

Neurobiologie

NO, un messenger rétrograde identifié entre les neurones

Le phénomène de la potentialisation à long terme (LTP) de la synapse a fourni dès 1973 [1] un modèle adapté pour l'étude de la mémoire au niveau cellulaire. Il se traduit au niveau de la jonction synaptique entre deux neurones par une capacité accrue du neurone présynaptique d'activer le neurone cible postsynaptique. Son induction, surtout étudiée dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, exige des conditions précises : une stimulation brève du neurone présynaptique à très haute fréquence ou alors plus modérée, mais associée à une dépolarisation du neurone postsynaptique (*figure 1*).

Ainsi la coïncidence des deux signaux pendant quelques dixièmes de seconde au niveau de la synapse la rend plus active pendant les jours ou

les semaines qui suivent. Pour étudier plus en détail cette mémorisation cellulaire, on a tiré profit de microélectrodes assez fines pour être implantées sur une seule cellule et de la disposition en couches très ordonnées des neurones pyramidaux de l'hippocampe, siège de la mémoire associative chez les mammifères. Des mesures combinées de part et d'autre de la synapse peuvent aussi être effectuées sur des tissus perfusés d'hippocampe comme sur des cellules en culture. Dans ces cellules, deux types de récepteurs du glutamate, libéré dans la fente synaptique par le neurone excitateur, se trouvent sur la dendrite postsynaptique. Ils laissent entrer, après liaison du neurotransmetteur, les ions Na^+ et K^+ , ce qui dépolarise un peu la membrane. Cependant, la liaison du

glutamate ne suffit pas à activer l'un des récepteurs qui requiert aussi que la membrane postsynaptique soit dépolarisée. Dans ce cas également, elle devient perméable aux ions calcium qui marqueront l'activation de la synapse à laquelle concourent les deux neurones (*figure 2*).

Cette caractéristique du récepteur NMDA du glutamate, jointe à sa localisation exclusive sur les neurones, et plus particulièrement ceux de l'hippocampe, permet d'expliquer l'induction de la plupart des cas de LTP. Une stimulation à haute fréquence du neurone présynaptique établit aussi une LTP car la libération de glutamate devient suffisante pour dépolariser la membrane postsynaptique, ce qui permet au récepteur NMDA d'entrer en jeu, laissant pénétrer les ions calcium dans le neurone postsynaptique (*figure 2*). La LTP débute ainsi par une disposition particulière du neurone cible.

Pourtant en 1990 plusieurs équipes, dont celle de Richard Tsien (San Diego, CA, USA) [2], soulevèrent une question fondamentale : comment expliquer que les premiers symptômes de potentialisation cellulaire dus à la LTP s'observent d'abord dans le neurone excitateur ? Ces auteurs montrèrent en effet que si le message passe mieux par la suite entre les neurones, c'est qu'il y a d'abord augmentation du glutamate libéré à l'extrémité présynaptique, alors que la sensibilité postsynaptique ne se développe que plus tardivement (*figure 2*). Il fallait donc imaginer un message issu de la cellule réceptrice, un accusé de réception immédiat de l'induction de la LTP. Ce message rétrograde devait être délivré localement en réponse à l'élé-

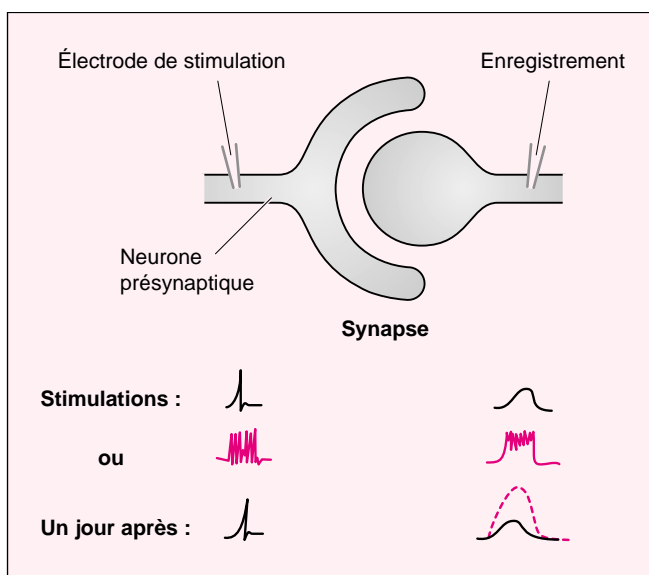


Figure 1. Principe d'induction de la LTP. La LTP se traduit au niveau de la jonction synaptique entre deux neurones par une capacité accrue du neurone présynaptique d'activer le neurone cible postsynaptique. Son induction exige une stimulation brève du neurone présynaptique à très haute fréquence. L'induction peut

aussi apparaître si le neurone présynaptique est stimulé plus faiblement et le neurone postsynaptique dépolarisé simultanément (courbe pointillés rouges).

