



Chapitre 6 – Intégration postsynaptique

INTRO CHAPITRE 6 (1:51)

Ce 6ème chapitre concerne la sommation des courants postsynaptiques reçus par un neurone. Le glutamate et le GABA qui ont été libérés par les terminaisons présynaptiques se sont fixés sur leurs récepteurs-canaux respectifs et ils ont donné des courants entrants, des courants sortants, etc. Ces courants se somment tout en se propageant le long des dendrites. Si la sommation de tous ces courants synaptiques résulte en un courant entrant, la membrane du segment initial est dépolarisée. Si cette dépolarisation atteint le seuil d'ouverture des canaux responsables du potentiel d'action sodique, il va y avoir émission d'un potentiel d'action sodique qui va se propager le long de l'axone. Maintenant, si la somme de tous ces courants est un courant sortant, il va y avoir une inhibition des potentiels d'action. Quels sont les objectifs de ce chapitre 6 ? Dans ce chapitre, vous allez comprendre comment les potentiels postsynaptiques se somment et se propagent passivement au niveau des dendrites. Est-ce que tu peux expliquer simplement comment la somme des différents potentiels postsynaptiques influence l'activité d'un neurone ? C'est un peu comme un vote, pour ou contre un projet. S'il y a plus de votes pour, le projet va se faire. S'il y a plus de votes contre, le projet ne se fait pas. Là, c'est un peu pareil. S'il y a plus de dépolarisation que d'hyperpolarisation, la membrane du segment initial est dépolarisée, si elle est suffisamment dépolarisée, il y aura un potentiel d'action. Donc là, le projet, ça serait de faire un potentiel d'action. Si jamais, au contraire, il y a beaucoup plus d'hyperpolarisation, la membrane du segment initial est hyperpolarisée, il n'y a pas de potentiel d'action.

CH. 6-1 : PPS MIXTE, PROPAGATION ET SOMMATION DES PPSE (7:41)

Que deviennent les potentiels postsynaptiques une fois créés au niveau de la membrane postsynaptique, dans les dendrites, dans le soma ? Comment se propagent-ils le long des dendrites ? Et quel est leur rôle ? Ici, on a représenté un neurone avec deux synapses glutamatergiques afférentes et deux synapses GABAergiques afférentes. Donc, ces synapses libèrent du glutamate et ces deux, ici, en bleu libèrent du GABA. Bien sûr, dans la vie réelle, il y a des milliers de synapses de ce type, mais on n'en a mis que quelques-unes. Celles-ci sont appelées axo-épineuses car c'est une synapse entre une terminaison axonale et une épine dendritique ; et la 2 est appelée synapse axo-dendritique puisque c'est une synapse entre une terminaison axonale et le tronc dendritique ; et la 3, axo-somatique, car c'est une synapse entre une terminaison axonale et une partie du soma. On enregistre ici en configuration cellule entière et en mode courant imposé pour enregistrer des changements de potentiel. Donc, on enregistre au niveau du soma. Et on suppose que toutes ces synapses sont actives à la fois. Ce qu'on enregistre, c'est ce qu'on appelle un PPS somatique mixte. On est à un potentiel d'environ -50 mV. Pour comprendre de quoi est composé ce potentiel dit mixte, on ajoute des bloquants. Si on met dans le milieu extracellulaire, ici, des bloquants de la transmission GABAergique, par exemple de la gabazine, on a un potentiel postsynaptique qui est de plus grande amplitude et qui est en fait un PPSE puisqu'il n'est dû qu'aux synapses glutamate. Maintenant, si, au contraire, on met un bloquant dans le milieu extracellulaire des synapses glutamate. On va enregistrer uniquement l'activité des synapses GABA et on a un potentiel postsynaptique inhibiteur qui est cette fois au niveau du soma. Quand on combine



