



HAL
open science

Etude de la balance Excitation / Inhibition des neurones pyramidaux du cortex visuel de rat

Muriel Amar

► **To cite this version:**

Muriel Amar. Etude de la balance Excitation / Inhibition des neurones pyramidaux du cortex visuel de rat. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Sud - Paris XI, 2009. tel-00367158

HAL Id: tel-00367158

<https://theses.hal.science/tel-00367158>

Submitted on 10 Mar 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

Centre Scientifique D'Orsay

Habilitation à Diriger des Recherches

Muriel AMAR

**Etude de la balance Excitation / Inhibition des neurones
pyramidaux du cortex visuel de rat**

JURY

<i>M. Jean-Marc Edeline</i>	<i>Président</i>
<i>M. Yves Gioanni</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>M. Jean-Luc Gaiarsa</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>M. Laurent Venance</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>M. Philippe Fossier</i>	
<i>M. Gérard Baux</i>	

2009

Remerciements

Je remercie tout particulièrement Philippe Fossier et Gérard Baux pour m'avoir soutenue au cours de ma thèse de troisième cycle puis bien des années plus tard pour m'avoir accueillie dans leur équipe et surtout encouragée au cours de l'écriture de cette Habilitation à Diriger des Recherches.

Je tiens à remercier également Estelle Lucas-Meunier, Nicolas Le Roux, Alexandre Moreau ainsi que Cyril Monier. Sans leur travail, cette Habilitation à Diriger des Recherches n'aurait pu avoir lieu.

Un grand merci à : Jean-Yves Tiercelin et Patrick Parra pour la construction des postes électrophysiologiques, à Jean-Paul Bouillot pour les photos, à Morgane Roulot pour l'élevage rongeurs, Pascal Abbas pour les ampoules, Bernard Martin pour l'informatique et à

Michèle Outters pour la bibliographie.

Table des matières

1. Introduction générale	<i>p5</i>
1.1. Mon parcours scientifique avant mon intégration au laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire	
1.2. Ma contribution à la compréhension du fonctionnement du récepteur au glutamate de type NMDA : Le site zinc à haute affinité	
1.3. Le récepteur NMDA au sein de réseaux neuronaux : ma contribution a la mise en évidence d'un contrôle homéostatique de la balance excitation/inhibition au niveau des neurones pyramidaux du cortex	
<small>Amar M, Périn-Dureau F, Neyton J (2001). High-affinity Zn²⁺ block in recombinant NMDA receptors with cysteine substitutions at the Q/R/N site. Biophysical Journal : 81 (1) : 107-116.</small>	
2. La plasticité synaptique	<i>p12</i>
2.1. La plasticité des synapses excitatrices	<i>p12</i>
2.1.1. La potentiation à long terme (LTP)	
2.1.1.1. Les modifications postsynaptiques	
2.1.1.2. Les modifications présynaptiques	
2.1.1.3. Les modifications du nombre de synapses actives	
2.1.1.4. Le maintien de la LTP	
2.1.2. La dépression à long terme (LTD)	
2.1.2.1. L'expression de la LTD	
2.1.2.2. Le maintien de la LTD	
2.2. La plasticité des synapses inhibitrices	<i>p17</i>
2.2.1. Induction de la plasticité des synapses inhibitrices	
2.2.2. Effets de la dépolarisation postsynaptique	
2.2.3. La potentiation à long terme	
2.2.4. La dépression à long terme	
2.2.5. Induction différentielle de la LTP ou de la LTD au niveau des synapses inhibitrices	
2.3. La plasticité homéostatique	<i>p20</i>
2.3.1. Définition de la plasticité homéostatique	
2.3.2. Au niveau des réseaux neuronaux	
3. La balance excitation/ inhibition (E/I)	<i>p24</i>
3.1. Le cortex visuel	<i>p24</i>
3.1.1. Les réseaux excitateurs corticaux	
3.1.2. Les neurones inhibiteurs	
3.1.3. Intégration synaptique	
3.1.4. L'inhibition silencieuse dite « shuntante » et l'inhibition hyperpolarisante	

3.1.5. Études des propriétés physiologiques des neurones corticaux

3.1.5.1. Propriétés passives

3.1.5.2. Propriétés de la décharge des neurones pyramidaux

3.1.5.3. Caractérisation d'interneurones

3.2. Mesure de la balance E/I

p36

3.2.1. Méthode d'analyse

3.2.2. Mesure de la balance E/I

Le Roux N, Amar M, Baux G, Fossier P (2006). Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. . Eur J Neurosci. 24 : 3507-3518.

4. Modulation de la balance E/I

p45

4.1. Plasticité synaptique dans le cortex et balance E/I

p46

4.1.1. Importance des interneurones GABAergiques dans le contrôle de la balance

Le Roux N, Amar M, Moreaux A and Fossier P (2008). Involvement of GABAA receptors in the homeostatic control of the excitation / inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. European Journal of Neuroscience 20(2) : 143-160.

4.1.2. Rôle des différentes sous unités des récepteurs NMDA dans la plasticité homéostatique

Le Roux N, Amar M, Moreau A, Fossier P (2007). Involvement of NR2A- or NR2B-containing N-methyl-d-aspartate receptors in the potentiation of cortical layer 5 pyramidal neuron inputs depends on the developmental stage. Eur J Neurosci. 26 : 289-301.

4.2. Modulation de l'intégration synaptique par les neuromodulateurs

p54

4.2.1. Le système cholinergique et la balance E/I.

4.2.1.1. Implication des récepteurs nicotiques dans la modulation de la balance E/I des réseaux neuronaux.

E. Lucas-Meunier*, C. Monier¶, M. Amar*, G. Baux*, Y. Frégnac¶ and P. Fossier* (2008). Involvement of nicotinic and muscarinic receptors in the endogenous cholinergic modulation of the balance between excitation and inhibition in the young rat visual cortex. Soumis Cerebral Cortex.

4.2.1.2. Implication des récepteurs muscariniques dans la modulation de la balance E/I des réseaux neuronaux

4.2.2. Le système sérotoninergique et la balance E/I

Alexandre Moreau, Muriel Amar, Nicolas Le Roux1, Nicolas Morel and Philippe Fossier (2008). Fine-tuning of the cortical excitation-inhibition balance. Journal section: Cellular/Molecular Neuroscience

5. Projets de recherche

p79

5.1. Etude de la balance E/I chez le rat après privation visuelle

p73

5.2. Nouvelle approche électrophysiologique des pathologies sérotoninergiques par mesure de la balance E/I des neurones pyramidaux.

p76

5.3. Caractérisation des déficits moléculaires, cellulaires et cognitifs associées au retard mental causé par des mutations des gènes PAK3 et RSK2 dans des modèles murins.

p78

5.4. Dystrophine, utrophine et balance E/I

p79

6. Bibliographie

p81

1 Introduction

1.1. Mon parcours scientifique

Lors de mon doctorat, sous la direction du Dr Y Pichon dans le laboratoire de Neurobiologie cellulaire et moléculaire, mes recherches ont été centrées sur l'étude, chez la blatte, des relations structures-fonctions de canaux ioniques activés, soit par un changement de potentiel de membrane, soit par un neurotransmetteur (Beadle et al., 1989; Amar et al., 1991; 1992; Amar et Pichon, 1992).

Au cours de deux stages post-doctoraux que j'ai effectué en Angleterre, l'un à l'université de Bath (Bourse EMBO) et l'autre à l'université d'Oxford (Bourse Wellcome Trust), je me suis intéressée aux récepteurs des neurotransmetteurs chez les invertébrés. J'ai en particulier étudié 3 types de récepteurs : 1) un récepteur nicotinique responsable d'un courant cationique chez le criquet *Locusta* (AMAR et al., 1995), 2), un récepteur du glutamate associé à un canal cationique chez le mollusque *Limnaea stagnalis* (Stühmer et al., 1996) et 3) un récepteur du glutamate associé à un canal chlore chez le nématode *Caenorhabditis elegans* (Laughton et al., 1994). Mon objectif était de déterminer quels étaient les acides aminés responsables du site de fixation du ligand et ceux qui déterminent son profil pharmacologique, les résidus liés au canal qui déterminent ses propriétés biophysiques ainsi que l'influence de sous-unités éventuellement complémentaires sur la fonction et la pharmacologie du récepteur.

Cette formation m'a permis d'intégrer l'équipe de Jacques Neyton au sein du laboratoire de l'École Normale Supérieure (Paris) où, dans la continuité scientifique de ce que j'avais fait, je me suis intéressée aux récepteurs du glutamate activé par le NMDA (N-méthyl-D-aspartic acid) et en particulier aux modulations de leur état d'activation par des agents extra-cellulaires comme les ions Zn^{2+} (Amar et al., 2001). Nous avons montré que l'introduction d'une cystéine au site Q/R/N de toutes les sous-unités du récepteur tétramérique NMDA (deux sous-unités NR1/ deux sous-unités NR2) créait un site « zinc » inhibiteur, à haute affinité.

Après avoir travaillé sur les caractéristiques biophysiques des récepteurs au glutamate de type NMDA, j'ai souhaité aborder leur rôle dans un contexte plus physiologique, à savoir leur implication dans des réseaux neuronaux. J'ai donc rejoint l'équipe de Philippe FOSSIER, au laboratoire de Neurobiologie cellulaire et moléculaire. Il développait, au niveau du cortex cérébral une nouvelle méthode de l'analyse de la balance entre les entrées excitatrices (récepteurs au glutamate) et les entrées inhibitrices sur les des neurones pyramidaux de la couche 5. Nous avons montré que l'activité des neurones pyramidaux de couche 5 qui élaborent les signaux de sortie du cortex dépend de la balance entre les entrées excitatrices (E) et inhibitrices (I) reçues (Le Roux et al., 1996, 1997, 1998) et que la régulation de l'activité corticale demande donc un contrôle strict des neurones excitateurs et inhibiteurs pour maintenir la balance E/I fonctionnelle dans un réseau neuronal, ce qui évite les pathologies comme l'épilepsie.

Dans les paragraphes suivants je vais revenir, plus en détails, sur mes contributions à l'étude du fonctionnement (paragraphe 1.2.) et du rôle physiologique (paragraphe 1.3.) des récepteurs au glutamate de type NMDA.

