

## Un neurotransmetteur inverse pour entretenir l'excitation ?

Parmi les fonctions que l'on prête au récepteur NMDA (*m/s* n° 10, vol. 5, p. 781), le rôle qu'il pourrait jouer dans certains phénomènes de plasticité synaptique, appelés potentialisation à long terme (*long term potentiation*, LTP), a été sans doute le mieux démontré [1].

La LTP est un accroissement de l'efficacité de certaines synapses qui se produit lorsqu'elles sont mises en jeu de façon répétée (*figure 1*) par des trains de stimulation à haute fréquence. Des stimulations ultérieures de la même voie afférente produisent alors dans le neurone post-synaptique des effets plus importants que ceux produits avant induction de la LTP, en augmentant la taille des potentiels post-synaptiques excitateurs (*voir m/s* n° 6, vol. 5, p. 419). Ce phénomène n'existe que dans certaines régions du cerveau, et au niveau de certaines connexions particulières, dans le *gyrus dentatus* ou la région CA1 de l'hippocampe par exemple. Il est intéressant de noter que la LTP est un phénomène associatif : ses effets sont visibles non seulement au niveau des synapses qui ont été directement soumises à la stimulation inductrice, mais aussi au niveau de toutes les autres synapses contactant le même neurone qui étaient actives au moment où la LTP a été induite. La LTP apparaît donc comme un moyen de renforcer, par un mécanisme unique, une série de connexions au niveau d'un même neurone. Contrairement à d'autres phénomènes de renforcement de l'efficacité synaptique (la potentialisation post-tétanique par exemple), la LTP est un phénomène de longue durée, dont les effets peuvent être retrouvés des jours, des semaines, voire des mois après l'induction. Une telle durée d'action, qui implique des modifications structurales des contacts synaptiques, a donné lieu, bien sûr, à bien des suggestions quant au rôle de

