

Le couple BDNF/CaMK : un important régulateur de la plasticité synaptique dans l'hippocampe

Pierre R. Blanquet

La rétention mnésique des informations suppose une réorganisation des circuits neuronaux appelée plasticité synaptique. La LTP (*long term potentiation*), un modèle expérimental de plasticité synaptique surtout étudié dans l'hippocampe, induit une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique entre des fibres afférentes et les neurones qu'elles innervent. L'élévation de la concentration de calcium déclenchée par la stimulation des récepteurs du glutamate et l'activation résultante d'une famille de sérine/thréonine-kinases multifonctionnelles appelées CaMK (*calcium/calmodulin-dependent protein kinases*) sont des conditions nécessaires à l'établissement de la LTP. La plasticité synaptique dans l'hippocampe est contrôlée en retour par le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), notamment dans la région CA1. Sa synthèse paraît impliquer, elle aussi, la famille des CaMK (*calcium/calmodulin-dependent protein kinases*) selon un double processus : l'induction de la synthèse du BDNF par CaMK1 et CaMK4, et l'entretien par le facteur de l'activité de CaMK2, véritable « mémoire moléculaire ».

Dans le système nerveux central, adulte ou en développement, de nombreux réseaux neuronaux ont la propriété de pouvoir se réorganiser pour s'adapter aux conditions et aux sollicitations de l'environnement. C'est le cas, notamment, de certains circuits corticaux impliqués dans l'activité motrice, la vision, l'audition, l'olfaction et la rétention mnésique des informations [1, 2]. Ce processus complexe, appelé plasticité synaptique, se traduit par un changement relativement stable de l'organisation, de la force et peut-être du nombre des connexions

synaptiques concernées. La compréhension de son mécanisme moléculaire est l'un des problèmes majeurs qui se posent de nos jours en neurosciences. Depuis de nombreuses années, un effort considérable est consacré à l'étude d'un modèle expérimental de plasticité synaptique appelé *long-term potentiation* (LTP) [3, 4]. Rappelons que la LTP induit une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique entre des fibres afférentes et les neurones qu'elles innervent, après stimulation téтанisante de haute fréquence de ces afférences (*figures 1 et 2*). Elle se développe en deux phases : une

ADRESSE

P.R. Blanquet: *directeur de recherche à l'Inserm*. Inserm U. 161, Physiopharmacologie du système nerveux, 2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

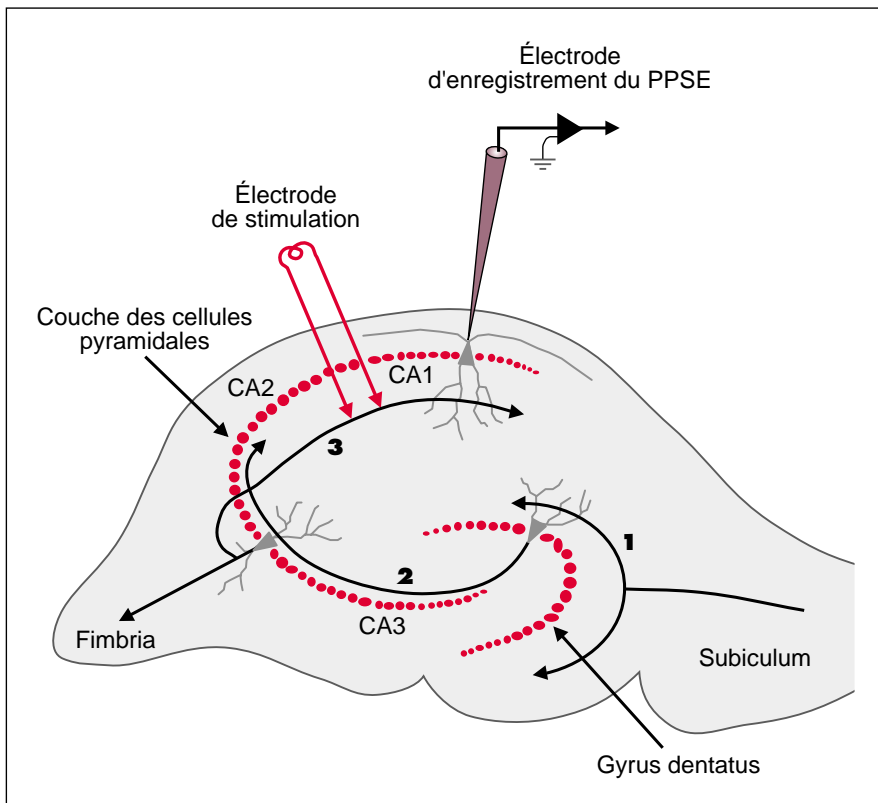


Figure 1. **Boucle trisynaptique de l'hippocampe et technique utilisée pour mesurer le potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) extracellulaire.** La boucle trisynaptique, organisée de façon laminaire, est composée de deux couches de neurones : la couche du champ pyramidal (CA1-3) et la couche dite « granulaire » du gyrus dentatus. Les dendrites de ces neurones forment des synapses avec trois types de fibres axonales : les fibres perforantes qui viennent du cortex entorhinal (1), les fibres moussues, axones des cellules des grains du gyrus dentatus (2) et les collatérales de Schaeffer, collatérales intra-hippocampiques des axones des cellules pyramidales de la région CA3 (3).