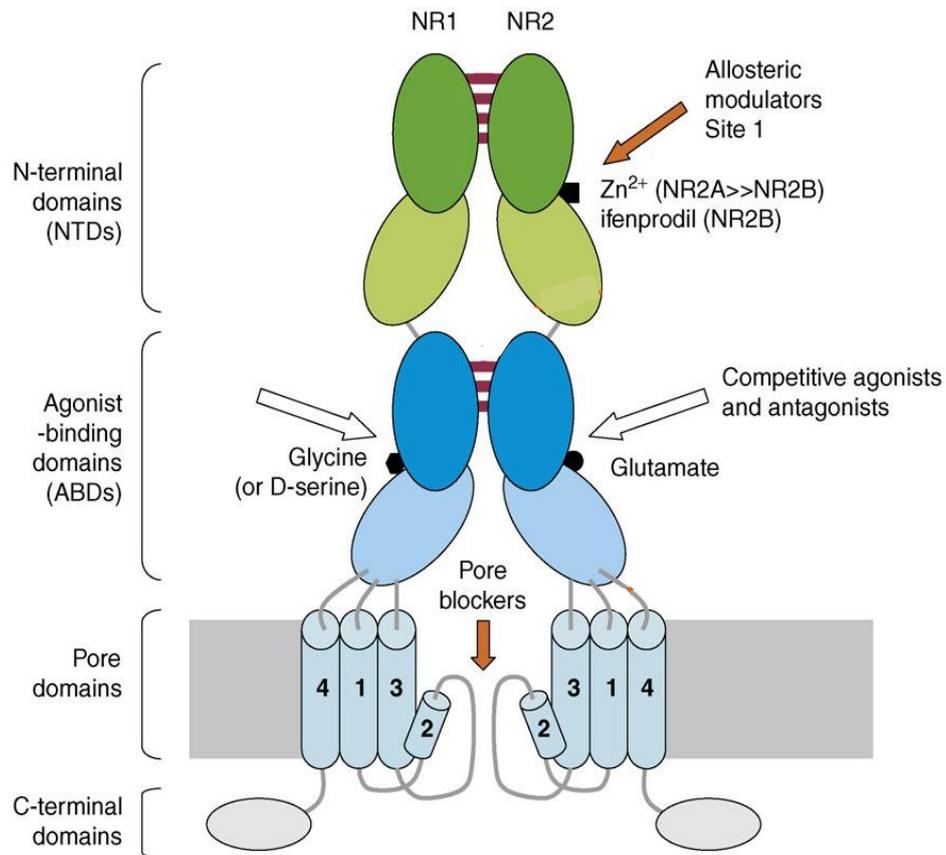


Figure 1. Structure des récepteurs NMDA.

Les récepteurs NMDA hétéromériques sont composés de deux sous-unités NR1, qui possèdent un site de liaison extracellulaire pour un co-agoniste (glycine ou D-sérine), reliées à deux sous-unités NR2 qui possèdent un site de fixation pour le glutamate.

(Paoletti et Neyton, 2006)

1.2. Ma contribution à la compréhension du fonctionnement du récepteur au glutamate de type NMDA : Le site zinc à haute affinité

Aux potentiels proches du potentiel de repos, le récepteur NMDA est bloqué par les ions Mg^{2+} extracellulaires; Ces ions Mg^{2+} bloquent le canal à l'état ouvert empêchant ainsi l'entrée dans la cellule des cations monovalents et des ions Ca^{2+} . Le récepteur NMDA requiert donc au moins deux conditions pour son activation : la présence de deux ligands : le glutamate et la glycine ou la D-sérine d'une part et une dépolarisation suffisante de la membrane pour lever le blocage magnésium d'autre part. De ce fait, le récepteur NMDA entre en jeu lorsque l'activité des neurones présynaptiques est élevée (libération importante de glutamate) ce qui induit une dépolarisation postsynaptique importante grâce à l'activation des récepteurs au glutamate de type AMPA qui permet secondairement l'activation des récepteurs NMDA (figure 1).

Plusieurs types de récepteurs au glutamate interviennent au sein du système nerveux central: des récepteurs ionotropiques, AMPA/kainate et NMDA ainsi que des récepteurs métabotropiques mGlu (pour revue Kew et Kemp, 2005).

Les récepteurs AMPA/kainate assurent la transmission synaptique rapide normale, permettant à l'influx nerveux de se propager de neurone en neurone. Ces récepteurs ionotropiques sont souvent perméables aux ions Na^+ , K^+ et/ou Ca^{2+} ce qui a pour conséquence une dépolarisation du neurone postsynaptique (potentiel postsynaptique exciteur (PPSE)). Un neurone peut recevoir de nombreux signaux excitateurs en même temps et tout le long de sa dendrite. Le neurone réalise une sommation spatiale des PPSE générés en même temps et une sommation temporelle des PPSE à condition qu'ils se succèdent à 5-15 ms les uns des autres. Cette information dépolarisante sera conduite jusqu'au corps cellulaire en fonction des « propriétés de câble » particulières de la dendrite et des informations hyperpolarisantes reçues simultanément.

Les récepteurs ionotropiques de type NMDA sont caractérisés par une pharmacologie spécifique (agoniste : glutamate et NMDA, antagoniste : AP5, co-agoniste nécessaire à l'activation du récepteur : la glycine ou la D-sérine (Mothet et al., 2000) et par deux propriétés de perméations particulières : une forte perméabilité aux ions calcium et un blocage voltage-dépendant par le Mg^{2+} extracellulaire. De nombreuses études ont été consacrées au récepteur de type NMDA et plus généralement aux récepteurs ionotropiques du glutamate ; cependant la structure moléculaire du filtre de sélectivité de ces récepteurs restait mal connue bien que l'on puisse avoir une indication à partir de celui du canal potassique bactérien homotétramérique KcSA qui a pu être déterminé par cristallographie (Doyle et al., 1998). Mon passage dans le laboratoire de l'Ecole Normale Supérieure m'a permis d'apporter ma contribution à cette étude. De nombreuses données positionnaient le filtre de sélectivité au niveau de résidus particuliers situés à mi hauteur de « l'épingle à cheveux » du domaine TM2 et constituant le locus appelé Q/R/N. Les 3 types de récepteurs glutamate (AMPA pour α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate, kainate et NMDA) sont composés de l'assemblage de quatre sous-unités protéiques partageant des points topologiques : trois segments transmembranaires (TM1, TM3 et TM4) et un segment en épingle à cheveux appelé TM2 (entre TM1 et TM3) entrant et sortant de la membrane du côté cytoplasmique. Le site Q/R/N positionné en haut de l'épingle à cheveux (Kuner et al., 1996) contient soit une glutamine (Q) soit une arginine(R) pour les récepteurs AMPA et pour les récepteurs kainate alors qu'une asparagine (N) est présente dans les récepteurs NMDA. La présence de cette arginine pour les récepteurs AMPA et kainate supprime leur perméabilité calcique et leur blocage par les polyamines intracellulaires. La substitution de Q par N pour les récepteurs NMDA diminue la sélectivité calcique et crée le blocage magnésium voltage-dépendant. En s'appuyant sur les données obtenues sur le canal potassique KcSA, notre hypothèse était que les asparagines forment un diaphragme qui déterminerait la taille du filtre sélectif. Ce diaphragme serait créé par des liaisons hydrogène qui s'établiraient entre le groupe amine d'une asparagine avec

l'oxygène du groupe carbonyle de la sous unité voisine. En introduisant des cystéines en position Q/R/N et Q/R/N +1, un diaphragme « serré » se formerait par des liaisons fortes de ponts disulfures en conditions oxydatives. Des cystéines ont donc été introduites aux positions Q/R/N et Q/R/N+1 des quatre sous unités composant le récepteur NMDA (2 sous unités NR1 et 2 sous unités NR2) et effectivement, les réponses glutamatergiques enregistrées ont été d'une part beaucoup plus faibles que celles des récepteurs sauvages et d'autre part fortement amplifiées (de 10 fois) en présence d'agent réducteur des ponts disulfure (DTE : dithioerythritol). Cependant, nous avons rapidement observé que les effets du DTE résultaient plus de ses capacités à chélater les métaux lourds que de son action réductrice suggérant que cette substitution de cystéine au site (ou proche de) Q/R/N créait un site inhibiteur de liaison de métaux lourds à haute affinité. Les travaux préalablement réalisés par notre équipe (Paoletti et al., 1997) incriminaient en effet le Zn^{2+} qui est souvent lié aux groupes thiols de protéines et est présent dans nos solutions (20 à 50 nM).

En utilisant le voltage clamp à deux électrodes, et l'ovocyte de xénope comme système d'expression, j'ai montré qu'un site inhibiteur à haute affinité est créé si la mutation du site Q/R/N est portée sur NR1 et sur NR2. Cette affinité est d'autant plus forte que le nombre de sous unités mutées augmente (IC_{50} : 0.9 nM pour le quadruple mutant, 190 μ M pour le sauvage). Ce bloc « Zn^{2+} » est voltage dépendant et est décrit par un mécanisme réactionnel bimoléculaire ($K_{on} = 1.4 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}M^{-1}$ et $K_{off} = 2.4 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$). Le Zn^{2+} se fixe sur ou se dissocie de son site, uniquement lorsque le pore du récepteur est ouvert. De plus, mes résultats ont montré que le Zn^{2+} peut être piégé à l'intérieur du pore lorsque le récepteur est fermé. Ce piège met en évidence un mécanisme additionnel qui peut être soit la présence d'une seconde « porte » du site Q/R/N mais du côté cytoplasmique soit un changement conformationnel du site de liaison du Zn^{2+} lui conférant une très forte affinité empêchant le Zn^{2+} de fuir par le côté cytoplasmique.

Mes observations ont donc permis de mettre en évidence de nouvelles contraintes sur la structure du filtre sélectif du récepteur NMDA mais aussi sur les mécanismes de porte (gating mechanism), le Zn^{2+} constituait un bon outil pour les étudier. De plus, elles m'ont poussée à m'interroger sur l'activation des récepteurs NMDA dans leur environnement natif et sur leurs rôles physiologiques.

1.3. Le récepteur NMDA au sein de réseaux neuronaux : ma contribution à la mise en évidence d'un contrôle homéostatique de la balance excitation/inhibition au niveau des neurones pyramidaux du cortex.

Les récepteurs NMDA sont donc présents au niveau des synapses glutamatergiques. La plupart des synapses excitatrices utilisent le glutamate comme neuromédiateur.

Suite à l'activation des récepteurs NMDA, les ions Ca^{2+} du milieu extracellulaire entrent dans le neurone postsynaptique ce qui, suivant la quantité d'ions Ca^{2+} entrés, amorce une cascade de réactions moléculaires qui peuvent aboutir à diverses modifications durables de l'efficacité synaptique à la base de changements dans le fonctionnement des réseaux neuronaux. Cette plasticité synaptique correspondant à un stockage d'informations, permet les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. La mémorisation d'un souvenir résulte en grande partie du remaniement des connections synaptiques entre neurones et de la restructuration des réseaux neuronaux.

Suite à l'activation d'afférences sensorielles, certaines synapses peuvent être renforcées, d'autres affaiblies et de nouveaux contacts synaptiques peuvent apparaître. La potentialisation à long terme (LTP) est un exemple

de plasticité neuronale : on peut la reproduire par la seule activation d'un circuit pendant quelques dizaines de millisecondes (par des stimulations qui imitent les décharges spontanées des neurones) qui modifie les synapses de ce circuit pendant plusieurs semaines, voire des mois ou plus. Ainsi, les neurones conservent une trace de leur activation antérieure ; le circuit est modifié.

Un tel mécanisme sert de filtre pour rejeter les messages trop faibles et favorise les associations entre messages d'origines différentes dans le cerveau, mais qui convergent vers les mêmes neurones et les activent de façon synchrone.

Des phénomènes de dépression à long terme (LTD), réciproques de la potentialisation à long terme, se produisent également. Tout se passe comme si le renforcement de certaines synapses pendant l'apprentissage s'accompagnait de l'affaiblissement d'autres synapses. Un tel système de modification des synapses augmente notablement les configurations possibles des réseaux neuronaux, donc les capacités de stockage de ces réseaux.

Cependant, pour bien comprendre le fonctionnement des circuits neuronaux du cortex cérébral, on ne peut pas se limiter à la LTP et à la LTD qui permettent de décrire la plasticité synaptique, au niveau d'une seule synapse, mais pas au niveau d'un circuit intégré beaucoup plus complexe. Il existe en effet différentes formes de plasticité dépendant de la région cérébrale, du type de synapse impliqué, du circuit neuronal recruté et du type de stimulation utilisé pour induire ces changements d'efficacité (Malenka et Bear, 2004).