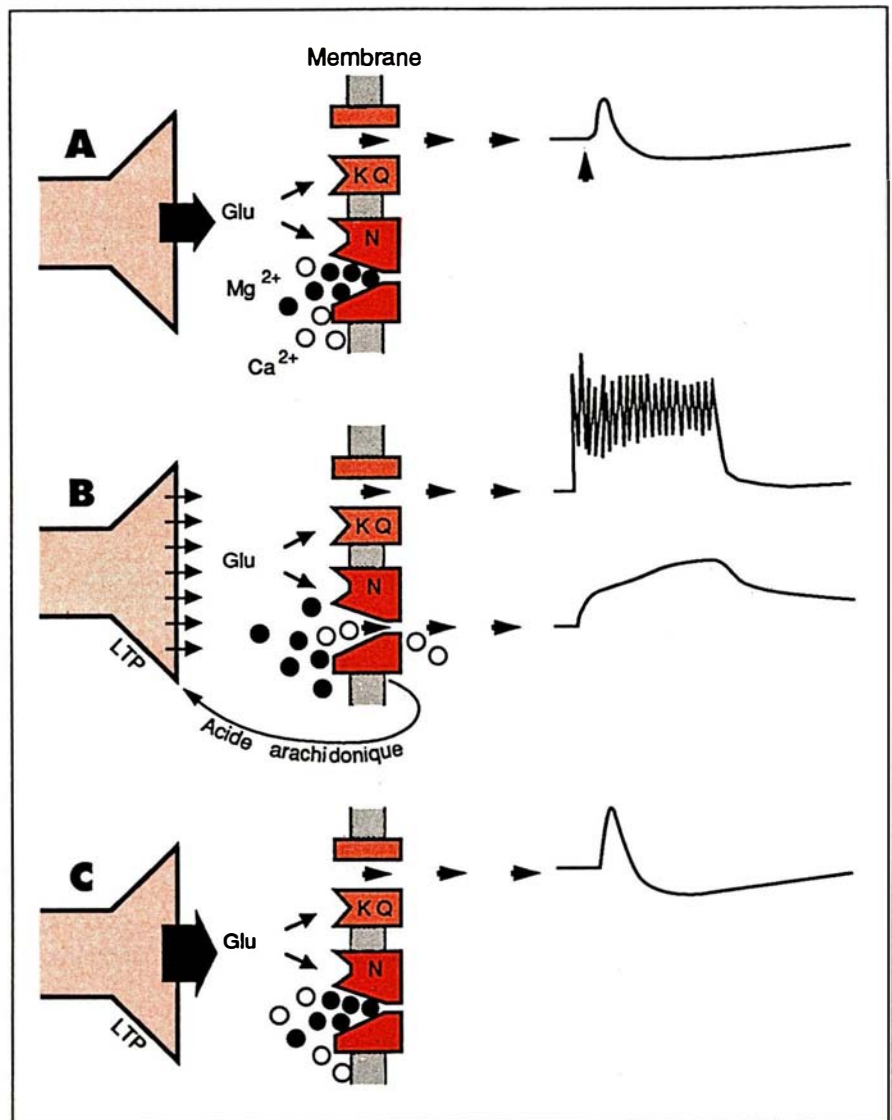


Figure 1. **Implication du récepteur NMDA dans la potentialisation à long-terme.** A. Lors d'une stimulation unique, le glutamate libéré provoque une dépolarisation rapide de la membrane post-synaptique en agissant sur les canaux de type K et Q. B. Lors d'une stimulation répétée à haute fréquence, le glutamate provoque des dépolarisations rapides répétées (par action K et Q) mais aussi une dépolarisation lente et la mise en jeu d'un système de seconds messagers aboutissant à la mobilisation du calcium et à la libération d'acide arachidonique en agissant sur les canaux NMDA(N). C. Une stimulation unique consécutive provoque une libération plus importante de glutamate qui, par l'intermédiaire des canaux K et Q, induit une dépolarisation plus forte de la membrane post-synaptique qu'avant LTP (*long term potentiation*).

LTP dans la « mémoire cellulaire » et même plus généralement dans la mémoire tout court.

Le rôle du récepteur NMDA dans la LTP a été établi à l'aide de substances antagonistes spécifiques comme le D-2-amino-5-phosphonovalérate ou la phencyclidine. Alors que ces substances ne bloquent pas les réponses à basse fréquence lors de l'application de glutamate (qui dépendent sans doute essentiellement de canaux kaïnates (K) et quisqualates (Q) (*voir m/s n° 10, vol. 5, p. 781*)), elles bloquent l'induction de la LTP. De plus, la LTP dépend de flux entrants d'ions  $Ca^{2+}$  (elle est bloquée par des chélateurs du calcium comme l'EGTA), et l'on sait que le canal couplé au récepteur NMDA permet l'entrée de ces ions.

D'un point de vue strictement hypothétique, la LTP pourrait être liée à des phénomènes pré- aussi bien que post-synaptiques. On peut, en effet, considérer que la potentialisation d'une synapse peut être réalisée aux deux niveaux : par un accroissement du nombre des récepteurs post-synaptiques ou par une augmentation de la quantité de neurotransmetteur libéré. On a longtemps privilégié la première hypothèse, pensant que la LTP dépendait strictement des phénomènes post-synaptiques que l'on avait pu observer et bloquer. L'hypothèse était que la LTP était liée à des modifications induites dans les flux calciques au niveau du neurone potentialisé. Lynch et Baudry [2] ont ainsi proposé que les influx de calcium dans les cellules activeraient une enzyme membranaire, la calpaïne, qui, en rompant le cytosquelette sub-synaptique de fodrine, démasquerait de nouveaux sites récepteurs au glutamate. Ce serait l'augmentation du nombre de récepteurs au glutamate sur la membrane post-synaptique qui, dans ce schéma hypothétique, renforcerait les effets synaptiques de la libération d'une quantité non modifiée de neurotransmetteur. Cette hypothèse était séduisante en raison de sa simplicité, mais il a été impossible de démontrer une liaison accrue de glutamate au niveau post-synaptique après LTP, ce qu'elle impliquait.

