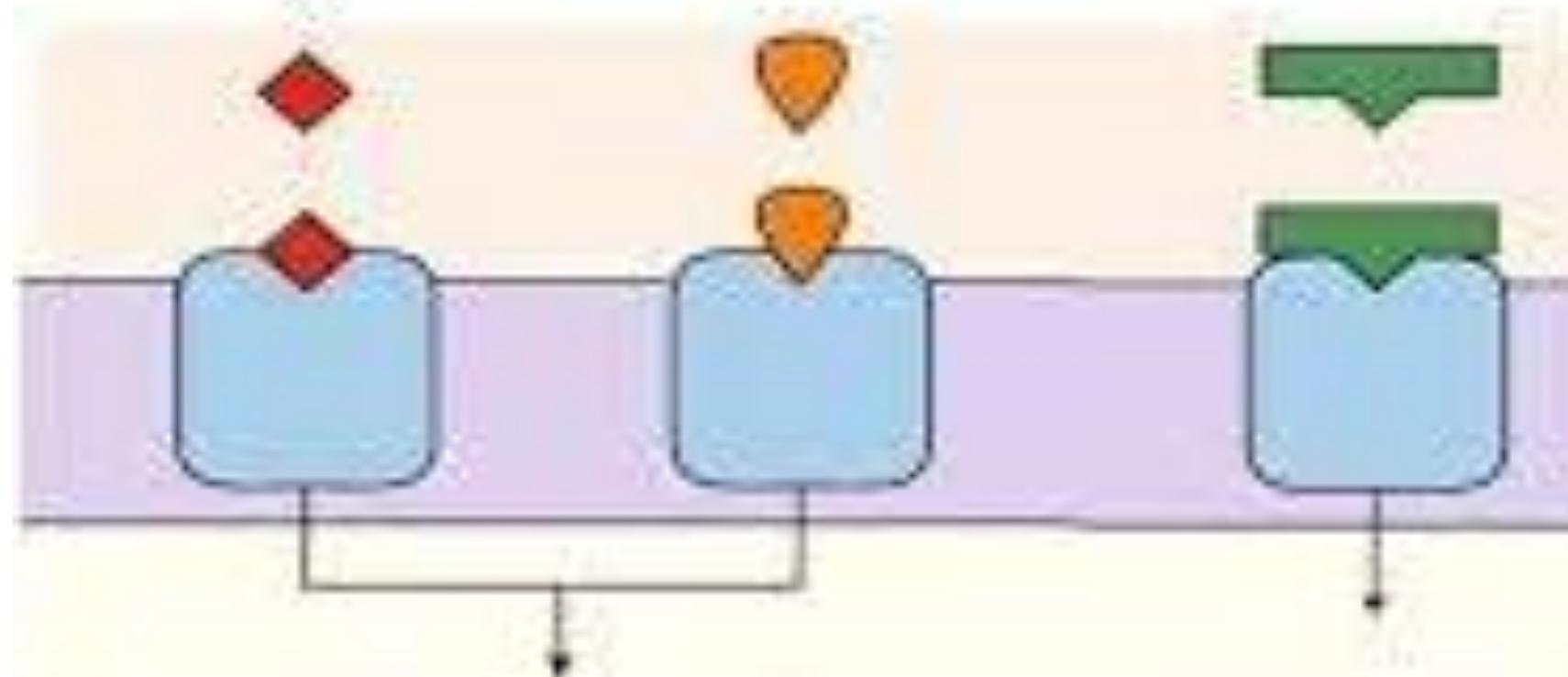




Médiateur
endogène

Agoniste

Antagoniste



REPONSE
PHARMACOLOGIQUE

AUCUNE
REPONSE

Agoniste / antagoniste