Dans le cerveau, la balance excitation-inhibition est fondamentale pour le fonctionnement des cortex sensoriels et des mécanismes cognitifs. Nous avons développé une approche expérimentale permettant de déterminer la balance E/I dans des neurones pyramidaux de couche 5 en maintenant les interactions fonctionnelles entre neurones excitateurs et inhibiteurs.

L'enregistrement électro-physiologique de la réponse composite en courant d'un neurone pyramidal de couche 5 à la stimulation de différentes couches du cortex visuel primaire (afin de mimer les entrées corticales : couches 2/3, 4 et 6) est décomposée en continu pour déterminer le « poids » des conductances excitatrices et inhibitrices dans cette réponse. Ceci permet d'estimer, après intégration dendritique, la balance E/I qui reflète l'activité des micro-circuits neuronaux en amont. Cette méthode offre des conditions d'évaluation de la balance E/I optimales dans la mesure où aucun blocage pharmacologique n'est utilisé pour isoler l'une ou l'autre des deux composantes.

Les résultats obtenus montrent que la réponse des neurones pyramidaux de couche 5 se caractérise par un changement de conductance composé de 20% d'excitation et de 80% d'inhibition, quelle que soit la couche corticale stimulée (2/3, 4 ou 6), ce qui nous a conduit à penser que cette balance E/I (20/80), extrêmement stable, devait être finement régulée.

Nous nous sommes donc interrogés sur les différents mécanismes impliqués dans cette régulation de la balance E/I et sur les événements physiologiques ou pathologiques susceptibles de la déstabiliser. Deux approches expérimentales ont été retenues:

La première approche a consisté à induire des modifications locales de l'efficacité synaptique au sein des réseaux neuronaux, par application de protocoles de stimulation à haute fréquence « HFS », connus pour induire une plasticité à long terme, « LTP », et aussi par utilisation de protocoles de stimulation à faible fréquence responsables de la dépression à long terme « LTD », sur différentes préparations. Ces modifications d'efficacité synaptique n'ont pas affecté la balance E/I, ce qui suggère un contrôle homéostatique de l'activité des réseaux corticaux. Nous avons étudié en particulier l'implication des récepteurs NMDA et de ses différentes sous unités (NR2A et NR2B) dans ce contrôle de la plasticité homéostatique et le rôle du système GABAergique dans la régulation de l'activité des réseaux neuronaux.

La seconde approche a concerné l'implication de systèmes neuromodulateurs sur la balance E/I. En effet, des perturbations ou dysfonctionnement des systèmes cholinergique ou sérotoninergique sont à l'origine de nombreuses pathologies comme la dépression, l'anxiété ou la schizophrénie. En décrivant le rôle régulateur des systèmes cholinergique et sérotoninergique sur l'excitabilité neuronale, nos travaux pourraient contribuer d'une part à une meilleure compréhension de ces pathologies et d'autre part au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Amar M, Périn-Dureau F, Neyton J (2001).

High-affinity Zn^{2+} block in recombinant NMDA receptors with cysteine substitutions at the Q/R/N site.

Biophysical Journal : 81 (1) : 107-116.

2. La plasticité synaptique

Le cerveau possède la capacité de s'adapter et d'intégrer de nouvelles informations par des phénomènes de mémorisation et d'apprentissage. Ces phénomènes, tout comme d'autres processus cérébraux, font appel à la plasticité des synapses (Hebb, 1949; Kandel, 1997), processus par lequel les synapses sont modifiées dans leur structure et dans leur fonctionnement en réponse à différents stimuli environnementaux.

La majorité des travaux sur la plasticité synaptique est basée sur le postulat de Hebb (1949) qui a proposé que lorsqu'un neurone prend part de façon répétée à l'activation d'un autre neurone, l'efficacité des connexions entre ces neurones est augmentée. Les premières évidences expérimentales de la plasticité hebbienne ont été fournies par les travaux de Bliss et Lomo en 1973 qui ont montré que, dans l'hippocampe, des activations brèves et répétitives de l'activité des synapses excitatrices provoquent une augmentation persistante de l'efficacité de la transmission synaptique appelée potentialisation à long terme (LTP pour Long Term Potentiation). Réciproquement la LTD (Long Term Depression), que l'on obtient par de longues stimulations à faible fréquence représente une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique à long terme (Bliss et Lomo, 1973; Bear et Malenka, 1994).

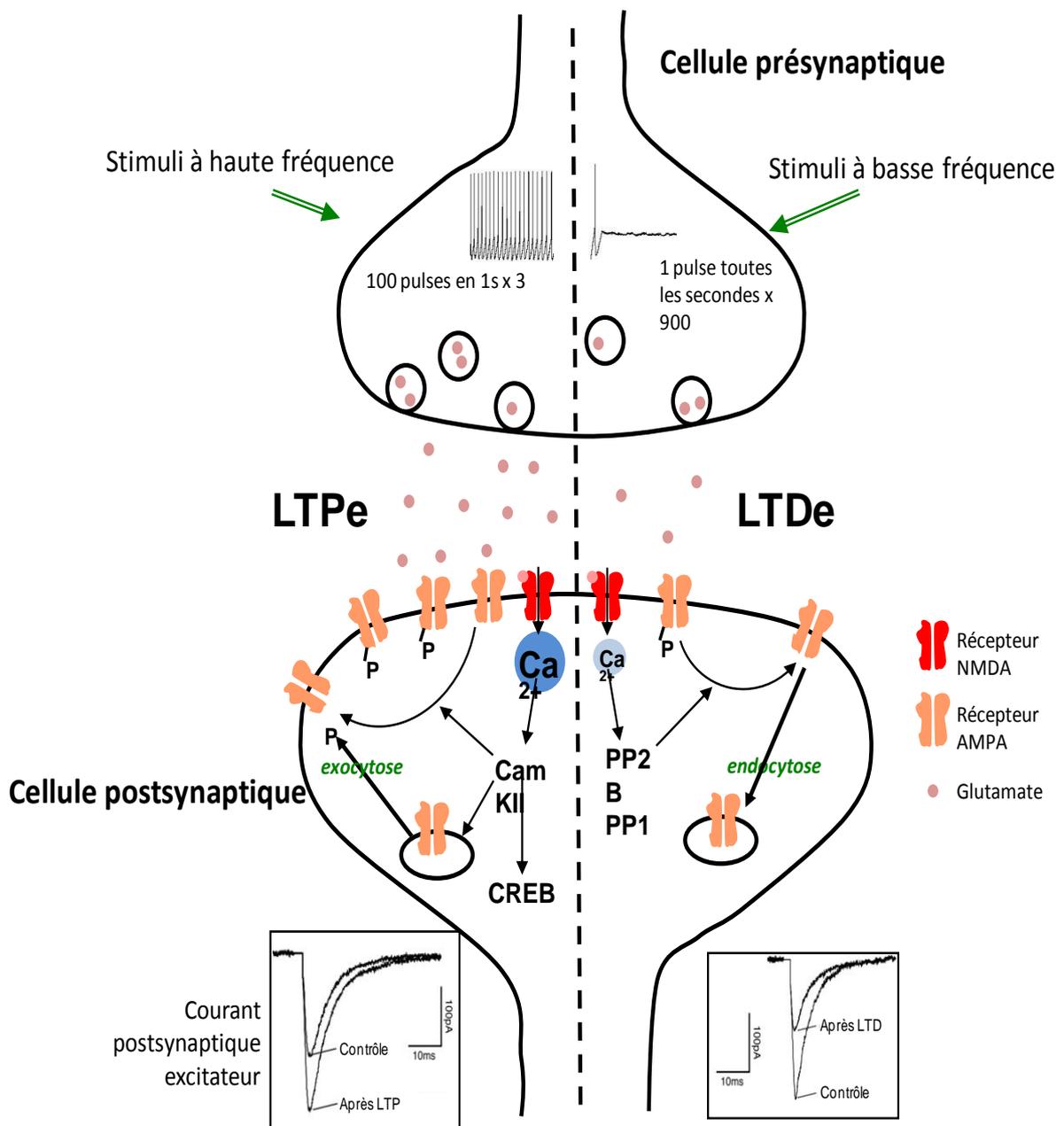
Cependant, la LTP et la LTD ne suffisent pas pour décrire tous les phénomènes de la plasticité observés au niveau du cortex. En effet, il existe différentes formes de plasticité qui dépendent notamment de la région cérébrale, du type de synapse impliquée, du circuit neuronal dans lequel se trouve la synapse et du type de stimulation utilisé pour produire les changements d'efficacité (Malenka et Bear, 2004). On peut, par exemple, distinguer la plasticité à court terme (Zucker et Regehr, 2002) de celle à long terme, qu'elle dépende ou non de l'activation des récepteurs NMDA (Bliss et Collingridge, 1993; Nicoll et Malenka, 1995), ou bien de l'activation des récepteurs glutamatergiques métabotropiques (Oliet et al., 1997). Enfin, la métaplasticité est une autre forme de plasticité qui considère les conséquences de la plasticité d'une synapse sur l'activité des synapses voisines (Philpot et al., 2007; Abraham, 2008). De ce fait, la métaplasticité est une plasticité synaptique indirecte.

Par ailleurs, il convient de souligner que ces différents types de plasticité synaptique sont en fait fortement dépendants de la plasticité intrinsèque des neurones. Ce terme correspond en partie au niveau d'excitabilité des neurones, lequel dépend de l'état de modulation des canaux voltage-dépendants d'un neurone à un instant donné que ce soit au niveau dendritique ou au niveau axo-somatique. Ces caractéristiques non synaptiques des neurones (ou propriétés intrinsèques) interviennent dans les processus de mémorisation (Daoudal et Debanne, 2003; Zhand et Linden, 2003) et de gestion de la plasticité homéostatique (Desai et al., 1999; Echevoyen et al., 2007).

2.1. La plasticité des synapses excitatrices

2.1.1. La potentialisation à long terme

Au niveau des neurones pyramidaux de l'hippocampe ou du cortex, l'induction de la LTP par des stimulations téaniques à haute fréquence ou des protocoles de « pairing » (protocoles couplant des stimulations présynaptiques et postsynaptiques) dépend de l'activation des récepteurs NMDA (Collingridge et al., 1983), d'une dépolarisation postsynaptique (Malinow et Miller, 1986) et d'une augmentation de la concentration en Ca^{2+} dans la cellule postsynaptique (Lynch et al., 1983). Dans le cas d'une synapse entre un



- **Figure 2.** Schéma de l'induction de la LTP et de la LTD d'une synapse excitatrice.
- L'arrivée de signaux à haute fréquence entraîne la libération de glutamate qui provoque l'activation de récepteurs AMPA et NMDA au niveau postsynaptique. L'activation de ces récepteurs provoque une augmentation importante de la concentration en Ca²⁺ intracellulaire au niveau postsynaptique qui va permettre le recrutement de différentes kinases dont la Protéine Kinase C et la CalModuline Kinase II. L'activation de ces kinases permet l'expression de la LTP par l'insertion de nouveaux récepteurs AMPA à la synapse et permet le maintien de la LTP par l'activation de gènes spécifiques.
- De la même manière, l'arrivée de signaux à basse fréquence provoque une libération moins importante de glutamate. Une augmentation de la concentration en Ca²⁺ intracellulaire au niveau postsynaptique est aussi observée après activation de récepteurs NMDA, néanmoins cette augmentation est de moindre importance par rapport à la LTP ce qui induit l'activation de différentes phosphatases (PP1, PP2B). L'activation de ces phosphatases permet l'expression de la LTD par déphosphorylation de récepteurs AMPA et endocytose de ces récepteurs qui seront moins nombreux à la synapse.
- Les encarts montrent la réponse postsynaptique en courant suite à la stimulation présynaptique, avant (contrôle) et après application d'un protocole à haute ou basse fréquence de stimulation (respectivement LTP et LTD).
- (Le Roux et al., 2008b)

neurone excitateur glutamatergique présynaptique et un neurone pyramidal, la libération massive de glutamate dans la fente synaptique, induite par la dépolarisation de l'élément présynaptique, permet l'activation des récepteurs glutamatergiques postsynaptiques AMPA et l'apparition consécutive de potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE). Ces signaux dépolarisants permettent d'engendrer des potentiels d'action (PA) au niveau du segment initial de l'axone qui peuvent également se propager de façon rétrograde le long des dendrites vers la zone synaptique (Magee et Johnston, 1997). A ce niveau, les dépolarisations induites (récepteurs AMPA, PA rétrogrades) permettent, d'une part, l'activation des canaux Ca^{2+} sensibles au potentiel (Larkum et al., 2001) et d'autre part, la levée du blocage voltage-dépendant du canal NMDA par les ions Mg^{2+} (MacDermott et al., 1986; Ascher et Nowak, 1988). En conséquence l'augmentation importante et transitoire de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} qui se produit au niveau de la zone postsynaptique active les mécanismes à la base du développement de la LTP (figure 2; Lynch et al., 1983).