A l'inverse, l'hypothèse d'un méca-

nisme pré-synaptique se heurtait à la question de savoir comment un phénomène lié à l'ouverture des canaux couplés au récepteur NMDA dans la membrane post-synaptique, et à l'entrée d'ions  $Ca^{2+}$  dans la cellule post-synaptique, pouvait induire une augmentation de la quantité de neurotransmetteur libéré par la terminaison pré-synaptique. Pour modifier le fonctionnement de la terminaison pré-synaptique, il fallait que les phénomènes post-synaptiques déclenchent, en retour, la production d'un signal capable de traverser en sens inverse la fente synaptique. C'est l'existence d'un signal de ce genre, une « neurotransmission inverse », qui est effectivement suggérée par des travaux récents. Une première indication est venue de l'analyse du décours temporel de l'induction de la LTP [3]. On a en effet pu distinguer deux étapes dans cette induction, et démontrer que la première ne dépendait pas de phénomènes post-synaptiques. Pendant la demi-heure qui suit l'application de la stimulation à haute fréquence, inductrice de LTP, il existe un renforcement de l'efficacité synaptique. Or il n'existe pas d'augmentation concomitante de l'effet d'une application directe du glutamate au niveau des récepteurs post-synaptiques, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de renforcement de l'efficacité de l'appareil post-synaptique. La LTP n'est observée, alors, que lorsqu'on stimule la voie afférente et ne peut pas être mimée par l'application locale du neurotransmetteur. Elle doit donc, obligatoirement, dépendre d'une augmentation de la libération pré-synaptique du neurotransmetteur durant cette première demi-heure. Au contraire, après cette première phase de courte durée, l'application directe de glutamate mime la LTP produite par la stimulation de la voie afférente et déclenche des potentiels post-synaptiques excitateurs plus grands qu'avant la stimulation à haute fréquence conditionnante. Joël Bockaert et son équipe [4] ont proposé un mécanisme qui pourrait être en cause dans cette première étape durant laquelle existe exclusivement une altération de l'élément pré-synaptique. Ils ont démontré que l'entrée des cations par le

canal couplé au récepteur NMDA produit non seulement une dépolarisation directe, mais aussi la mise en jeu (par le calcium) d'un système de seconds messagers aboutissant à la libération d'acide arachidonique dans le milieu extracellulaire. Tom Bliss et son équipe [5] soutiennent, aujourd'hui, cette hypothèse en démontrant l'action de l'acide arachidonique *in vitro* et *in vivo* dans l'entretien d'une facilitation de l'activité synaptique au niveau d'une connexion hippocampique. Cette activité est associée, comme l'hypothèse le prévoyait, à un accroissement de la quantité de glutamate libéré. L'acide arachidonique apparaît donc bien comme un candidat sérieux pour cette « neurotransmission inverse » qui, si sa présence était décelée au niveau de nombreux circuits nerveux, bouleverserait nos concepts sur la transmission synaptique.

Le schéma des effets consécutifs à la mise en jeu du canal couplé au NMDA auquel on aboutit aujourd'hui — et qui subira sans doute de nombreuses modifications dans les mois, voire les semaines à venir — est donc très complexe. Si la LTP joue effectivement un rôle dans la mémorisation, il était toutefois difficile de s'attendre à autre chose !

Marc Peschanski

## RÉFÉRENCES

1. Collingridge, GL, Bliss TVP, NMDA receptors, their role in long term potentiation. *Trends in Neurosciences* 1987 ; 10 ; 288-93.
2. Lynch G, Baudry M. The biochemistry of memory : a new and specific hypothesis. *Science* 1984 ; 224 ; 1057-63.
3. Davies SN, Lester RAJ, Reymann KG, Collingridge, GI. Temporally distinct pre- and postsynaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature* 1989 ; 338 : 500-3.
4. Dumuif A, Sebben M, Haynes L, Pin JP, Bockaert J. NMDA receptors activate the arachidonic acid cascade system in striatal neurons. *Nature* 1988 ; 336 : 68-70.
5. Williams JH, Errington ML, Lynch MA, Bliss TVP. Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. *Nature*. 1989 ; 341 : 739-42.

*m/s n° 3 vol. 6, mars 90*