

## Quand la transmission synaptique devient plus fiable !

Le système nerveux est constitué de neurones dont la fonction principale est de transmettre une information. Contrairement à une idée commune, cette transmission de l'information par la synapse n'est pas garantie : elle est régie par les lois du hasard. A chaque étape de transmission est associée une probabilité : probabilité de propagation d'un potentiel d'action dans la terminaison nerveuse, probabilité d'émission du neuromédiateur, probabilité de diffusion de ce même neuromédiateur dans la fente synaptique, probabilité d'interaction entre le neuromédiateur et la protéine de réception située sur le versant postsynaptique et, enfin, probabilité d'ouverture des canaux ioniques associés aux récepteurs. Dans le système nerveux central, il existe des synapses dont la probabilité de fonctionnement reste si faible qu'elles sont qualifiées de *silencieuses* et que mobilisera, si le cas se présente, un protocole d'apprentissage. Selon le principe énoncé par Donald Hebb en 1949 [1], c'est la co-activation qui apparaît dans une assemblée cellulaire donnée qui contrôle la force des liaisons fonctionnelles établies entre ces mêmes neurones. Actuellement, le modèle de mémoire qui répond le mieux aux critères définis par Hebb est la potentialisation à long terme (LTP). Cette potentialisation consiste en un accroissement prolongé de l'efficacité des synapses à la suite de stimulations électriques par des trains d'impulsions

à haute fréquence (de 20 à 100 Hz). Les synapses stimulées par une voie afférente soumise à un tel protocole deviennent plus efficaces pendant des heures, parfois des jours, voire même plusieurs semaines [2]. Le rôle du calcium entrant au travers des récepteurs glutamatergiques et les cascades enzymatiques qu'il déclenche ont été particulièrement bien caractérisés ces dernières années. Ainsi, il a été démontré que la protéine-kinase II dépendante de la calmoduline (ou CaM-KII), présente au niveau de la membrane postsynaptique, est responsable de l'augmentation de la sensibilité du neurone au glutamate [3]. Cette élévation de la sensibilité au glutamate intervient lorsque la cellule qui libère le neurotransmetteur (cellule émettrice) possède un type de décharge particulier. En conséquence, la transmission synaptique se retrouve renforcée. De nombreuses modifications de la structure de la synapse au cours de la LTP ont déjà été rapportées. Une nouvelle étude démontre que l'augmentation de la sensibilité au glutamate implique la conversion d'une synapse silencieuse en synapse fonctionnellement active [4]. Pour interpréter cette transformation, un mécanisme nouveau par lequel un neurone contrôle sa sensibilité à un neurotransmetteur donné vient d'être avancé. Selon ce modèle, de nouveaux récepteurs de type AMPA seraient acheminés à l'aide de vésicules intracellulaires, transformant

ainsi une synapse peu fiable en synapse fonctionnellement active. Ces vésicules présentes dans les dendrites pourraient constituer une réserve interne. Leur fusion avec la membrane plasmique serait déclenchée lors d'une libération à haute fréquence de glutamate par l'entrée massive de calcium, puis par l'activation de la CaM-K II. Ce mécanisme de plasticité synaptique, selon lequel le nombre de récepteurs fonctionnels de type AMPA pourrait être réglé, rappelle les observations qui ont été faites au cours du développement dans l'hippocampe, le thalamus ou le toit optique [5-7]. La méthode qui a permis de révéler l'existence de ce mécanisme cellulaire repose sur l'utilisation d'outils pharmacologiques et moléculaires développés autour de la théorie récente des protéines SNARE. Ces observations montrent combien le système nerveux est plastique à tous les niveaux, et non seulement aux âges précoces de la vie. Force est de constater que le cerveau, même chez l'adulte, est un organe en devenir.

P.M.L.

1. Hebb DO. The organization of the brain. 1949, New York, Wiley.
2. Schuman EM. *Neuron* 1997; 18: 339-42.
3. Lledo PM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11175-9.
4. Lledo PM, et al. *Science* 1998; 279: 399-403.
5. Wu GY, et al. *Science* 1996; 274: 972-6.
6. Durand GM, et al. *Nature* 1996; 381: 71-5.
7. Isaac JTR, et al. *Neuron* 1997; 18: 269-80.