phase transitoire d'induction, de quelques minutes, et une phase de maintien qui peut durer plusieurs jours chez l'animal ou quelques heures dans des tranches de tissu *in vitro*. Actuellement, beaucoup d'informations montrent que le facteur BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) est un important régulateur de la plasticité synaptique [5]. En particulier, de nombreuses données étayent la conception d'un nouveau système de rétrorégulation moléculaire qui permet d'expliquer plusieurs propriétés cruciales de cette neurotrophine dans l'hippocampe.

La LTP hippocampique : un modèle de plasticité

La LTP a surtout été étudiée dans l'hippocampe (figures 1 et 2), bien qu'elle puisse être également induite dans beaucoup d'autres structures.

m/s n° 6-7, vol. 14, juin-juillet 98

Les stimulations tétanisantes miment en effet le rythme thêta hippocampique endogène. En outre, cette structure paraît jouer un rôle important dans la formation de la mémoire [6] (*m/s n° 8, vol. 6, p. 824; n° 8, vol. 8, p. 870; n° 5, vol. 13, p. 698; n° 4, vol. 14, p. 458*). Cela explique l'hypothèse longtemps admise selon laquelle la LTP hippocampique représenterait le support moléculaire de la mémoire explicite (mémoire des faits et des événements). De nos jours, avec beaucoup plus de prudence, on considère que l'équivalent physiologique de ce processus hippocampique n'est vraisemblablement que l'un des étages d'un réseau extrêmement complexe d'opérations de mémorisation qui impliquent d'autres structures du lobe temporal médian (notamment le cortex entorhinal, le cortex périrhinal) et du diencephale [4, 7]. L'hippocampe

demeure néanmoins un extraordinaire système pour aborder la recherche et l'étude des signaux qui régissent le stockage de l'information au niveau moléculaire. Grâce à ce modèle, on sait que l'induction et la maintenance de la LTP requièrent de multiples cascades de messagers et l'expression de nombreux gènes au niveau présynaptique et postsynaptique, quoique le rôle exact de la plupart de ces mécanismes reste encore très obscur. En particulier, au niveau des neurones pyramidaux CA1, la région la mieux étudiée de la boucle trisynaptique de l'hippocampe, on sait que l'induction de la LTP requiert deux conditions postsynaptiques principales : une élévation de la concentration de calcium déclenchée par la stimulation des récepteurs du glutamate sensibles à l'agoniste NMDA ; et l'activation résultante d'une famille de sérine/thréonine-kinases multifonctionnelles appelées CaMK (*calcium/calmodulin-dependent protein kinases*) [3, 4, 8-10]. Actuellement, des approches diverses et nombreuses, mais convergentes dans leurs conclusions, tendent à montrer que le BDNF contrôle l'activité synaptique en formant une boucle rétrorégulatrice avec les CaMK.

Le BDNF : un facteur « synaptotrophique »

Certaines neurotrophines contrôlent la survie synaptique à l'instar des facteurs qui contrôlent la survie cellulaire ; pour cette raison, on a récemment proposé de les appeler « synaptotrophines » [11-13]. Une série de travaux, notamment, montre que le BDNF est impliqué dans le mécanisme de la plasticité synaptique hippocampique et de certaines fonctions cognitives qui lui sont associées. Le BDNF induit une augmentation de la transmission synaptique dans le champ CA1 de l'hippocampe du rat [14]. Par ailleurs, le déclenchement normal de la LTP n'est pas possible chez la souris, chez laquelle le gène du BDNF a été invalidé et l'apport de BDNF restitue cette fonction [15]. Confirmant ces résultats, des observations récentes montrent que le blocage de la synthèse du BDNF par un oligonucléotide antisens empêche l'induction de la LTP et réduit la