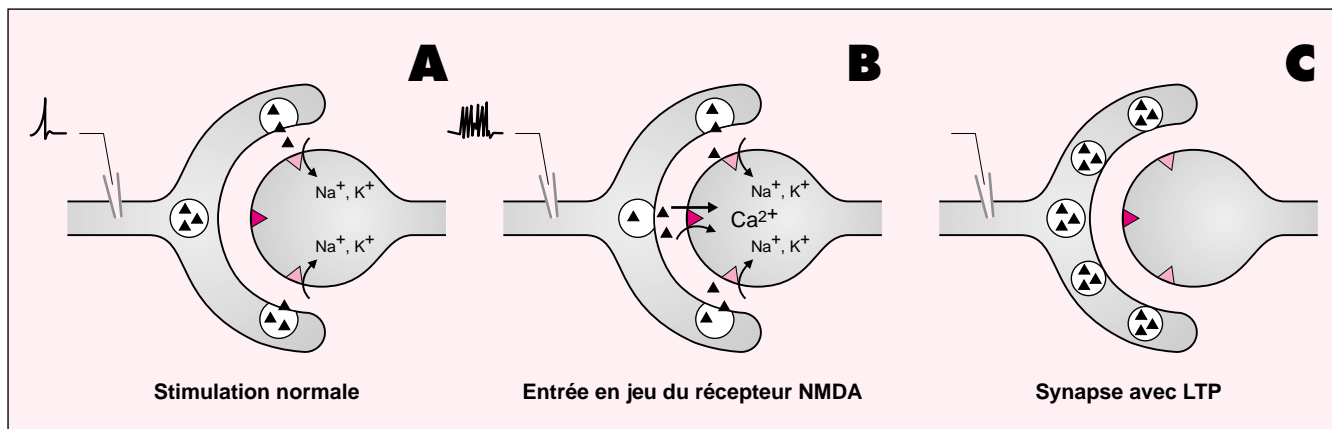


Figure 2. **Étapes de l'induction de la LTP avec le récepteur NMDA.** C'est l'activation du récepteur NMDA (en rouge), exigeant la présence simultanée de glutamate et la dépolarisation du neurone cible qui permet l'entrée de calcium dans la cellule (B) nécessaire à l'induction de la LTP. Celle-ci n'a pas lieu lorsque le neurone présynaptique est stimulé modérément sans dépolarisation du neurone postsynaptique (A). L'induction de la LTP se traduit par des modifications (C) de l'extrémité présynaptique; celle-ci devient plus riche en neurotransmetteurs qu'elle relâche, dans un premier temps, plus facilement après stimulation. L'injection d'un chélateur spécifique du calcium dans le neurone postsynaptique bloque l'induction de la LTP.

vation du taux de calcium, nécessaire à l'induction de la LTP, avec une durée d'action extrêmement courte. Un article récemment publié dans *Cell* [3] prouve qu'un gaz, l'oxyde nitrique, répond à ces critères et peut induire la LTP dans le neurone présynaptique par un nouveau type de neurotransmission. Comme une isoforme de la NO synthase avait déjà été localisée à la membrane des neurones pyra-

midiaux de l'hippocampe et que son activation dépendait d'une élévation du taux de calcium (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1743*), NO était un candidat de choix. De plus des inhibiteurs de la NO synthase ou des capteurs de NO affectaient l'induction de la LTP dans certains systèmes. Mais comment montrer qu'un gaz, impossible à stocker car diffusant à travers les membranes, et par ailleurs très toxique au-

delà de certaines doses, pouvait intervenir durant quelques centièmes de seconde à l'extrémité d'un neurone ? Il fallut pour cela réaliser une prouesse technologique, rendue possible avec l'invention des composés pièges par Roger Tsien (le frère de Richard), un des auteurs de l'article. Le principe fut de mettre au point un composé capable de libérer du NO sous l'effet d'un rayonnement UV. Dès lors, on pouvait tenter d'induire une LTP par la stimulation du neurone et éclairage simultané de sa terminaison synaptique, le composé photosensible ayant été au préalable injecté dans la cellule (figure 3). Cette expérience a donné le résultat attendu dans les conditions définies depuis 1973: lorsque le neurone est faiblement stimulé, il suffit d'activer la libération de NO de façon strictement concomitante en éclairant l'extrémité présynaptique du même neurone pour y établir une LTP, court-circuitant ainsi la réponse du neurone cible. On peut aussi provoquer la libération de NO dans l'extrémité postsynaptique du neurone cible et induire une LTP sans faire intervenir le récepteur NMDA. Un capteur de NO injecté dans l'une ou l'autre des cellules inhibe cette induction. On sait que le NO active une enzyme, la