les deux, on obtient ce PPS mixte. Donc, ici, on a tout superposé pour voir les différentes réponses à la même échelle. La question qui se pose, c'est de comprendre comment l'activité de ces synapses ici se somme avec l'activité de celles-ci et l'activité de celles-là. Qu'est-ce qui arrive au niveau du soma et du segment initial, puisque c'est là que c'est important, puisque c'est là que se font les potentiels d'action. Donc, comment se propagent les potentiels postsynaptiques, excitateurs et inhibiteurs, comment ils se somment au cours de leur propagation et quel est leur rôle ? On va d'abord étudier les potentiels postsynaptiques excitateurs, voir quel est leur mode de propagation et de sommation. On enregistre ici au niveau d'une synapse. C'est assez fictif parce qu'enregistrer une seule synapse, c'est quand même très théorique. Donc, ce que nous allons voir, c'est surtout de la théorie, mais qui a été vérifiée par des expériences qui sont faites au niveau du soma ou au niveau de troncs dendritiques un peu plus gros. On enregistre en mode cellule entière et en mode courant ou voltage imposé. On obtient ces réponses. Donc, si on est en mode courant imposé, vers -60 mV, on obtient un PPSE qui est de très faible amplitude, ici, qui est dû à l'activité de cette synapse. Ce PPSE est en fait dû à un courant glutamate sous-jacent qui est un courant cationique. Donc là, en orange, on enregistre en mode voltage imposé à un potentiel de maintien de -60 mV. On a un courant entrant parce que, souvenez-vous, à travers des récepteurs-canaux du glutamate, il y a un courant entrant de charges + et il est bien entrant puisqu'on est très loin du potentiel d'inversion qui est à 0 mV. Donc, ce courant entrant fait entrer des charges + qui dépolarisent la membrane puisque l'intérieur devient plus positif que l'extérieur et on a donc une dépolarisation qu'on appelle PPSE. Ce PPSE qui a été initié ici, lorsqu'on l'enregistre au niveau du soma, il a une beaucoup plus faible amplitude et un temps de montée beaucoup plus long. Pourquoi ? Ici, des charges + sont entrées. Ces charges + sont essentiellement portées par des ions sodium. Ces charges + vont repousser les autres charges + plus présentes à l'intérieur qui sont essentiellement des ions potassium. Et ces ions potassium vont non pas aller de là à là, mais s'entrechoquer les uns les autres de telle sorte que les charges + viennent s'accumuler ici au niveau de l'enregistrement somatique. Mais ces charges +, on en perd beaucoup dans le trajet parce qu'il y a des canaux ouverts, notamment des canaux potassium qui sont ouverts, même au potentiel de repos, et qu'ils laissent sortir des ions potassium. Donc, on perd des charges +. Ça explique que l'amplitude soit beaucoup plus faible à l'arrivée qu'au départ. Donc, c'est une propagation qu'on dit passive, parce qu'il n'y a pas besoin d'énergie, c'est juste une histoire de répulsion de charges entre elles, et décroissante, puisqu'on a une amplitude qui diminue et un temps de montée qui s'allonge. Alors, nous avons vu qu'il y avait toujours beaucoup de synapses sur les dendrites. C'est rempli de synapses. Ici, on en a mis seulement deux. Lorsqu'elles sont actives à des temps rapprochés, qu'est-ce qui se passe ? Est-ce qu'ici, au niveau de l'enregistrement, on enregistre la somme exacte de 2 + 1 ou bien on enregistre autre chose ? Ici, c'est l'enregistrement en courant imposé au niveau du soma. C'est donc, ici, c'est le PPSE propagé jusqu'au soma que l'on enregistre. Le 2, c'est le PPS créé ici propagé jusqu'au soma qu'on enregistre. Et en fait, quand les deux sont actifs, on enregistre la somme des 1 + 2. C'est ce qu'on appelle la sommation spatiale puisque les deux synapses sont sur des endroits différents des dendrites, elles ne sont pas du tout sur le même trajet pour aller au soma. Donc, il n'y a pas d'interférence entre les deux avant le soma. Et, on dit qu'elle est linéaire puisque c'est une sommation géométrique. Il y a une autre forme de sommation qu'on appelle temporelle, c'est-à-dire que c'est la même synapse qui va être active plusieurs fois de suite. Cette synapse, on l'enregistre



ici dans le soma. On enregistre son effet dans le soma. On a ici un enregistrement en courant imposé, à un potentiel de membrane proche du potentiel de repos, et quand la première fois que la synapse 1 est active, on a un PPSE qu'on enregistre ici, qui a bien sûr diminué en amplitude du fait de sa propagation, mais on l'enregistre de cette façon, puis, quand la synapse est de nouveau active, le PPS 1 n'est pas terminé, ça veut dire qu'en fait, la membrane n'est pas revenue à son potentiel de repos. On a un effet, ici, qui est plus petit que le premier et quand elle est active la troisième fois, c'est encore plus petit. Pourquoi ? Parce que la force électromotrice qui fait entrer les charges + est plus faible puisque la membrane est dépolarisée. Si on mettait le potentiel d'inversion à 0, ici, puisque c'est un courant cationique, on voit qu'on se rapproche de ce potentiel d'inversion. Donc, forcément, la force électrochimique est plus faible, donc l'effet est plus petit. Et ici aussi. Cette sommation temporelle est non linéaire, et comme ils arrivent décalés dans le temps, on voit ici trois bosses.