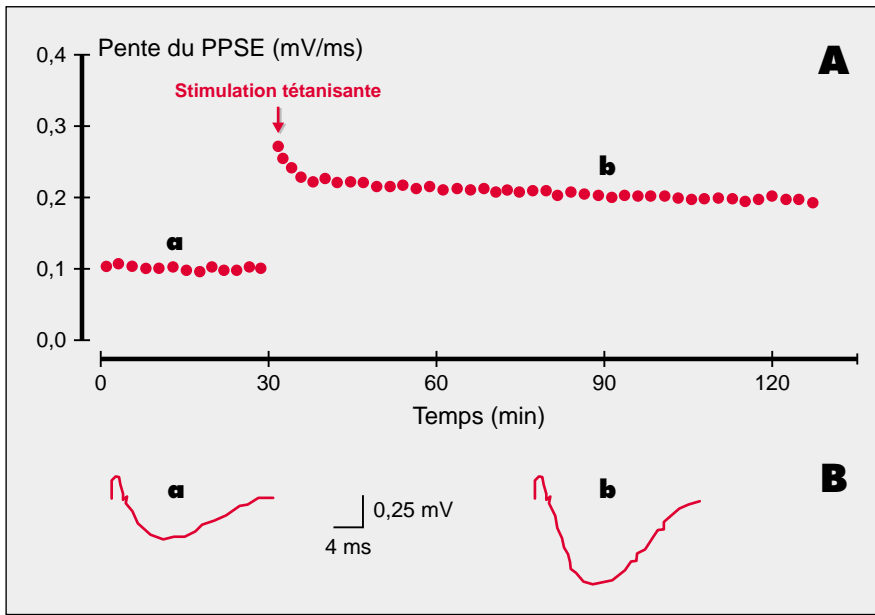


Figure 2. **Mesures électrophysiologiques de la LTP dans le champ CA1 d'une tranche d'hippocampe.** Il est communément admis qu'un train de stimulations à haute fréquence (stimulations téтанisantes) au niveau afférent entraîne une forte libération de glutamate qui agit sur les récepteurs canaux postsynaptiques sélectivement perméables aux cations monovalents (Na^+ , K^+). Cette stimulation entraîne successivement une forte dépolarisation membranaire postsynaptique, une levée subséquente du blocage par le magnésium (voltage-dépendant) des récepteurs sensibles à l'agoniste NMDA, et l'activation par le glutamate du canal perméable au calcium de ce récepteur. L'augmentation de la concentration postsynaptique du calcium qui en résulte déclenche ensuite une cascade d'événements successifs (comprenant notamment une activation des CaMK, une activation des protéinkinases A et C et des synthèses de protéines) qui se traduit par un phénomène de potentialisation à long terme. Cette potentialisation est évaluée par des tests répétés consistant à mesurer les potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) induits par des stimulations afférentes. **A.** Après la stimulation téтанisante des collatérales de Schaeffer, la pente des PPSE (paramètre d'évaluation habituel de la LTP) est mesurée en mV/ms en fonction du temps. **B.** Deux enregistrements de PPSE sont représentés : le premier (a) est effectué avant la stimulation téтанisante, le second (b) après.

réention mnésique chez le rat [16]. D'autre part, l'expression des ARNm du BDNF est augmentée par l'activité neuronale ou les stimulations téтанisantes appliquées dans le champ CA1 hippocampique [13, 17]. De même, la stimulation de l'activité des neurones hippocampiques en culture fait croître la concentration du BDNF et de son récepteur (appelé TrkB) [18]. Il apparaît que l'effet de l'activité neuronale sur le BDNF et l'action réciproque du facteur sur cette activité sont deux processus qui impliquent des membres apparemment différents de la famille des CaMK.

CaMK1 et CaMK4 : des signaux pour la synthèse du BDNF

Quatre membres de la famille des CaMK ont été jusqu'à présent caractérisés. Trois de ces membres sont particulièrement abondants dans le cerveau et sont notamment localisés dans les principaux neurones de l'hippocampe ; il s'agit de CaMK1, CaMK2 et CaMK4 [3, 8, 9, 19-21]. L'activation de CaMK1 et CaMK4 dépend à la fois de la fixation du calcium et de la calmoduline et de leur

phosphorylation sur des résidus thréonine par une famille de CaMK-kinases, elles-mêmes activées par le calcium [8, 19, 20]. L'activité de CaMK4 peut se maintenir à un niveau élevé et durable en l'absence de calcium grâce à ce processus de phosphorylation, alors que celle de CaMK1 paraît requérir à la fois le processus de phosphorylation et le calcium et semble transitoire. Récemment, plusieurs approches ont abouti à la conclusion que ces deux enzymes sont principalement impliqués dans le contrôle indirect (par l'intermédiaire d'une cascade de signaux) et direct de plusieurs régulateurs transcriptionnels [22]. En particulier, on a montré que CaMK1 et CaMK4 sont capables, sous l'effet du calcium, de phosphoryler les régulateurs transcriptionnels ATF1 (*activating transcription factor 1*) et CREB (*cAMP response element-binding protein*) et d'activer ainsi la séquence consensus CRE/CaRE (*cAMP response element/calcium regulatory element*) présente dans le promoteur de nombreux gènes [23]. Or, il est établi qu'une entrée de calcium, via la stimulation des récepteurs sensibles au NMDA, provoque une stimulation importante de l'expression des ARNm du BDNF dans les neurones hippocampiques du rat [24]. Ce processus ne requiert pas de synthèse *de novo* de protéines ; il n'est donc pas dépendant d'une synthèse préalable de facteurs transcriptionnels précoces (tels que Fos) [24]. En outre, deux informations éclairent ces observations. D'une part, le promoteur du gène codant pour BDNF détient la séquence consensus CRE/CaRE [25]. D'autre part, l'induction de la synthèse du BDNF peut être inhibée par des agents tels que W7 (un puissant inhibiteur de la calmoduline), qui bloquent l'activité des CaMK [24]. Quoique ces données ne constituent pas une démonstration directe d'un mécanisme, elles conduisent à la conclusion logique que l'entrée du calcium stimule la formation du BDNF *via* probablement l'activation de CaMK1 et CaMK4 et l'activation résultante des régulateurs CREB/ATF1 (figure 3). Dernièrement, une équipe américaine a démontré que le BDNF stimule la transcription de Fos *via* l'activation de CREB et de CRE/CaRE