De nombreux travaux sont consacrés à la description des différentes voies de signalisation mises en jeu par cette augmentation intracellulaire de Ca^{2+} . Mais, ces voies sont encore mal connues. Cependant, l'expression de la LTP apparaît en fait comme une augmentation à long terme de l'efficacité de la transmission synaptique excitatrice de type AMPA. L'expression de ce changement d'efficacité est le fruit d'au moins trois mécanismes différents : 1) des modifications postsynaptiques du nombre et des propriétés des récepteurs glutamatergiques AMPA, 2) des modifications présynaptiques de la quantité de neurotransmetteur libéré (rétroaction de messagers libérés par l'augmentation de calcium dans la cellule postsynaptique tel le monoxyde d'azote) ou encore 3) des modifications du nombre de synapses fonctionnelles par des changements pré- et/ou postsynaptiques.

2.1.1.1. Les modifications postsynaptiques

L'augmentation du nombre de récepteurs AMPA au niveau de la synapse nécessite l'activation de mécanismes favorisant l'externalisation de nouveaux récepteurs AMPA au niveau de la membrane postsynaptique (Bredt et Nicoll, 2003). L'induction de la LTP est un phénomène rapide qui pose, par conséquent, le problème de l'origine des récepteurs AMPA externalisés. Bien que cette origine reste encore à préciser (pour revue Sheng et Hyoung Lee, 2003), deux catégories (ou types) de récepteurs AMPA « recrutables » ont pu être identifiés : – Des récepteurs qui seraient présents dans des vésicules sous synaptiques et seraient amenés à la membrane par un mécanisme d'exocytose. Une forme d'exocytose dendritique dépendante de la CaMKII (calmoduline kinase II) a effectivement été observée au niveau de neurones d'hippocampe en culture (Maletic-Savatic et al., 1998). – Des récepteurs AMPA membranaires, extrasynaptiques, situés à proximité des synapses. Plusieurs études couplant la microscopie d'électrophysiologie ont montré qu'il existe effectivement une réserve de récepteurs extrasynaptiques au niveau de la membrane du neurone postsynaptique (Nusser et al., 1998a ; Hayashi et al., 2000) et que pour que le processus de recrutement puisse se dérouler la distance entre les récepteurs extrasynaptiques et synaptiques ne doit être que de quelques microns afin d'être couverte en quelques secondes par des processus de transport membranaire.

Un autre mécanisme postsynaptique à l'origine de l'expression de la LTP est la phosphorylation des récepteurs AMPA (Soderling et Derkach, 2000; Lee et al., 2003), ce qui permet d'augmenter leur affinité pour

Le glutamate (Lisman et al., 2002). La CaMKII a été identifiée comme la kinase responsable de cette phosphorylation au niveau de la partie C-terminale de la sous-unité GluR1 des récepteurs AMPA (Barria et al., 1997) Son activation est suffisante pour induire la LTP (Lisman et al., 1997). D'autres kinases ont également été impliquées dans l'expression de la LTP : La PKA (protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique) qui, au cours du développement postnatal précoce, lève l'inhibition exercée par la protéine phosphatase 1 (PP1) sur la CaMKII (Yasuda et al., 2003) et la voie de signalisation des MAPK (protéines kinases activées par les facteurs mitogéniques) qui entraîne l'activation des kinases ERK (kinases régulées par des signaux extracellulaires (Sweatt, 2004; Thomas et Huganir, 2004).

2.1.1.2. Les modifications présynaptiques

Un certain nombre de travaux rapportent des modifications présynaptiques participant à l'expression de la LTP (Choi et al., 2000; Zakharenko et al., 2003; Abidin et al., 2006). L'induction de la LTP entraîne une augmentation du nombre de molécules de neurotransmetteur par vésicule synaptique (Kullmann et Nicoll, 1992) ou une augmentation de la concentration des molécules d'adhésion vésiculaires à la membrane plasmique (Sudhof, 2001), ce qui favorise la libération d'une plus grande quantité de neurotransmetteur.

Plusieurs hypothèses ont été émises quant aux molécules impliquées dans ces modifications présynaptiques : le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), un facteur neurotrophique synthétisé dans la terminaison présynaptique élevant ainsi la libération des vésicules synaptiques (Poo, 2001; Zakharenko et al., 2003) ou des messagers rétrogrades synthétisés au niveau postsynaptique dont l'identité reste mal connue. L'acide arachidonique a été suspecté (Williams et al., 1989) ainsi que le monoxyde d'azote (NO). Le NO est synthétisée « à la demande » à partir de la L-arginine par une enzyme spécifique inductible, la NOSynthase (NOS; Il existe trois types de NOS : la neuronale, l'endothéliale et l'inductible) (Bredt et Snyder, 1992). Les NOS neuronale et endothéliale sont activées par une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} qui peut notamment provenir de l'activation des récepteurs NMDA observée lors du processus de LTP (Jaffrey et Snyder, 1995). Le NO synthétisé a deux types d'effets. Au niveau postsynaptique, il active la guanylate cyclase (ce qui augmente le taux de GMPc) et recrute une protéine kinase G qui pourrait, par phosphorylation, provoquer l'augmentation du nombre de récepteurs du glutamate au niveau de la membrane (Ko et Kelly, 1999). Au niveau présynaptique, le NO agit en tant que messenger rétrograde libéré par l'élément postsynaptique agissant au niveau de la terminaison présynaptique afin d'y augmenter la libération du glutamate (Larkman et Jack, 1995).

2.1.1.3. Les modifications du nombre de synapses actives

Les synapses excitatrices sont composées aussi bien de récepteurs AMPA/Kainate que de récepteurs NMDA. D'autres ne sont composées que de récepteurs NMDA. Ces synapses sont fonctionnellement silencieuses car au potentiel de repos la libération du glutamate n'induit aucune réponse postsynaptique (blocage Mg^{2+}). Durant la LTP des récepteurs AMPA sont insérés dans la membrane postsynaptique des deux types de synapses transformant notamment les synapses silencieuses en synapses fonctionnelles (Liao et al., 1995).

2.1.1.4. Le maintien de la LTP

Le maintien de la LTP nécessite l'activation de gènes et la synthèse de nouvelles protéines (Lynch, 2004). Là encore, les voies de signalisation et les molécules impliquées restent très discutées. Le facteur de transcription CREB (cAMP response element binding) a été incriminé à la suite de son activation par diverses kinases comme la PKA, la CaMKIV et la MAPK (Lynch, 2004). L'activation de nouveaux gènes conduit à un remodelage synaptique. Des changements morphologiques ont été rapportés à la suite de l'induction de la LTP, comme la croissance de nouvelles épines dendritiques (Matsuzaki et al., 2004) ou encore l'élargissement des sites postsynaptiques ayant une forte densité de récepteurs (figure 2 ; Yuste et Bonhoeffer, 2001).

2.1.2. La dépression à long terme

L'induction d'une LTD nécessite une stimulation présynaptique prolongée (e.g. 900 pulses) à basse fréquence (Dudek et Bear, 1993) induisant des PPSE. Une dépolarisation de l'élément postsynaptique permettant la propagation de PA rétrogrades le long de la dendrite apicale est également nécessaire mais les PPSE ou les PA rétrogrades, seuls, ne peuvent induire de LTD (Christie et al., 1996a). Comme pour la LTP, la LTD dépend donc d'une augmentation transitoire de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} au niveau du neurone postsynaptique (Mulkey et Malenka, 1992). Ce signal calcique peut avoir plusieurs origines. (i) Il peut provenir d'un afflux de Ca^{2+} extracellulaire qui est la conséquence de l'activation des récepteurs NMDA, (ii) de l'activation des canaux calciques dendritiques sensibles au potentiel (Christie et al., 1996a, 1996b) ou (iii) de la libération de Ca^{2+} à partir des réserves intracellulaires. L'implication de ces réserves a été notamment suggérée dans le cas d'une forme de LTD dite « hétérosynaptique », dans laquelle la LTD induite au niveau d'une synapse se propage aux synapses avoisinantes (Nishiyama et al., 2000).

2.1.2.1. L'expression de la LTD

C'est une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique excitatrice glutamatergique qui, comme pour la LTP, est la conséquence de changements de l'état de phosphorylation des récepteurs AMPA. La LTP est associée à la phosphorylation du résidu sérine 831 (ser-831) de la sous-unité GluR1 par la CaMKII, sans déphosphorylation de la sérine 845 (ser-845) (Barria et al., 1997; Lee et al., 2000). Inversement, la LTD est associée à la déphosphorylation sélective de la ser-845, sans changement de la phosphorylation de la ser-831 (Lee et al., 2000). La déphosphorylation de la ser-845 est partiellement responsable de la LTD puisqu'elle diminue la probabilité d'ouverture du canal associé aux récepteurs AMPA (Banke et al., 2000).

La PKA semble avoir un rôle prépondérant dans la phosphorylation du résidu sérine 845 de la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA (Barria et al., 1997; Lee et al., 2000) car l'activation de cette kinase empêche l'induction de la LTD (Kameyama et al., 1998). Dans le cas de la LTD, la déphosphorylation des substrats de la PKA serait provoquée par l'activation de la PP1 (Morishita et al., 2001; Kirkwood et Bear, 1994; Mulkey et al., 1994). La déphosphorylation du résidu sérine 845 par la PP1 provoquerait l'internalisation des récepteurs AMPA (Ehlers, 2000) par des mécanismes dépendants de la clathrine et de la dynamine (Carroll et al., 1999; Ehlers, 2000; Lee et al., 2002). Finalement, l'expression de la LTD se traduit par une diminution du nombre de récepteurs AMPA au niveau de la synapse (Lissin et al., 1998). Dans le cas de la LTD, le NO réduirait la sensibilité des récepteurs au glutamate (Daniel et al., 1998).