CH. 6-2 : PROPAGATION ET SOMMATION DES PPSI (2:26)

Qu'en est-il pour les PPSI, les potentiels postsynaptiques hyperpolarisants, dits inhibiteurs ? Est-ce qu'on a le même type de sommation (spatiale, temporelle) ? Est-ce que les choses se passent de la même façon ? Supposons maintenant qu'il n'y ait qu'une seule synapse GABAergique et qu'on l'enregistre à son point d'initiation. On a, en courant imposé, un potentiel postsynaptique légèrement hyperpolarisant puisque le potentiel d'inversion des ions chlorures est souvent très proche du potentiel de la membrane. Et ce PPSI est dû à ce courant sortant, enregistré ici en voltage imposé, au même endroit. Donc, on enregistre soit l'un, soit l'autre. Quand on enregistre en voltage imposé, on a le courant sous-jacent au PPSI. Ce courant est sortant puisqu'il s'agit d'une entrée d'ions chlorures, donc d'une entrée d'ions chargés -. Ces ions chargés - qui entrent, comment se propagent-ils à l'intérieur du neurone ? Qu'est-ce qu'on enregistrerait à la fin au niveau du soma ? Donc, ces charges - qui sont entrées ici, à l'intérieur de la dendrite, vont, de la même façon, se propager au site d'initiation des potentiels d'action. Et ils se propagent de la même façon, c'est des anions qui s'entrechoquent et qui font que les charges - vont jusque-là. Il y a aussi une perte, évidemment, de charges - vers l'extérieur, ça, toujours. Et donc, arrivé au niveau du soma, si on enregistre ici, on aurait quelque chose qui est vraiment tout petit, voire presque rien. Le PPSI propagé, c'est presque rien. Donc la propagation de la même façon, elle est passive et décrémente. Alors, vous allez me dire, est-ce que ça va avoir un effet, une synapse GABAergique, si, quand elle arrive au soma, il n'y a plus rien. Lorsqu'elle est dans les dendrites, ça a un effet local, au niveau des dendrites. Et lorsqu'elle est au niveau du soma, ce qu'on verra, ça a un effet très important. De la même façon, les PPSI vont se sommer de façon linéaire lorsqu'il s'agit d'une sommation spatiale et ils vont se sommer de façon temporelle lorsqu'une même synapse est active plusieurs fois de suite. C'est exactement la même chose que pour les PPSE, mais en symétrique.

CH. 6-3 : SOMMATION DES PPSE ET DES PPSI (3:47)

Maintenant, regardons la propagation et la sommation des PPSE et PPSI lorsqu'ils sont évoqués ensemble et qui vont donner lieu à ce qu'on a vu dans la première diapo, à un PPS mixte. On va aller petit à petit. Ici, une synapse glutamatergique, à son point d'initiation, le PPSE a une certaine amplitude. Une fois qu'il s'est propagé jusqu'au soma, il a une amplitude