dans des neurones corticaux en culture et des tranches d'hippocampe de rat [26]. Dans les neurones corticaux (l'étude n'a pas été réalisée avec l'hippocampe), la phosphorylation de CREB est assurée par deux kinases, la CaMK4 et la sérine/thréonine-kinase RSK (*ribosomal S6 kinase*), elles-mêmes activées par deux types de signaux : le calcium intracellulaire, dans le cas de la CaMK4, et la cascade maintenant classique qui comprend Ras et la sérine/thréonine-kinase MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), dans le cas de la RSK. Plusieurs travaux avaient prouvé que CREB et la MAPK, à l'instar du BDNF et de la CaMK4, étaient impliqués dans l'établissement de la LTP en CA1 [8, 10, 27]. Un lien cohérent existe donc entre ces faits. Bien que le promoteur du gène codant pour BDNF contienne la séquence consensus AP1 dont l'activation implique notamment Fos [25], il paraît peu probable que le BDNF puisse rétro-réguler sa propre synthèse par cette voie indirecte [25]. En revanche, il est vraisemblable que les deux voies de signalisation ainsi décrites puissent directement assurer la rétro-régulation de cette synthèse *via* l'activation du CRE/CAE du promoteur du gène du BDNF. Ce mécanisme, s'il existe dans l'hippocampe, pourrait être crucial pour assurer le maintien du *pool* de molécules neurotrophiques nécessaire au développement du processus que nous allons maintenant décrire.

Le BDNF : un facteur qui active CaMK2

D'innombrables travaux ont étudié le mécanisme qui contrôle l'activité de la CaMK2. On admet que le calcium et la calmoduline induisent un changement de conformation de la CaMK2 inactive et l'autophosphorylation subséquente de ses deux sous-unités α et β sur des résidus thréonine. L'activation de l'enzyme qui en résulte peut ensuite se maintenir en l'absence de calcium, jusqu'au recyclage de la molécule vers sa forme déphosphorylée, inactive, par les sérine/thréonine phosphatases PP1 et PP2A [3, 8, 19, 20, 28]. CaMK2 est donc capable de maintenir un niveau élevé d'activation autonome et pourrait être ainsi une véritable

« mémoire moléculaire », capable d'assurer une relative stabilité à la réorganisation synaptique. Elle est principalement présente au niveau postsynaptique, dans les compartiments riches en cytosquelette appelés densités postsynaptiques (DPS) (elle représente 10 % à 30 % des protéines des DPS). Dans ces régions, elle phosphoryle et contrôle l'activité de nombreux substrats cytosoliques et membranaires, notamment les récepteurs du glutamate sensibles à l'agoniste AMPA [3, 8, 19-21]. Son rôle dans l'activation de certains régulateurs transcriptionnels a été également évoqué, mais il est contesté par plusieurs auteurs [23, 24, 29].

Très récemment, nous avons découvert que le BDNF favorise la formation et le maintien de la forme auto-phosphorylée autonome de la CaMK2 dans l'hippocampe du rat. Nous avons également montré que l'activation neurotrophique de l'enzyme est due au calcium libéré par les compartiments intracellulaires à la suite de l'activation d'une phospholipase C par TrkB [30] (*figure 3*). Ce mécanisme est très probablement physiologique pour deux raisons : (a) le BDNF endogène, TrkB et la CaMK2 sont co-exprimés dans les aires principales de l'hippocampe, en particulier dans les champs pyramidaux CA1-3, où le facteur neurotrophique peut agir selon le mode endocrine et/ou paracrine ; (b) TrkB est principalement localisé dans les DPS, comme la CaMK2, bien qu'il ait été également observé au niveau présynaptique [13, 19, 21, 31-33]. En outre, plusieurs données indirectes suggèrent que ce mécanisme est impliqué dans le processus de LTP. Par exemple, on a montré que l'activation de la LTP par le BDNF est augmentée si on effectue l'expérimentation en présence d'un puissant inhibiteur de PP1 et PP2A qui favorise le maintien de la forme active de CaMK2 [14].