2.1.2.2. Le maintien de la LTD

Les résultats précédents indiquent que l'efficacité de la transmission synaptique dépend, en partie, du renouvellement des récepteurs AMPA postsynaptiques (Nishimune et al., 1998; Shi et al., 2001). Le rôle des protéines d'ancrage des récepteurs AMPA au niveau de la synapse et plus particulièrement le rôle de la protéine PSD-95 (postsynaptic density) a fait l'objet de plusieurs investigations (Shi et al., 2001; Malinow & Malenka, 2002) (figure 3). La protéine PSD-95 est directement ancrée à la membrane synaptique par palmitoylation (El-Husseini Ael et al., 2002) et est localisée au niveau des synapses par des interactions entre son domaine de liaison protéique PDZ et son homologue cytoplasmique des récepteurs NMDA (Sheng, 2001). La PSD-95 est aussi capable de se lier avec la stargazine, protéine qui escorte les récepteurs AMPA à la synapse (Schnell et al., 2002). Finalement, la surexpression de la PSD-95 au niveau postsynaptique induit une augmentation du nombre de récepteurs AMPA au niveau de la synapse (Schnell et al., 2002) et, inversement, le blocage de l'expression de la PSD-95 empêche la localisation synaptique des récepteurs AMPA (El-Husseini Ael et al., 2002). Il s'avère donc que cette protéine est à l'origine de la fixation des récepteurs AMPA au niveau des membranes postsynaptiques (Schnell et al., 2002) et que la régulation de son expression est un des mécanismes qui permet l'expression et le maintien des phénomènes de plasticité synaptique (figure 2).

2.2. La plasticité des synapses inhibitrices

Des changements à long terme de l'efficacité des connexions synaptiques inhibitrices (GABAergiques ou glycinergiques (pour revue, Kullmann et Lamsa, 2007) peuvent aussi contribuer au phénomène de mémorisation (Steele et Maulk, 1999). Les connexions inhibitrices sont à l'origine de nombreuses fonctions allant du modelage de l'activité corticale au cours de la période post-natale (Kirkwood et Bear, 1995; Huang et al., 1999) jusqu'à la synchronisation de l'activité des réseaux neuronaux (Jedlicka et Backus, 2006). Comme pour la plasticité des synapses excitatrices, deux formes de plasticité synaptique de la transmission inhibitrice, LTP et LTD ont été observées dans différentes régions cérébrales des mammifères (hippocampe, cortex, cervelet). Néanmoins, aucun consensus ne se dégage quant aux mécanismes cellulaires à l'origine de cette plasticité du fait de la forte hétérogénéité des populations cellulaires concernées et de celle des méthodes d'étude utilisées.

2.2.1. Induction de la plasticité des synapses inhibitrices

La plasticité des synapses inhibitrices a été essentiellement étudiée par la mesure des courants ou des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (CPSI ou PPSI) isolés pharmacologiquement sur des neurones pyramidaux à la suite de la stimulation de fibres inhibitrices afférentes (Kotak et Sanes, 2000), ainsi que par la mesure de CPSI induits par la stimulation directe d'interneurones spécifiques (Holmgren et Zilberter, 2001). Contrairement aux synapses excitatrices, des stimulations à haute fréquence sont capables d'induire une LTD de la transmission inhibitrice sur les cellules pyramidales de la région CA3 de l'hippocampe (McLean et al., 1996) et sur les cellules pyramidales de la couche 5 du cortex visuel (Komatsu et Iwakiri, 1993). À l'inverse, au

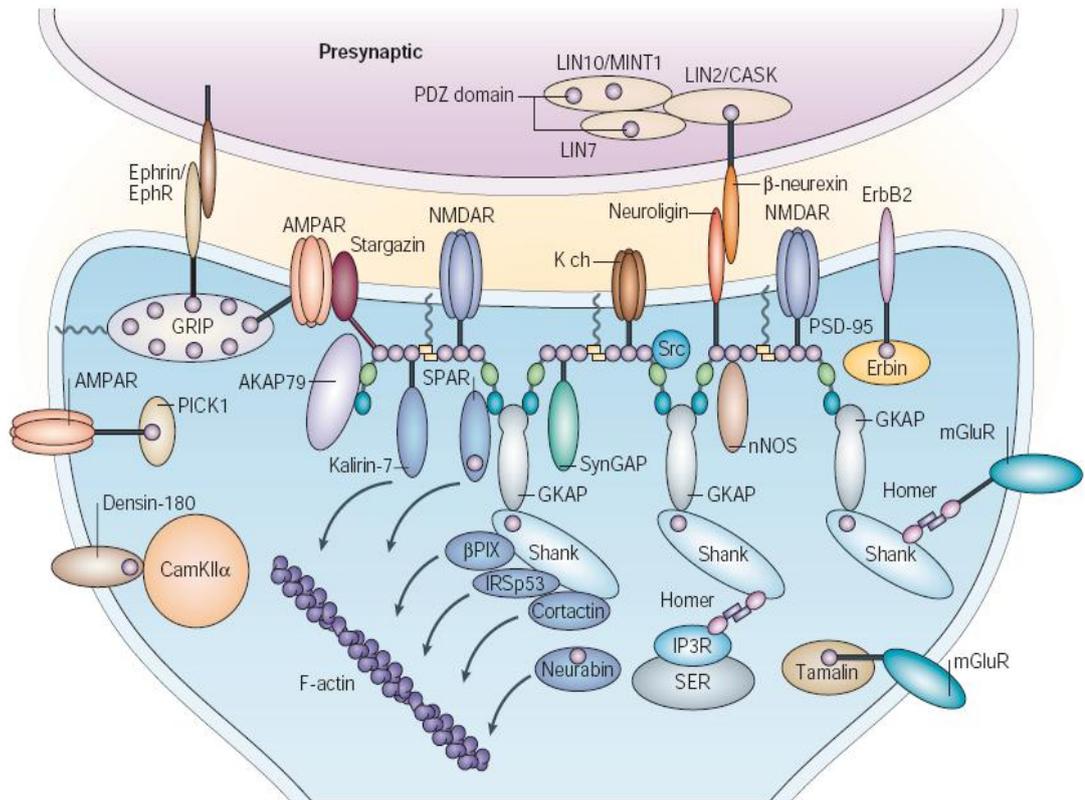


Figure 3 : Schéma de l'organisation des synapses chez les mammifères.

Les récepteurs AMPA, NMDA et au Glutamate sont reliés à des protéines échafaudage telle que PSD-95. Grâce à un réseau de protéines dotées de fonctions très variées, cet assemblage complexe conduit à la régulation du cytosquelette d'actine permettant la modulation de la synapse elle-même.

(Kim & Sheng, 2004)

niveau des noyaux profonds du cervelet, la LTP de la transmission synaptique inhibitrice est induite à la suite de stimulations à haute fréquence (2 trains de 20 stimuli à 100 Hz) (Ouardouz et Sastry, 2000), alors qu'une stimulation à 10 Hz induit une LTD de ces mêmes synapses (Morishita et Sastry, 1996; Holmgren et Zilberter, 2001).

2.2.2. Effets de la dépolarisation postsynaptique

La synchronisation entre une dépolarisation présynaptique et une dépolarisation postsynaptique paraît nécessaire à l'induction de la plasticité des synapses inhibitrices. Cependant, l'activation des synapses inhibitrices est, par définition, incapable d'induire une dépolarisation de l'élément postsynaptique. Par conséquent, des changements d'efficacité de la transmission synaptique inhibitrice nécessitent également l'arrivée sur le neurone postsynaptique de signaux excitateurs coïncidents, capables de provoquer une dépolarisation du neurone postsynaptique (Holmgren et Zilberter, 2001; Woodin et al., 2003).

A ce propos, il est important de noter qu'au cours du développement précoce, les synapses GABAergiques et glycinergiques peuvent être excitatrices (car la concentration intracellulaire de Cl^- est supérieure à la concentration extracellulaire) et ainsi induire, par elles-mêmes, la dépolarisation postsynaptique nécessaire à l'induction de la potentiation (Ben-Ari, 2002).

L'induction de la plasticité des synapses inhibitrices entre les interneurons et les cellules pyramidales nécessite également un signal Ca^{2+} postsynaptique (Ouardouz et Sastry, 2000). L'augmentation de la concentration de Ca^{2+} peut avoir plusieurs origines : 1) L'activation de récepteurs NMDA postsynaptiques pour l'induction d'une LTD (Komatsu, 1994, 1996 ; Gubellini et al., 2001; Ouardouz et Sastry, 2000) 2) l'activation de canaux Ca^{2+} postsynaptiques sensibles au potentiel pour l'induction d'une LTP ou d'une LTD (Kano et al., 1996 ; Caillard et al., 1999b) et 3) la libération de Ca^{2+} des stores intracellulaires pour l'induction d'une LTP (Komatsu, 1996 ; Hashimoto et al., 1996).

2.2.3. La potentialisation à long terme

Comme dans le cas des synapses excitatrices, le recrutement de « synapses silencieuses » ont été rapporté pour la LTP des synapses glycinergiques (Charpier et al., 1995). L'insertion de nouveaux récepteurs GABA_A permet l'augmentation d'amplitude des CPSI (Nusser et al., 1998b). Le blocage de l'endocytose, dépendante de la clathrine, des récepteurs GABA_A entraîne une augmentation de la libération de la quantité de GABA, ce qui est en faveur d'une libération postsynaptique de messagers rétrogrades (Kittler et al., 2000). Enfin, l'induction d'une LTP des synapses inhibitrices nécessite une activité phosphatase postsynaptique (Morishita et Sastry, 1996).

2.2.4. La dépression à long terme

Dans la région CA1 de l'hippocampe adulte, des stimulations à haute fréquence produisent une LTD des synapses inhibitrices (entre un interneurone et une cellule pyramidale) qui requiert un signal Ca^{2+} postsynaptique dépendant de l'activation de récepteurs NMDA (Wang et Stelzer, 1996). Selon ces auteurs, la diminution d'efficacité des récepteurs GABA_A est provoquée par l'activation de la calcineurine, phosphatase sensible à la concentration intracellulaire de Ca^{2+} . Il a également été observé que la libération de glutamate, résultant de la stimulation répétitive à haute fréquence des collatérales de Schaeffer, active des récepteurs

glutamatergiques métabotropiques du groupe 1 sur les cellules pyramidales. Il y a alors une synthèse d'endocannabinoïdes, par le neurone pyramidal, qui seraient capables de rétroagir au niveau des synapses GABAergiques avoisinantes pour réduire, de manière prolongée, la libération de GABA (Chevalyre et Castillo, 2003). Le rôle des endocannabinoïdes a aussi été mis en évidence au niveau du cortex (Hill et al., 2007).

2.2.5. Induction différentielle de la LTP ou de la LTD au niveau des synapses inhibitrices

Comme pour les synapses excitatrices du néocortex, la synchronisation entre les PPSI et les PA rétrogrades de la cellule pyramidale postsynaptique peut induire le phénomène soit de LTP soit de LTD selon la coïncidence de ces événements (Holmgren et Zilberter, 2001). La propagation des PA rétrogrades au niveau de la cellule pyramidale provoque l'ouverture des canaux Ca^{2+} dépendants du potentiel à proximité des synapses inhibitrices et cet influx de Ca^{2+} apparaît prépondérant dans l'induction différentielle de la LTP ou de la LTD. Ainsi, si le délai entre les PPSI générés par l'activation des synapses inhibitrices et le début du train de PA est inférieur à 300 ms, une LTD des synapses inhibitrices sera induite. Au contraire, si ce délai est supérieur à 400 ms, alors une LTP sera générée (Holmgren et Zilberter, 2001). Cependant, des données contradictoires ont été obtenues au niveau des neurones pyramidaux sur tranches d'hippocampe; un délai de ± 20 ms entre les PPSI et les PA rétrogrades serait à l'origine d'une LTP alors que l'absence de synchronisation induirait une LTD (Woodin et al., 2003).