beaucoup plus faible. Un PPSI tout seul, celui-là, il est somatique, c'est-à-dire que la synapse est axo-somatique, ce qui arrive très souvent. Donc, on peut se rendre compte que, plus elle va être proche, cette synapse, enfin, toutes ces synapses GABA, plus ça va être proche du segment initial, plus ça va avoir de l'effet. Elle est active, ici, on l'enregistre un tout petit peu plus loin, on voit encore le PPSI. Il faut savoir que les PPSI et PPSE se propagent dans les deux sens, c'est-à-dire qu'ils vont aller dans ce sens-là et dans ce sens-là. Mais nous allons nous intéresser uniquement vers le segment initial. Donc ici, on a mis propagé dans ce sens-là, il est pratiquement nul quand il arrive aussi loin sur les dendrites et propagé dans ce sens-là, il est assez important puisqu'il est proche. Mettons que les deux synapses soient présentes. On suppose que celle-ci est active en premier et celle-ci est active en second, au moment où le PPSE arrive. Ça, c'est ce que nous avons déjà vu lorsque les synapses sont toutes seules. Maintenant lorsqu'elles sont toutes les deux ensemble, au niveau 1, le PPSE n'est pratiquement pas touché. Lorsqu'il arrive là et qu'à ce moment-là, la synapse GABA est active, ça va complètement le réduire à néant parce qu'il était déjà très petit du fait de la propagation passive et décrémente, et en plus, arrivé ici, il y a un PPSI qui va pratiquement annuler le PPSE, et le changement potentiel est invisible. On comprend donc très vite qu'il faut beaucoup de synapses glutamatergiques actives pour qu'il y ait un effet visible au niveau du soma et du segment initial, ou bien beaucoup de synapses GABA pour contrecarrer l'effet des synapses glutamate. On va choisir un autre type de configuration pour revoir encore cette sommation et propagation des PPSE et PPSI. Ici, on a une synapse glutamate, enregistré là, on a un PPSE, enregistré en ce point-là, il a déjà diminué en amplitude, et enregistré en ce point-là, on a vu qu'il avait déjà beaucoup diminué en amplitude. Maintenant, il s'agit d'une synapse GABAergique qui est axo-dendritique. Au niveau de l'initiation, le PPSI est présent, il se propage dans les deux sens tout comme le PPSE. Arrivé à 1, il est presque nul et arrivé à 3, il est presque nul. Lorsque les charges + arrivent au niveau de la synapse 2 et que le GABA ouvre des canaux GABA-A et que du chlore entre, les charges + et - vont s'annuler, mais en plus, comme la résistance de la membrane est devenue très faible, puisqu'il y a beaucoup de canaux ouverts, le courant glutamate qui est sous-jacent à ce PPSE n'arrive plus à dépolariser la membrane, et on a un tout petit PPSE qui, arrivé au soma, est très petit, alors que vous voyez, là, il était quand même existant. C'est ce qu'on appelle une inhibition locale et ça a des effets très importants quand les deux synapses sont sur les mêmes dendrites.

EFFET DE SHUNT (0:40)

L'inhibition silencieuse, pourquoi est-ce qu'elle a un effet? Je vous rappelle qu'on l'avait l'appelé effet de shunt, ce qui veut dire en quelque sorte court-circuit parce que, quand la membrane est dans cet état, beaucoup de canaux GABA sont ouverts. Comme il y a beaucoup de canaux ouverts, il y a une baisse de la résistance de la membrane. De ce fait, lorsqu'un courant glutamate va arriver, un courant cationique donc, il va arriver sur une membrane qui a une très faible résistance et va donc donner un très faible changement de potentiel.

CH. 6-4 : ROLES DES POTENTIELS POSTSYNAPTQUES (5:41)

Quel est le rôle du PPS mixte qui résulte de la sommation de tous les PPSI et PPSE qui ont eu lieu sur les différentes dendrites du neurone et même au niveau du soma ? Quel est son rôle ? Nous allons voir que son rôle, c'est de déclencher ou non des potentiels d'action ou même quelquefois de les inhiber. Donc, ce PPS mixte qui est soit dépolarisant, soit hyperpolarisant,