Au moins deux séries d'événements peuvent permettre au BDNF d'assurer un contrôle physiologique de la CaMK2. D'une part, il est connu que la stimulation de l'activité neuronale déclenche une excrétion rapide du BDNF à partir des sites dendritiques postsynaptiques qui paraissent stocker la majeure partie du facteur [13]. Ce processus, *via* le mécanisme que

nous avons élucidé et en synergie avec l'entrée de calcium, peut donc contribuer à l'activation précoce de la CaMK2 dendritique selon le mode autocrine/antérograde (*figure 3*). D'autre part, une étude récente montre qu'une stimulation de l'activité synaptique des neurones hippocampiques en culture (par dépolarisation en présence de KCl) déclenche un transport relativement lent mais important des ARNm du BDNF et de TrkB vers les régions postsynaptiques. Après 3 heures de stimulation, en effet, l'occupation de l'espace dendritique par les messagers passe de 30 % (sans stimulation) à environ 70 %. De plus, ces régions sont équipées pour assurer une néosynthèse locale de ces protéines [18]. Or, plusieurs auteurs ont constaté que la quantité de CaMK2 activée croît assez rapidement dans les DPS après l'induction tétanisante (5 à 30 minutes après, selon les auteurs) [21, 34]. Ce phénomène est causé, au moins en partie, par la translocation de la CaMK2 active vers cette région, et peut-être aussi par une synthèse rapide de l'enzyme à partir du stock de ses ARNm. L'activation initiale, la translocation et la synthèse de CaMK2 déclenchées par l'entrée de calcium et le BDNF excrété paraissent donc s'accomplir dans une période qui précède la formation du BDNF néosynthétisé (qui demande environ 2 heures) et le transport du facteur et de TrkB vers les DPS (qui demande environ 3 heures). En outre, des travaux indiquent que la CaMK2 activée des DPS est lentement recyclée vers sa forme inactive par PP1 [35, 36]. La lente augmentation de la teneur des DPS en BDNF néosynthétisé pourrait donc avoir pour fonction principale, sur le mode autocrine/antérograde, de maintenir à long terme la forme activée de CaMK2 dans ces régions. L'observation d'une action tardive de BDNF sur le processus de stimulation post-synaptique est en faveur de cette hypothèse [14].

Conclusions et futures directions

Les travaux qui viennent d'être décrits peuvent être résumés en trois points principaux : (a) l'entrée de calcium, déclenchée notamment par