2.3. La plasticité homéostatique

2.3.1. Définition de la plasticité homéostatique

Les études récentes qui abordent non plus les changements d'efficacité des synapses individuelles (plasticité hebbienne), mais la régulation de l'efficacité de l'ensemble des synapses d'un neurone, conduisent à définir une nouvelle forme de plasticité synaptique appelée plasticité homéostatique. Au niveau central, l'homéostasie est l'idée selon laquelle le cerveau conserve un niveau d'activité moyen (Turrigiano et Nelson, 2004; Davis, 2006). Plusieurs critères définissent le contrôle homéostatique d'un système (Davis, 2006) : 1) Un système homéostatique possède un niveau d'activité contrôle (ou « set point ») qui définit une valeur cible pour laquelle le système est dit « fonctionnel », c'est-à-dire qui permet d'assurer l'émission de réponses adaptées à des stimuli. 2) Un système homéostatique doit être capable de détecter des perturbations normales de son activité et, en réponse à ces perturbations, 3) doit pouvoir « corriger » cette erreur en activant des mécanismes régulateurs.

Au niveau du SNC, la plasticité homéostatique consiste à réguler l'efficacité globale de toutes les synapses d'un neurone afin de maintenir son niveau d'excitabilité dans une gamme fonctionnelle (Turrigiano et Nelson, 2004). Lorsque l'activité d'une ou de plusieurs synapses d'un neurone est modifiée de façon trop importante, le neurone active des mécanismes compensateurs afin de contrebalancer ces entrées synaptiques trop fortes. La régulation s'opère par des changements d'efficacité des connexions synaptiques excitatrices ou inhibitrices afin de compenser les changements préalables (figure 4 ; Turrigiano et Nelson, 2004; Davis, 2006). La plasticité

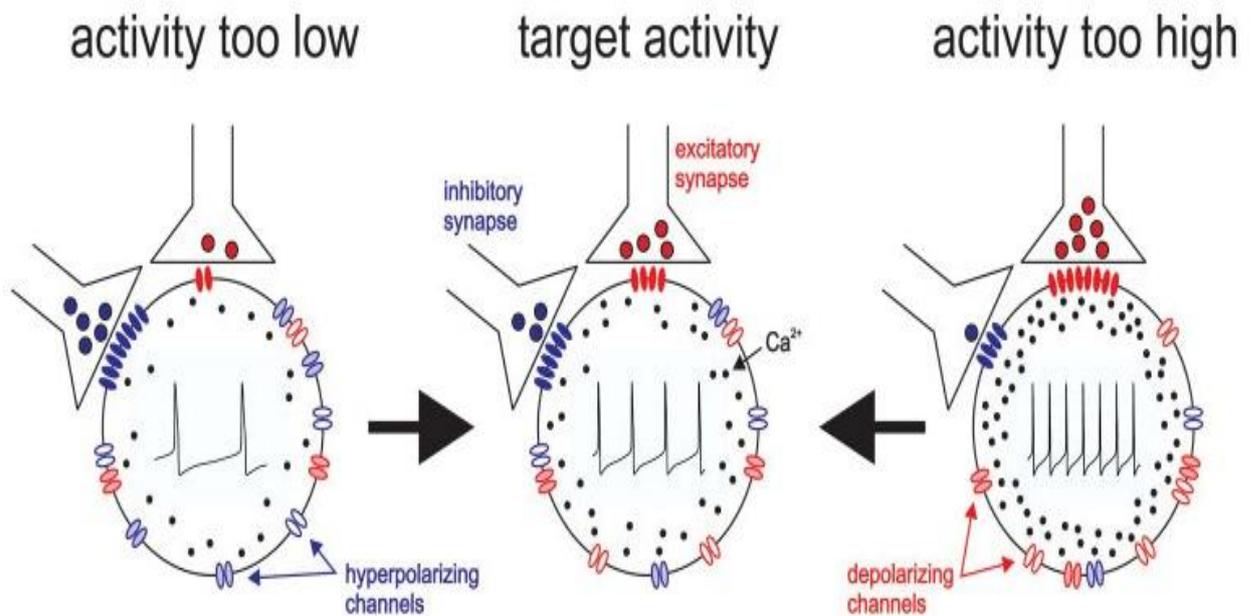


Figure 4. Régulation homéostatique de l'activité des synapses excitatrices et inhibitrices d'un neurone pyramidal cortical.

En cas de diminution de l'activité, on observe une augmentation de l'efficacité de la transmission des synapses excitatrices (augmentation du nombre de récepteurs, de la quantité de neurotransmetteur libérée...) et une diminution de l'efficacité de la transmission des synapses inhibitrices (diminution du nombre de récepteurs, de la quantité de neurotransmetteur libérée...).

En cas d'augmentation de l'activité, on observe au contraire une diminution de l'efficacité de la transmission des synapses excitatrices (diminution du nombre de récepteurs, de la quantité de neurotransmetteur libérée...) et une augmentation de l'efficacité de la transmission des synapses inhibitrices (augmentation du nombre de récepteurs, de la quantité de neurotransmetteur libérée...).

(Marder et Prinz, 2002)

homéostatique apparaît, par conséquent, comme un processus adaptatif chargé de contraindre la plasticité synaptique afin de normaliser le niveau d'excitabilité d'un neurone. L'un de ses aspects correspond au « synaptic scaling » ou « ajustement synaptique » (Turrigiano et al., 1998).

La plasticité homéostatique a été décrite à partir de données provenant de la jonction neuromusculaire (Davis et Goodman 1998a, 1998b) ou de réseaux de neurones centraux en culture (Rao et Craig, 1997; Turrigiano et al., 1998; Leslie et al., 2001). Les connexions entre les neurones excitateurs et inhibiteurs sont mises en place au cours du développement et définissent la balance Excitation/Inhibition (balance E/I) dans ces neurones. La force des afférences excitatrices et inhibitrices est ensuite affinée au cours du développement plus tardif, selon la fréquence des signaux perçus (dans le cas du cortex visuel, selon l'intensité des stimuli visuels) (Katz et Shatz, 1996; Desai et al., 1999; Sanes et Lichtman, 1999). Des expériences de privation sensorielle, par la suture d'un oeil, montrent en effet que la baisse d'acuité visuelle qui en résulte provoque de profondes modifications de l'organisation et de l'efficacité des circuits neuronaux excitateurs et inhibiteurs du cortex visuel (Desai et al., 1999, 2002; Maffei et al., 2006).

Plusieurs groupes travaillant sur des cultures de neurones glutamatergiques du néocortex (Turrigiano et al., 1998; Leslie et al., 2001), de l'hippocampe (Rao et Craig, 1997; Lissin et al., 1998) ou de la moelle épinière (O'Brien et al., 1998) ont mis en évidence des mécanismes de régulation homéostatique du niveau d'excitation d'un neurone à la suite de la réduction ou du blocage de l'activité neuronale à l'aide de la tétródotoxine (TTX, bloqueur des canaux Na^+ dépendants du potentiel) ou de 6- Cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX, bloqueur des récepteurs glutamatergiques excitateurs de type AMPA). Après 24 à 48 heures de traitement, a lieu une augmentation de l'amplitude des courants postsynaptiques excitateurs (CPSE), enregistrés au niveau des neurones pyramidaux (Rutherford et al., 1998; Turrigiano et al., 1998).

Un résultat identique a été observé sur des tranches de cortex visuel d'animaux ayant été privés de stimuli sensoriels (par privation de lumière ou suture des yeux) (Desai et al., 2002). Ces expériences mettent en évidence un phénomène compensateur qui correspond, au niveau postsynaptique, à une augmentation du nombre de récepteurs glutamatergiques (Turrigiano et al., 1998). Inversement, 24 à 48 heures après augmentation de l'activité des neurones pyramidaux du cortex ou de l'hippocampe en culture en bloquant les synapses inhibitrices à l'aide d'antagonistes spécifiques des récepteurs inhibiteurs GABA_A (bicuculline, gabazine) ou en dépolarisant les neurones (par l'addition d'ions K^+ au milieu extracellulaire) (Moulder et al., 2006), une diminution compensatrice de l'amplitude des CPSE est observée (Lissin et al., 1998; Turrigiano et al., 1998). La diminution d'amplitude des CPSE enregistrés au niveau des neurones pyramidaux est associée à une diminution de la taille du pool de vésicules sécrétrices et donc à celle de la quantité de neurotransmetteur libéré (Murthy et al., 2001; Burrone et al., 2002).

Au niveau des synapses inhibitrices, cette plasticité existe. Une diminution de l'amplitude des courants postsynaptiques inhibiteurs (CPSI) a été observée. La réduction d'amplitude de ces courants est associée à des

changements du nombre de récepteurs GABA_A au niveau postsynaptique (Turrigiano et Nelson, 2004; Davis, 2006) et d'expression du transporteur du GABA au niveau présynaptique, conduisant à une diminution de l'efficacité des synapses inhibitrices (De Gois et al., 2005; Erickson et al., 2006). Inversement, le blocage pharmacologique de l'inhibition entraîne une augmentation compensatrice du taux de GABA (Erickson et al., 2006).

2.3.2. Au niveau d'un réseau neuronal

Dans un réseau neuronal où les connexions synaptiques sont établies, un neurone dont l'activité est perturbée voit l'efficacité des connexions qu'il reçoit changer afin de compenser la perturbation produite (Burrone et al., 2002). Une forme de régulation homéostatique de l'activité des réseaux neuronaux a été mise en évidence au cours du processus de neurogenèse, chez l'adulte, où des mécanismes de compensation se mettent en place. La neurogenèse paraît bénéfique car l'intégration de nouveaux neurones dans les réseaux neuronaux au niveau de l'hippocampe doit permettre de renforcer l'efficacité de la transmission synaptique et donc de favoriser le stockage de l'information (Doetsch et Hen, 2005).

Par contre, la neurogenèse serait néfaste si l'intégration de nouveaux neurones entraînait des dérèglements de l'activité des réseaux aboutissant à des manifestations de type épileptique (Scharfman et al., 2003). Les changements d'activité induits par l'insertion d'un neurone excitateur peuvent être compensés par une augmentation de l'efficacité des connexions inhibitrices ou par une diminution d'efficacité des connexions excitatrices préexistantes (Lissin et al., 1998; Turrigiano et al., 1998; Desai et al., 1999; Turrigiano et Nelson, 2004).

La compensation peut aussi s'effectuer par l'insertion de nouveaux interneurons inhibiteurs (Liu et al., 2003) ou par un changement du phénotype de certains neurones comme c'est le cas des cellules granulaires excitatrices de l'hippocampe qui deviennent des cellules inhibitrices GABAergiques (Gomez-Lira et al., 2005).

Enfin, la compensation pourrait se faire par la mort de certains neurones (Meltzer et al., 2005).

Ces observations indirectes indiquent que la plasticité homéostatique recouvre des mécanismes complexes capables de diminuer l'activité des neurones quand leur niveau d'excitabilité devient trop important ou, au contraire, de l'augmenter quand leur niveau d'excitabilité est trop faible.

Cependant, les modulations proposées n'ont jamais été mesurées directement. Le seul moyen de démontrer expérimentalement l'existence de ces interactions régulatrices entre excitation et inhibition était donc de mettre en place la mesure directe de la balance E/I. Cette mesure renseignerait concrètement sur l'état d'activation du réseau à un instant donné puisque toute perturbation du réseau se refléterait systématiquement dans cette mesure.