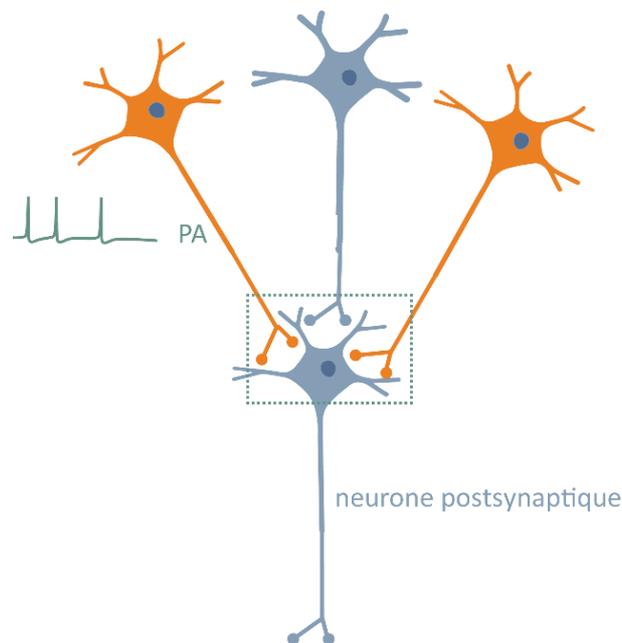


soit silencieux, quel est son rôle ? Nous avons vu au chapitre 2 que le potentiel d'action était initié au niveau du segment initial, parce que c'est là que les canaux sodium ont un seuil d'ouverture le plus bas par rapport aux autres endroits du soma ou de l'axone. C'est donc le potentiel postsynaptique qui va faire s'ouvrir ou non les canaux sodium du potentiel d'action. Il va les faire s'ouvrir si ce potentiel postsynaptique mixte arrive jusqu'au seuil d'ouverture des canaux sodium. On voit ici le PPS mixte qui dépolarise la membrane de -60 jusqu'à ce que les canaux, ici, s'ouvrent et on a le potentiel d'action sodique qui apparaît. Donc dans ce cas, si le potentiel postsynaptique mixte est d'assez grande amplitude pour arriver jusqu'au seuil d'ouverture des canaux sodium, qui sont vers -45, -50 mV à peu près, vous voyez qu'il faut une dépolarisation d'environ 15 mV, sachant que les PPSE sont très petits, il en faut vraiment beaucoup et surtout il ne faut pas beaucoup de PPSI en même temps si jamais il y n'a pas beaucoup de PPSE. Il faut vraiment que cette membrane soit dépolarisée jusqu'à ce seuil ou au-dessus du seuil pour que les canaux sodium s'ouvrent et qu'il y ait potentiel d'action. Ceci veut dire que la transmission synaptique, déjà, quand y a un potentiel d'action présynaptique, ce n'est pas toujours qu'il y a libération du neurotransmetteur, mais en plus, quand il y a libération du neurotransmetteur, si jamais, il y a, comme ici, beaucoup de synapses GABA qui empêchent le PPSE d'arriver à une assez grande amplitude ici, il n'y aura pas de potentiel d'action. Donc, avant que l'activité synaptique déclenche des potentiels d'action, il faut vraiment que cette activité synaptique, notamment excitatrice, soit très importante. Si le PPS n'est pas d'amplitude suffisante, les canaux sodium vont rester fermés parce qu'ici, le PPS mixte n'atteint pas le seuil d'ouverture des canaux sodium, et il n'y a donc pas de potentiel d'action, c'est pour ça qu'il est ici en pointillés. Maintenant, s'il n'y a que des synapses inhibitrices actives, par exemple, et surtout celles qui sont somatiques, ça peut empêcher la genèse de potentiels d'action qui seraient générés quelquefois par les neurones eux-mêmes en dehors de l'activité des synapses. Il y a beaucoup de neurones qui génèrent tous seuls des potentiels d'action pour d'autres raisons qui sont complexes à expliquer ici, mais l'activité des synapses à ce moment-là empêche de faire des potentiels d'action. Donc un PPS mixte, soit il déclenche un potentiel d'action, ou plusieurs même quelquefois si c'est un potentiel mixte qui est de très grande durée, soit il ne génère pas de potentiel d'action, soit il peut même empêcher la genèse de potentiels d'action. Ici, c'est pour vous rappeler ce que nous avons vu au chapitre 2, on avait vu que pour avoir un potentiel d'action, on était en mode cellule entière et en mode courant imposé. Pour avoir un potentiel d'action, il fallait dépolariser la membrane, c'est-à-dire qu'on envoyait un choc ici, un pulse dépolarisant à travers l'électrode, évidemment dans la vraie vie, ça ne se passe jamais comme ça, c'est-à-dire que cette dépolarisation-là qu'on a vue à ce moment-là sous cette forme d'injecter un courant, c'est l'activité des synapses qui fait, en fait, que le potentiel d'action est déclenché parce que c'est l'activité des synapses qui dépolarise la membrane jusqu'au seuil d'ouverture des canaux sodium qui sont sensibles au voltage et après, tout s'enchaîne, ouverture des canaux sodium, ouverture des canaux potassium et retour à l'état de repos. Suite à l'activité des synapses, on a, au niveau de synapses glutamate, des courants synaptiques entrants qui dépolarisent la membrane et donnent naissance à des PPSE, on a, au niveau des synapses GABA, des courants synaptiques sortants, des charges + qui correspondent à une entrée de chlore et qui hyperpolarisent la membrane, qui l'hyperpolarisent légèrement, tous ces PPSE et PPSI se somment de façon spatiale et aussi temporelle, arrivent au niveau du soma et du segment initial. Si le PPS mixte est d'amplitude suffisante pour arriver au seuil d'ouverture des canaux



sodium, il y a potentiel d'action généré dans ce neurone. Sinon, il n'y a pas de potentiel d'action, il peut même y avoir inhibition de potentiels d'action générés autrement.