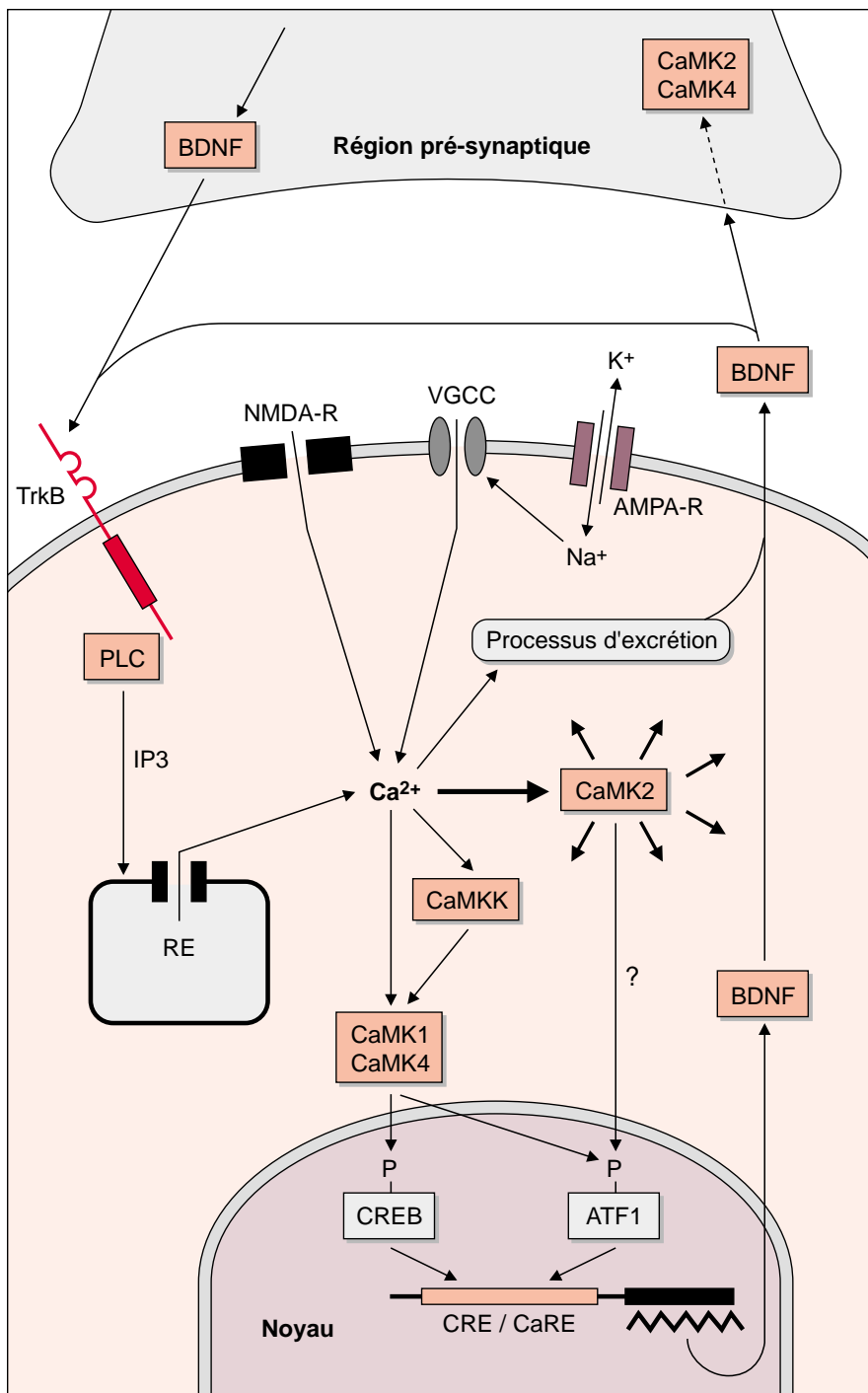


Figure 3. **Contrôle de la plasticité synaptique exercé par le couple BDNF/CaMK dans l'hippocampe.** L'ensemble des informations peut être actuellement interprété par le mécanisme de rétrocontrôle qui suit. Au niveau des régions postsynaptiques et peut-être présynaptiques, la stimulation des récepteurs NMDA-R (et peut-être des canaux calciques dépendants du voltage [VGCC] activés par les récepteurs AMPA-R) déclenche une entrée de calcium et trois processus subséquents principaux : une excretion rapide de BDNF ; la stimulation de l'activité de CaMKK, CaMK1 et CaMK4, qui entraîne la phosphorylation et l'activation des régulateurs transcriptionnels CREB et ATF1 et la néosynthèse du BDNF (ce processus pourrait être aussi engendré au niveau présynaptique) ; la translocation de la CaMK2 vers les densités postsynaptiques (DPS). L'effet autocrine et/ou paracrine du BDNF sur son récepteur TrkB, selon le mode antérograde, déclenche l'activation d'une phospholipase C (PLC), la formation de l'inositol-triphosphate (IP3) et une libération de calcium à partir du réticulum endoplasmique (RE). Par cette voie, le BDNF excrété contribue à l'activation précoce de la CaMK2, tandis que le BDNF néosynthétisé stimule tardivement cette enzyme et assure ainsi la maintenance de sa forme activée dans les DPS, où elle phosphoryle de nombreux substrats impliqués dans le contrôle de la plasticité. Dans ce système moléculaire, un rétrocontrôle de la synthèse du BDNF n'est pas à exclure, via notamment la voie de la PLC. De même, la signalisation du BDNF excrété pourrait aboutir, en rétrograde, à l'activation des CaMK présynaptiques. NMDA-R: N-méthyl-D-aspartate-receptor ; VGCC: voltage-gated calcium channel ; AMPA-R: α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate-receptor ; PLC: phospholipase C ; CREB: cAMP response element-binding protein ; ATF1: activating transcription factor 1 ; CRE/CaRE: cAMP response element/calcium regulatory element.

le processus de LTP, induit à la fois une excretion rapide du BDNF et une synthèse de ce facteur qui paraît impliquer l'activation des régulateurs transcriptionnels CREB et ATF1 par CaMK1 et CaMK4 ; (b) le BDNF lui-même peut activer CREB et pourrait

ainsi rétroréguler sa synthèse ; (c) le BDNF excrété pourrait agir en synergie avec l'entrée de calcium pour assurer l'activation précoce de CaMK2, tandis que le BDNF néosynthétisé paraît consolider la potentialisation synaptique en favorisant le

maintien de la forme activée de cette enzyme dans les DPS. Cependant, il est nécessaire de préciser que le rôle de CaMK1, CaMK2 et CaMK4 dans la LTP a seulement été démontré jusqu'à présent en CA1, quoique ces kinases soient co-exprimées dans les

principaux neurones de l'hippocampe. Remarquons aussi que la localisation de CaMK2 en CA1 est restreinte aux synapses qui détiennent des récepteurs du glutamate [37]. Notons enfin que TrkB paraît être surtout localisé au niveau des régions postsynaptiques de CA1 [38]. Dans l'état actuel du dossier, il est donc vraisemblable que le BDNF et les CaMK forment une boucle de rétrocontrôle postsynaptique qui tend à maintenir les synapses excitatrices de CA1 à un niveau élevé d'activation. Ce système de rétro-régulation moléculaire – fondé sur un effet antérograde du BDNF – doit être maintenant confirmé par une série d'approches expérimentales plus directes. Il doit être également recherché dans des régions autres que CA1, qui manifestent d'autres formes de plasticité.