3. La balance excitation /inhibition (E/I)

La détermination de balance E/I est une nouvelle méthode pour appréhender l'intégration des signaux excitateurs et inhibiteurs reçus par un neurone. La méthode de décomposition des réponses composites enregistrées dans les cellules pyramidales, d'abord mise au point chez le chat *in vivo* (Borg-Graham et al., 1998; Monier et al., 2003) puis utilisée et validée sur tranches de cortex (Shu et al., 2003; Wehr et Zador, 2003; Higley et Contreras, 2006; Le Roux et al., 2006) permet de déterminer le « poids » des composantes excitatrice et inhibitrice d'une réponse à une stimulation et donc de déterminer facilement une balance E/I des signaux synaptiques reçus par un neurone. La mesure de cette balance E/I, à un instant donné, au niveau du soma d'un neurone pyramidal, est donc un excellent paramètre qui détermine le niveau d'activation du segment initial de l'axone.

Nous avons déterminé la balance E/I au niveau des neurones pyramidaux (neurones qui élaborent les signaux de sortie corticaux) de la couche 5 du cortex visuel de rats Wistars âgés de 18 à 25 ou de 28 à 32 jours selon le type d'expériences réalisé. Le cortex visuel du rat a été choisi car sa structure anatomique est très documentée. Le traitement de l'information visuelle commence au niveau de la rétine où l'image perçue est décomposée à travers un filtre pour élaborer un signal visuel. Chez les mammifères ce message visuel est ensuite transmis aux noyaux géniculés latéraux du thalamus (LGN). L'information est relayée au niveau du cortex visuel primaire (V1) à partir duquel des connexions sont réalisées avec les autres structures visuelles corticales et sous corticales (figure 5).

3.1. Le cortex visuel

Le cortex visuel primaire est globalement constitué de 6 couches, la plus superficielle étant la couche 1 et la plus profonde la couche 6. D'un point de vue morphologique, trois classes principales de neurones ont été définies dans ces différentes couches: les cellules étoilées épineuses et les cellules pyramidales, qui sont des neurones généralement excitateurs et les cellules étoilées lisses, qui sont des neurones inhibiteurs. Les cellules étoilées épineuses sont situées principalement dans la couche 4, les cellules pyramidales entre les couches 2 et 6 (mais leur densité est maximale dans les couches 3 et 5) et les interneurons inhibiteurs un peu partout. Les neurones excitateurs constituent environ 70-80% des cellules corticales et les neurones inhibiteurs 20-30% (figure 6)(Peters, 1987 ; Gabbot et Somogyi, 1986).

3.1.1. Les réseaux excitateurs corticaux

Les neurones pyramidaux, qui utilisent le glutamate comme principal neurotransmetteur excitateur, forment une population homogène. Ils sont caractérisés par un corps cellulaire en forme de pyramide dont la taille varie selon leur localisation, des dendrites proximales ramifiées et une longue dendrite apicale qui se projette le plus souvent verticalement en direction de la couche 1 et reçoit des afférences des couches superficielles (Bannister, 2005). Les projections excitatrices interlaminaires corticales sont clairement définies :

- Les cellules étoilées de la couche 4 envoient majoritairement des projections en couche 3.

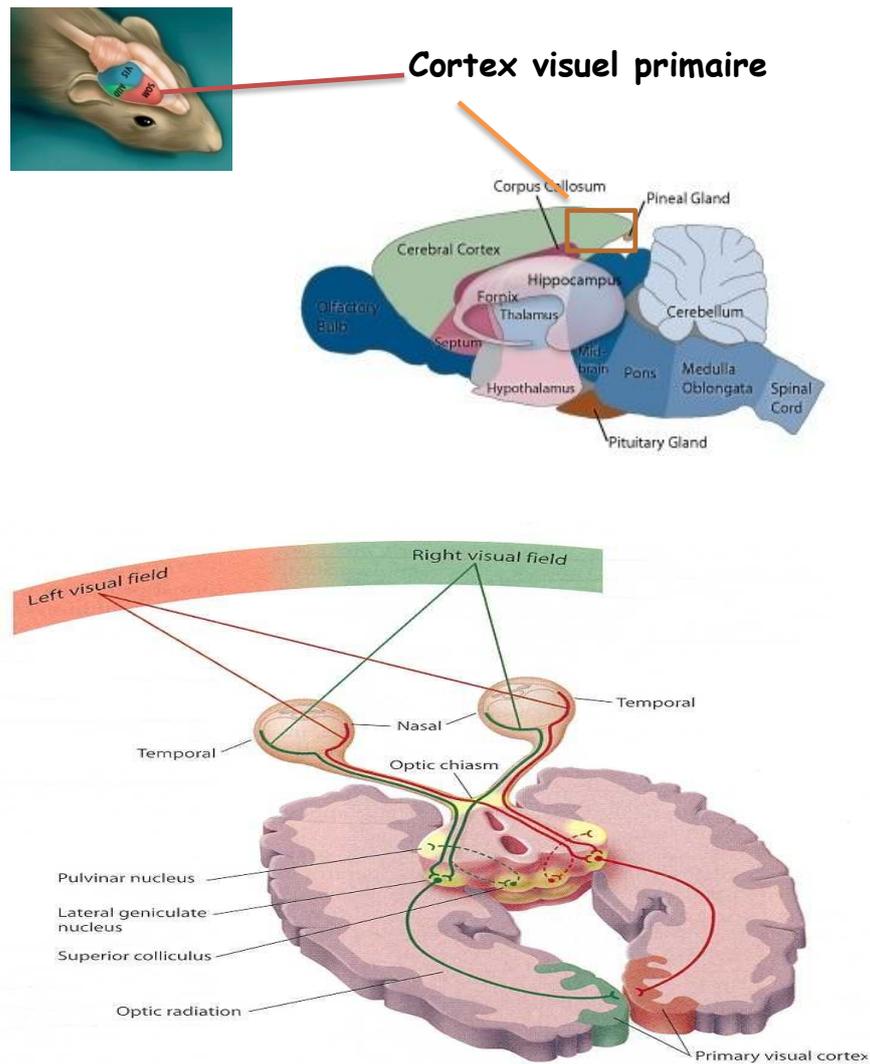


Figure 5: Schéma d'une coupe sagittale de cerveau d'Homme et de rat.

Localisation des principales structures cérébrales et du cortex visuel primaire chez l'Homme et le rat.
Schéma du transit des informations visuelles jusqu'au cortex visuel primaire dans le cerveau de mammifères.

Les neurones pyramidaux de la couche 4 « se projettent » également en couche 3 mais également en couche 6.

- Les neurones pyramidaux de la couche 3 « se projettent » au niveau des couches 2/3 et 5.
- Les neurones pyramidaux de couche 5 innervent toutes les couches corticales et particulièrement la couche 2/3. Ils envoient également des projections sur les neurones pyramidaux de couche 5 des colonnes voisines (une colonne correspond à un module de base comprenant les différents types de neurones (pyramidaux, interneurons, étoiles...) dont les connections sont stéréotypées) ainsi que sur les aires associatives (projections cortico-corticales) ou en dehors du cortex (projections extra-corticales).
- Les neurones pyramidaux de la couche 6 ciblent la couche 4 (figure 7 ; Bannister, 2005).

3.1.2. Les neurones inhibiteurs

Les neurones inhibiteurs utilisent l'acide gamma amino butyrique (GABA) comme principal neurotransmetteur ; ils reçoivent des afférences excitatrices et inhibitrices sur leur soma. Ils projettent leur axone latéralement entre les colonnes et verticalement dans la colonne, mais jamais vers d'autres aires corticales ou sous corticales.

De nombreux critères permettent de les distinguer: des critères biochimiques (leur contenu en neuropeptides), des critères physiologiques (les différents « patterns » de décharge), des critères morphologiques, des critères concernant les cibles sub-cellulaires synaptiques et enfin des critères sur la dynamique synaptique (Gupta et al., 2000; Markram et al., 2004).

Ainsi, en accord avec un certain nombre de classifications basées principalement sur l'anatomie et les cibles sub-cellulaires nous pouvons distinguer (figure 8) :

- les cellules à chandelier qui ciblent le segment initial de l'axone du neurone pyramidal et peuvent ainsi exercer un contrôle de l'édition des signaux de sortie de la cellule pyramidale (Zhu et al., 2004),
- les cellules de Martinotti dont les axones remontent verticalement en couche 1 établissant des synapses inhibitrices sur les dendrites distales des neurones pyramidaux, ou se projettent horizontalement en couche 1 et établissant des synapses inhibitrices sur les interneurons et les neurones pyramidaux des colonnes voisines.
- les cellules en double bouquet, les cellules bipolaires et les cellules neurogliales qui ciblent les dendrites proximales.
- les cellules en panier qui ciblent le soma et les dendrites péri-somatiques des neurones pyramidaux ainsi que d'autres interneurons (Wang et al., 2002).

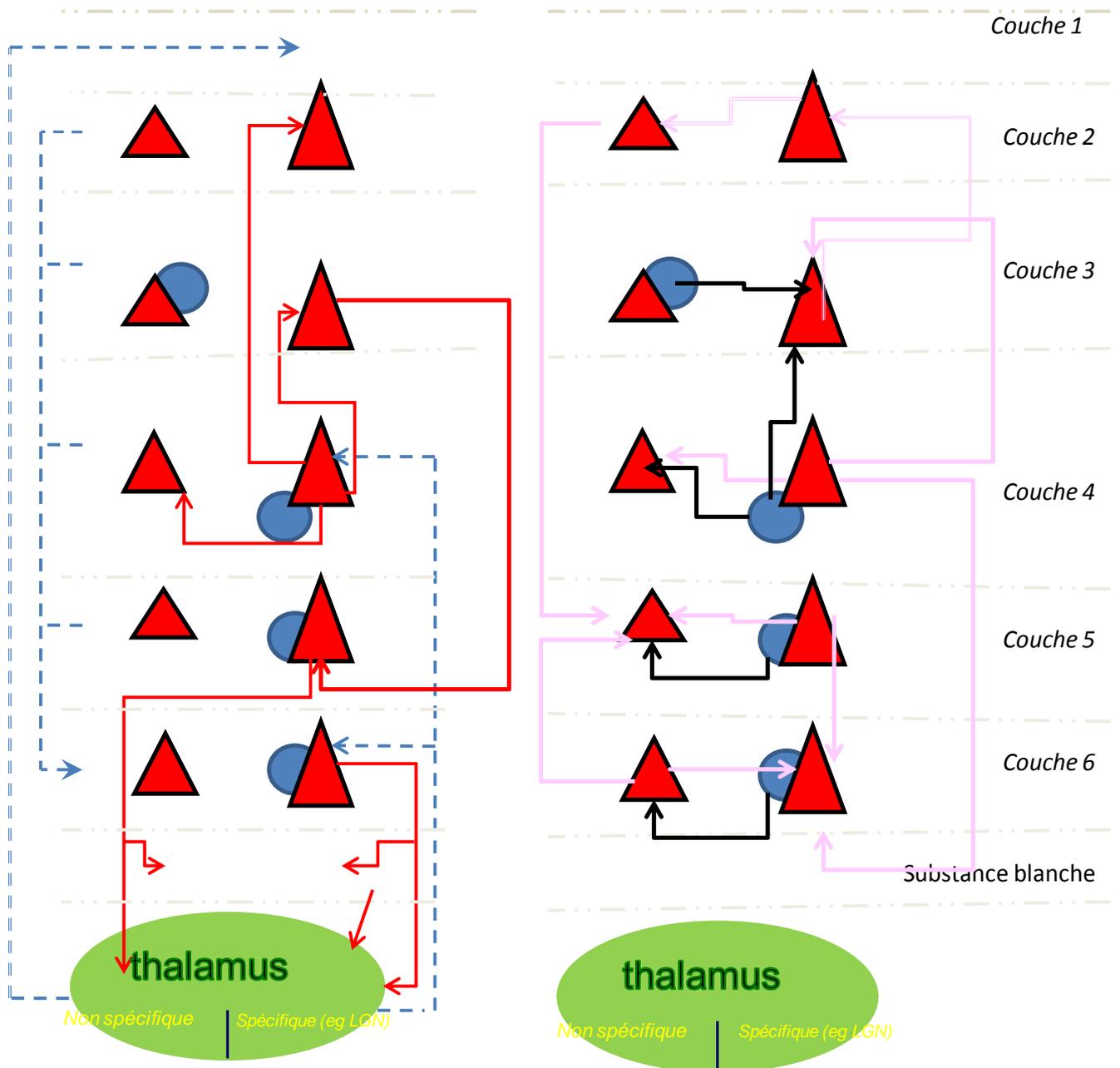


Figure 7: Connexions corticales.