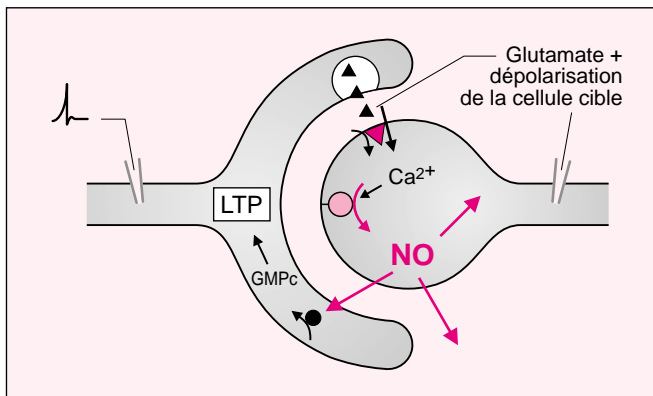


Figure 3. **NO, messager rétrograde pour l'induction de la LTP.** L'incursion du calcium dans le neurone cible dépolarisé, permise par la liaison du glutamate au récepteur-canal NMDA, active brièvement la NO synthase constitutive ancrée à la

membrane. La bouffée de NO produite diffuse alors très rapidement à la ronde dans les synapses voisines pour y activer la guanylyl cyclase cytoplasmique présynaptique, première étape de l'induction rétrograde de la LTP. Le mécanisme d'induction d'un type de LTP et sa propriété d'associativité entre plusieurs synapses se trouvent ainsi expliqués. Le périmètre de diffusion est estimé aux alentours de 60 μm ce qui peut inclure d'autres synapses voisines.

guanylyl cyclase, et les auteurs ont en effet démontré que le GMPc pouvait induire la LTP lorsqu'il était injecté dans le neurone présynaptique.

Grâce à ces résultats, le rôle de NO dans l'établissement de la LTP, suspecté dès 1991 par l'équipe française de Andreas Böhme et Jean-Charles Blanchard [4], est confirmé. Le scénario de l'induction de la LTP est ainsi reconstitué avec précision dans ce cas, la responsabilité de chaque neurone étant déterminée: NO est bien un messager rétrograde passant entre deux neurones.

Ces résultats éclairent désormais d'un jour nouveau les relations entre les neurones soumis dans certaines conditions de proximité et d'activation à l'influence d'un gaz. En diffusant à la ronde, NO assure également la potentialisation des autres signaux

reçus simultanément par le neurone cible ou d'autres neurones [5] (figure 3). On pense que ce type d'action à distance de NO est impliqué dans la stabilisation des synapses au cours du développement et de l'apprentissage, des associations fonctionnelles de neurones pouvant apparaître avec le renforcement des synapses actives au même moment sur un neurone cible [6]. Grâce à NO, un nouveau modèle du développement du cerveau, proposé en 1990 par Montague, Gally et Edelman, commence à émerger [7].

P.K.

1. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.

2. Malinow R, Tsien RW. Presynaptic enhancement shown by whole-cell recordings of long-term potentiation in hippocampal slices. *Nature* 1990; 346: 177-80.

3. Arancio O, Kiebler M, Lee CJ, Lev-Ram V, Tsien RY, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide acts directly in the presynaptic neuron to produce long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Cell* 1996; 87: 1025-35.

4. Böhme GA, Bon C, Stuzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 1991; 199: 379-81.

5. Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 153-83.

6. Wu HH, Williams CV, McLoon SC. Involvement of nitric oxide in the elimination of a transient retinotectal projection in development. *Science* 1994; 265: 1593-6.

7. Gally JA, Montague PR, Reeke GN, Edelman GM. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3547-51.



Centre National
de la Recherche
Scientifique

CNRSFormation

au service de l'Entreprise

du 26 au 30 mai 1997
à MARSEILLE (13)

Applications métaboliques
et pharmacologiques de la RMN

du 2 au 6 juin 1997 à ORSAY (91)

Le PCR : quelques applications

du 16 au 21 juin 1997
à MARSEILLE (13)

Connaissance et protection de l'animal
de laboratoire. Approche techniques niveau II

du 15 au 19 septembre 1997
à GUY-SAINT-YVETTE (91)

Bases et pratique
des méthodes chromatographiques

du 15 au 20 septembre 1997
à MARSEILLE (13)

Connaissance et protection de l'animal
de laboratoire : entretien et soins. Niveau III

Catalogue, renseignements et inscriptions :

CNRSFormation
1 place Armand Briand - 92195 NEUDORF Cedex - FRANCE
Téléphone : 01 45 67 55 12 - Télécopie : 01 45 67 55 84
Internet : <http://www.cnrs.fr/formation/marselle97>