CONCLUSION



En conclusion, comment s'intègrent les PPSE, PPSI, inhibition, excitation, reçus par un neurone ? Un neurone postsynaptique reçoit des afférences venant de ici deux neurones glutamatergiques, en orange, et un neurone GABAergique, en bleu. Lorsque les 3 neurones présynaptiques sont actifs, quel effet ont-ils sur l'activité du neurone postsynaptique que l'on voit ici ? Les récepteurs postsynaptiques glutamate et GABA sont activés et génèrent respectivement des PPSE et des PPSI. Si la somme des dépolarisations et hyperpolarisations est une dépolarisation, qui va donc dépolariser la membrane du segment initial du neurone postsynaptique (je vous rappelle que c'est ici que se passe la genèse des potentiels d'action), donc si la somme de tout ce qui se passe là sur l'arbre dendritique est une dépolarisation du segment initial et que cette dépolarisation est d'intensité suffisante pour provoquer des potentiels d'action, le neurone postsynaptique va émettre des potentiels d'action. Maintenant si la somme des dépolarisations et hyperpolarisations est une dépolarisation qui n'est pas d'amplitude suffisante, c'est-à-dire que la dépolarisation qui arrive ici est trop faible pour ouvrir les canaux sodium, le neurone postsynaptique ne va pas émettre de nouveaux potentiels d'action. Maintenant si la somme des dépolarisations et hyperpolarisations est une hyperpolarisation, qui éloigne la membrane, ici du segment initial, qui l'éloigne encore plus du seuil d'ouverture des canaux sodium, le neurone postsynaptique va soit rester silencieux s'il était déjà silencieux, ça ne va pas changer son activité, il va rester silencieux, mais s'il était actif avant, il va être ce qu'on appelle inhibé, c'est-à-dire qu'il va émettre moins de potentiels d'action que avant que lui arrive cette hyperpolarisation.



CONCLUSION GLOBALE DU COURS (2:30)

Si on résume tous les chapitres que nous avons vus, au départ, il y a des ions et des canaux ioniques. Lorsque ces canaux ioniques s'ouvrent, les ions passent à travers, créent un courant, et ce courant de charges + ou de charges - dépolarise ou hyperpolarise la membrane. Pourquoi est-ce que les ions passent à travers un canal ? D'abord, il faut que ce canal s'ouvre. Soit il s'ouvre parce qu'il est sensible au voltage (il va donc s'ouvrir suite à un PPSE, jusqu'au seuil d'ouverture du canal), soit ce canal s'ouvre par la fixation de deux molécules de neurotransmetteur, du glutamate ou du GABA. Donc si le canal s'ouvre, les ions passent, il y a un courant ionique. Pourquoi est-ce que les ions passent à travers le canal ? Grâce à la force électrochimique : $V_m - E_{ion}$. Il faut que le potentiel de membrane soit loin du potentiel d'inversion des ions pour qu'il y ait courant. Si $V_m = E_{ion}$, le courant est nul. Donc, il faut beaucoup de facteurs pour avoir un courant et que ce courant provoque une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la membrane. Dans l'ordre des choses, on a des potentiels postsynaptiques. Lorsque la somme de ces potentiels postsynaptiques atteint le seuil d'ouverture des canaux sodium au segment initial, un potentiel d'action est créé. Ce potentiel d'action se propage le long de l'axone, sans décrétement. Il arrive dans la terminaison axonale où il a une amplitude suffisante pour bien dépolariser la terminaison axonale et ouvrir des canaux calcium qui s'ouvrent avec une forte dépolarisation. Il s'ensuit un courant calcium entrant, une augmentation transitoire de la concentration de calcium qui provoque l'exocytose des vésicules synaptiques et la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Ce neurotransmetteur, en se fixant sur des récepteurs postsynaptiques, ouvre des canaux, soit des canaux glutamate s'il s'agit du neurotransmetteur glutamate, soit des canaux GABA s'il s'agit du neurotransmetteur GABA. Et nous sommes revenus au point de départ où la sommation de ces différents PPSI et PPSE va, ou non, déclencher des potentiels d'action. Nous avons commencé le cours avec les potentiels d'action, on aurait pu le commencer aussi avec les potentiels synaptiques. Finalement, tout ceci est une boucle qui se referme sur elle-même.