Le rôle du couple BDNF/CaMK au niveau présynaptique doit être aussi recherché et étudié; il implique un effet rétrograde du facteur. Cet effet pourrait être provoqué par l'excrétion rapide du BDNF qui résulte de l'activité neuronale et/ou par une néosynthèse. En effet, la présence de TrkB au niveau présynaptique, quoique restreinte, est suffisante pour que ce récepteur soit associé au contrôle de l'activité de la synapse *via* la famille des CaMK. On a montré, par exemple, que l'action rétrograde du BDNF provoque une augmentation de la libération des neurotransmetteurs (en particulier de glutamate) [13]; il n'est pas invraisemblable que TrkB soit impliqué dans ce processus. De même, la stimulation de la CaMK2 présynaptique par TrkB pourrait être importante, car l'enzyme possède la propriété de phosphoryler des protéines du cytosquelette et des vésicules synaptiques au niveau présynaptique [8]. Par ailleurs, une activation prolongée de la CaMK2 n'est ni suffisante, ni apparemment nécessaire pour le maintien à très long terme de la potentialisation synaptique; ce processus nécessite la transcription tardive d'un grand nombre de gènes codant pour des kinases (certaines isoformes de la protéine kinase-C, par exemple) et des protéines impliquées dans l'organisation de la synapse (la *microtubule-associated protein 2*, par exemple) [8, 39]. La signa-

lisation déclenchée par les effets antérograde et rétrograde du BDNF pourrait donc stimuler ou induire l'expression de certains d'entre eux [38]. Cette hypothèse est étayée par le fait que les deux cascades activées par le facteur (la voie de la MAPK et la voie de CaMK4) sont potentiellement capables de stimuler une multitude de régulateurs transcriptionnels, par l'intermédiaire notamment du régulateur Fos [22, 26, 40]. Récemment, des auteurs ont montré que le BDNF et la CaMK2 paraissent contrôler la LTP dans le cortex visuel, une structure dotée d'étonnantes propriétés de plasticité dans la période postnatale [41, 42]. Bien que ces résultats soient encore préliminaires, ils suggèrent que le couple BDNF/CaMK est un modulateur de plasticité beaucoup plus général qu'on ne le pensait initialement ■

* GLOSSAIRE *

AMPA-R : α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate-receptor.
ATF1 : activating transcription factor 1.
BDNF : brain-derived neurotrophic factor.
CaMK : calcium/calmodulin-dependent protein kinase.
CRE/CaRE : cAMP response element/calcium regulatory element.
CREB : cAMP response element-binding protein.
DPS : densités postsynaptiques.
LTP : long-term potentiation.
MAPK : mitogen-activated protein kinase.
RSK : ribosomal S6 kinase.
NMDA-R : N-methyl-D-aspartate-receptor.
PPI : protein phosphatase 1.
PP2A : protein phosphatase 2A.
TrkB : tyrosine-kinase B.
VGCC : voltage-gated calcium channel.

RÉFÉRENCES

1. Shen Y, Specht SM, De Saint Ghislai I, Li R. The hippocampus: a biological model for studying learning and memory. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 485-96.
2. Donoghue JP. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 749-54.
3. Schulman H. Protein phosphorylation in neuronal plasticity and gene expression. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 375-81.
4. McEachern JC, Shaw CA. An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. *Brain Res Rev* 1996; 22: 51-92.
5. Heyd D, Aebischer P. Les facteurs neurotrophiques et leurs applications thérapeutiques potentielles. *Med Sci* 1996; 12: 299-302.
6. Aniksztejn L, Ben Ari Y. Une nouvelle forme de potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe. *Med Sci* 1991; 7: 80-2.
7. Willingham DB. Systems of memory in the human brain. *Neuron* 1997; 18: 5-8.
8. Fukunaga K, Muller D, Miyamoto E. CaM kinase 2 in long-term potentiation. *Neurochem Int* 1996; 28: 343-58.
9. Tokuda M, Ahmed B, Lu YF, Matsui H, Miyamoto O, Yamaguchi F, Konishi R, Hatase O. Involvement of calmodulin-dependent protein kinases-1 and 4 in long-term potentiation. *Brain Res* 1997; 755: 162-6.
10. English JD, Sweatt JD. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem* 1997; 272: 19103-6.
11. Lo DC. Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Neuron* 1995; 15: 979-81.
12. Snider WD, Lichtman JW. Are neurotrophins synaptotrophins? *Mol Cell Neurosci* 1996; 7: 433-42.
13. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593-8.
14. Kang H, Schuman EM. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 1995; 267: 1658-62.
15. Patterson SL, Abel T, Deuel TAS, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron* 1996; 16: 1137-45.
16. Ma YL, Wang HL, Wu HC, Wei CL, Lee EHY. Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats. *Neuroscience* 1998; 82: 957-67.
17. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron* 1992; 9: 1081-8.

RÉFÉRENCES

18. Tongiardi E, Righi M, Cattaneo A. Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *J Neurosci* 1997; 17: 9492-505.
19. Hanson PI, Schulman H. Neuronal Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 559-601.
20. Soderling TR. Structure and regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinases 2 and 4. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1297: 131-8.
21. Ouyang Y, Kantor D, Harris KM, Schuman EM, Kennedy MB. Visualization of the distribution of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2 after tetanic stimulation in the CA1 area of the hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 5416-27.
22. Enslin H, Tokumitsu H, Stork PJS, Davis RJ, Soderling TR. Regulation of mitogen-activated protein kinases by a calcium/calmodulin-dependent protein kinase cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10803-8.
23. Sun P, Lou L, Maurer RA. Regulation of activating transcription factor-1 and the cAMP response element-binding protein by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases type 1, 2, and 4. *J Biol Chem* 1996; 271: 3066-73.
24. Tsuda M. Cascade of gene expression induced by Ca^{2+} signals in neurons. *Neurochem Int* 1996; 29: 443-51.
25. Bishop JF, Joshi G, Mueller GP, Mouradian MM. Localization of putative calcium-responsive regions in the rat BDNF gene. *Mol Brain Res* 1997; 50: 154-64.
26. Finkbeiner S, Tavazoie S, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19: 1031-47.
27. Deisseroth K, Bito H, Tsien RW. Signaling from synapse to nucleus: postsynaptic CREB phosphorylation during multiple forms of hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 1996; 16: 89-101.
28. Strack S, Barban MA, Wadzinski BE, Colbran RJ. Differential inactivation of postsynaptic density-associated and soluble Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase 2 by protein phosphatases 1 and 2A. *J Neurochem* 1997; 68: 2119-28.
29. Shimomura A, Ogawa Y, Kitani T, Fujisawa H, Hagiwara M. Calmodulin-dependent protein kinase 2 potentiates transcriptional activation through activating transcription factor 1 but not cAMP response element-binding protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 17957-60.
30. Blanquet PR, Lamour Y. Brain-derived neurotrophic factor increases Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase 2 activity in hippocampus. *J Biol Chem* 1997; 272: 24133-7.
31. Schmidt-Kastner R, Wetmore C, Olson L. Comparative study of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular level suggests multiple roles in hippocampus, striatum and cortex. *Neuroscience* 1996; 74: 161-83.
32. Wu K, Xu JL, Suen PC, Levine E, Huang YY, Mount HTJ, Lin SYI, Black IB. Functional trkB neurotrophin receptors are intrinsic components of the adult brain postsynaptic density. *Mol Brain Res* 1996; 43: 286-90.
33. Lindholm D, Carroll P, Tzimagiorgis G, Thoenen H. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1452-60.
34. Strack S, Choi S, Lovinger DM, Colbran RJ. Translocation of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2 to the postsynaptic density. *J Biol Chem* 1997; 272: 13467-70.
35. Colbran RJ, Bass MA, McNeill RB, Bollen M, Zhao S, Wadzinski BE, Strack S. Association of brain protein phosphatase 1 with cytoskeletal targeting/regulatory subunits. *J Neurochem* 1997; 69: 920-9.
36. Yoshimura Y, Yamauchi T. Phosphorylation-dependent reversible association of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase 2 with the postsynaptic densities. *J Biol Chem* 1997; 272: 26354-9.
37. Liu XB, Jones EG. Alpha isoform of calcium-calmodulin dependent protein kinase 2 (CAM 2 kinase- α) restricted to excitatory synapses in the CA1 region of rat hippocampus. *NeuroReport* 1997; 8: 1475-9.
38. Kang H, Schuman EM. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 1996; 273: 1402-5.
39. Roisin MP, Leinekugel X, Tremblay E. Implication of protein kinase C in mechanisms of potassium-induced long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1997; 745: 222-30.
40. Karin M, Hunter T. Transcriptional control by protein phosphorylation: signal transmission from the cell surface to the nucleus. *Curr Biol* 1995; 5: 747-57.
41. Akaneva Y, Tsumoto T, Kinoshita S, Hatanaka H. Brain-derived neurotrophic factor enhances long-term potentiation in rat visual cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 6707-16.
42. Tsumoto T, Yasuda H, Fukuda M, Akaneva Y. Postsynaptic calcium and calcium-dependent processes in synaptic plasticity in the developing visual cortex. *J Physiol (Paris)* 1996; 90: 151-6.

Summary

Interplay between BDNF and CaMK: an important regulatory mechanism of synaptic plasticity in hippocampus

Synaptic plasticity appears to be one of key processes that underly higher brain functions, such as learning and memory. One of the most intensively studied models for synaptic plasticity is long-term potentiation (LTP) in the hippocampus, where activation of afferent nerve fibers with high frequency stimulation results in a stable and long-lasting increase in the efficacy of synaptic transmission. However, despite the considerable effort invested in elucidating the enzymes and second messengers involved in LTP, relatively little is known about exact mechanisms that lead to this long-term synaptic remodeling. Recently, it has become apparent that a family of calcium/calmodulin-dependent protein kinases (CaMK) plays a major role in controlling the induction and maintenance of LTP. Importantly also, increasing evidence shows that neurotrophins are involved in specific aspects of hippocampal plasticity. In particular, the increase in the synthesis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) appears to be secondary to activation of transcription factors CREB/ATF1 by CaMK1 and CaMK4. *Vice versa*, BDNF is implicated in activation of CaMK1 and CaMK4, and appears reasonably to be able to produce enduring changes in activity of CaMK2. These data are likely to be important to begin to understand how interplay between CaMK and BDNF might consolidate information storage in hippocampus.

TIRÉS À PART

P.R. Blanquet.