Les triangles sont des neurones pyramidaux, les ronds des interneurones

Les traits bleus représentent les entrées thalamiques.

Les traits rouges représentent les relais thalamiques *via* les neurones pyramidaux.

Les traits roses représentent les connexions entre neurones pyramidaux.

Les traits noirs représentent les connexions entre interneurones et neurones pyramidaux.

(Bannister, 2005)

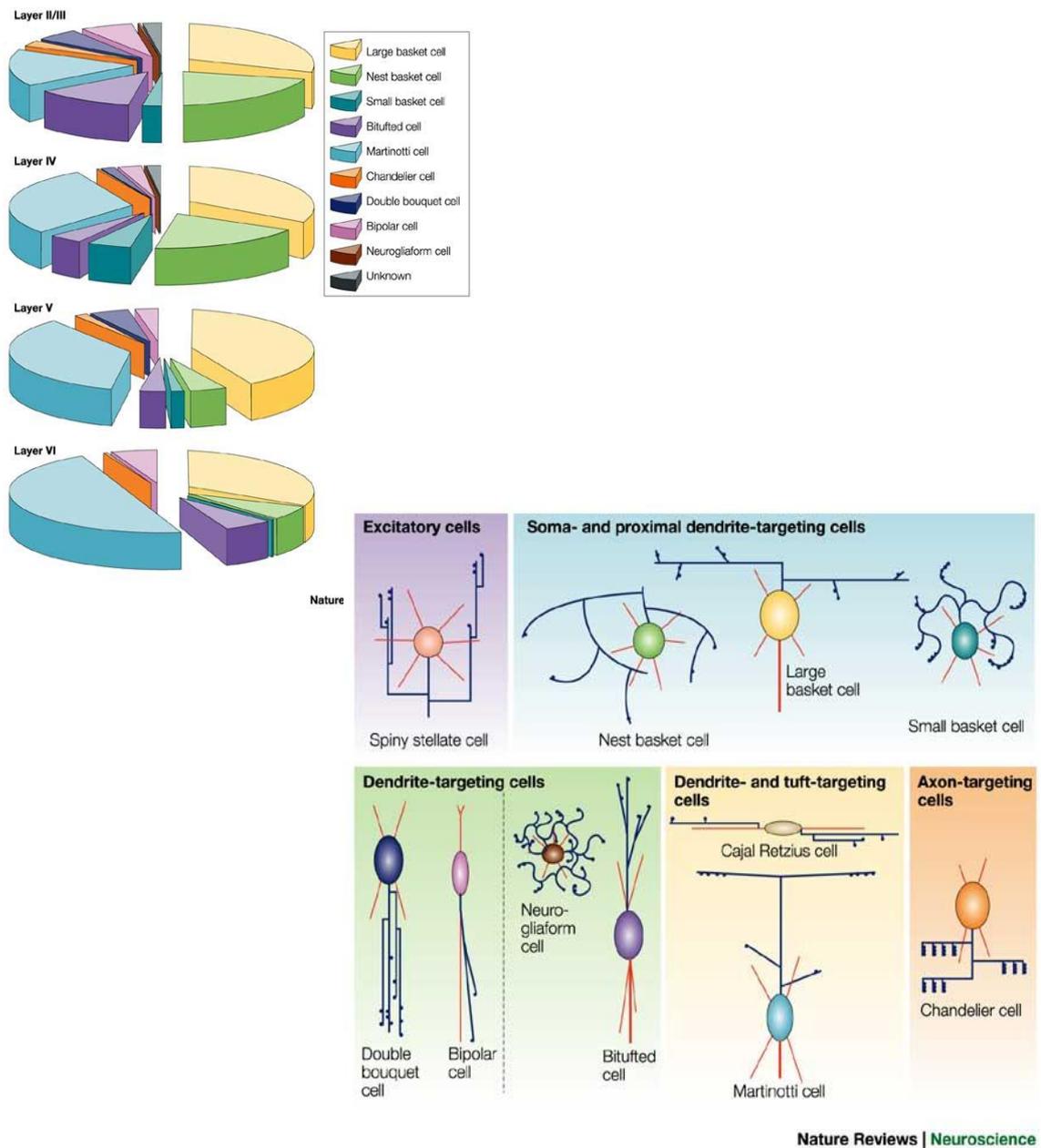


Figure 8: Localisation corticale et cibles des principaux types d'interneurones

Répartition des différents types d'interneurones corticaux chez le rat selon les différentes couches.

Schéma résumant les principales caractéristiques anatomiques des interneurones. Les interneurones sont classés selon la structure de leur arborisation axonale et selon leur domaine d'innervation (axonal, somatique ou dendritique) sur leurs cellules cibles. (Markram *et al.*, 2004)

3.1.3. Intégration synaptique

Un neurone du SNC reçoit des milliers d'afférences qui peuvent générer plus ou moins simultanément des milliers d'informations synaptiques par l'activation de différentes combinaisons de récepteurs postsynaptiques. Les neurones intègrent spatialement et temporellement ces signaux électriques (potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) et des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI)) afin de générer ou non, au niveau du segment initial de l'axone, un signal de sortie : le potentiel d'action.

Lors de la propagation des potentiels postsynaptiques, le signal est déformé en fonction des propriétés intrinsèques des dendrites, à savoir, leur résistance membranaire, leur résistance interne, la capacitance membranaire, la longueur du câble et le rapport entre la conductance dans les dendrites et la conductance dans le soma. À ce filtrage passif viennent s'ajouter des phénomènes actifs complexes, produits par de nombreuses conductances « activables », capables d'amplifier ou d'atténuer non linéairement l'intégration des événements synaptiques évoqués. La résistance membranaire dendritique est donc très variable dans le temps et dans l'espace puisqu'elle est en partie déterminée par le nombre de canaux ouverts, à un instant donné. Par conséquent, les signaux distaux auront un impact différent des signaux proximaux sur l'induction d'une réponse neuronale.

Le long de la dendrite apicale d'un neurone pyramidal, se trouvent des canaux sodiques et/ou calciques sensibles au potentiel, répartis de manière homogène (partie proximale de la dendrite) (Stuart et Sakmann, 1994; Markram et al., 1995). Ces canaux permettent de propager, voire d'amplifier des signaux dépolarisants ce qui favorise leur sommation supraliminaire (Nettleton et Spain, 2000) et sont ainsi responsables de la propagation rétrograde de potentiels d'action initiés au niveau du soma (Stuart et al., 1997). La densité des canaux cationiques non-sélectifs (correspondant au courant I_h), augmente avec la distance par rapport au soma (Williams et Stuart, 2000; Berger et al., 2001) : ils influencent plutôt la sommation temporelle (Luthi et McCormick, 1998; Migliore et Shepherd, 2002). Enfin, des canaux potassiques dépendants du potentiel (en particulier de type IA) sont présents au niveau dendritique et induisent une diminution de l'amplitude des courants synaptiques (Schwindt et Crill, 1997).

L'amplitude des signaux qui transitent le long de la dendrite apicale peut aussi être modulée par la coïncidence entre les PAs rétrogrades et les PPS antérogrades. En effet, l'activation des canaux sensibles au potentiel par les PAs rétrogrades entraîne une dépolarisation membranaire qui peut amplifier les signaux antérogrades coïncidant, ce qui aboutit à la formation de signaux à haute fréquence ayant d'importantes conséquences physiologiques, notamment dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revue : Spruston, 2008).

La partie proximale de la dendrite apicale joue un rôle important dans le changement de l'excitabilité neuronale. Des interneurons, particulièrement ceux de couche 2/3 à décharge rapide exprimant la parvalbumine, ciblent cette zone et sont capables de modifier l'amplitude des signaux dendritiques (Xiang et al., 2002) *via* « l'inhibition silencieuse » d'origine GABAergique (Mody, 2005 ; voir ci-dessous).

L'arborisation dendritique basale proximale reçoit principalement des afférences intra-corticales. Les processus intégratifs de cette région sont peu connus car les dendrites basales sont étroites, ce qui rend les enregistrements électrophysiologiques très difficiles à réaliser à l'heure actuelle. Néanmoins, des études récentes ont montré par imagerie infrarouge que la propagation des signaux à ce niveau dépend de l'activation de canaux sodiques et non de canaux calciques, comme c'est le cas pour la dendrite apicale (Nevian et al., 2007). Il semble donc que les dendrites basales aient un rôle majeur dans la sommation spatio-temporelle des différents signaux synaptiques reçus (Kampa et al., 2006; Nevian et al., 2007).

3.1.4. L'inhibition silencieuse dite shuntante et l'inhibition hyperpolarisante

Les événements résultant de l'activation des récepteurs GABA_A présents sur la membrane postsynaptique aboutissent à deux effets (figure 9) : le premier est l'inhibition silencieuse, qui augmente la conductance membranaire et l'autre est le changement de potentiel de membrane qui aboutit à un flux de courant à travers cette conductance.

L'effet shuntant est toujours inhibiteur ; en augmentant la conductance membranaire, il réduit la dépolarisation engendrée par des événements distaux (Staley et Mody, 1992). Cet effet ne s'exerce que lorsque le potentiel de membrane est très proche du potentiel d'inversion de la conductance inhibitrice induite. C'est ce qui se produit dans les neurones pyramidaux matures de cortex visuel du rat où le potentiel de repos et le potentiel d'inversion des ions Cl⁻ des composantes GABAergique ou glycinergique sont compris entre -60 et -75 mV. L'activation des récepteurs GABA_A ou glycinergique provoque donc une diminution de la résistance membranaire, sans mouvement « net » d'ions Cl⁻, atténuant ainsi les signaux postsynaptiques distaux de type excitateur (Ben-Ari, 2002 ; Rivera et al., 1999).

Pour estimer l'inhibition « shuntante », préalablement décrite par des études théoriques comme conductance tonique GABA_A (Mitchell et Silver, 2003), un facteur appelé M (Koch et al., 1990) a été calculé (détail du calcul

dans l'article : Le Roux et al., 2006). Ce facteur reflète le coefficient d'atténuation de l'excitation par l'inhibition « shuntante » au niveau somato-dendritique, atténuation qui est efficace lorsque le potentiel membranaire est proche du potentiel d'inversion des ions Cl⁻ (composante GABA_A dans notre cas). De la manière dont le facteur M est calculé, l'inhibition « shuntante » est d'autant plus forte que le facteur M tend vers 0.

L'inhibition hyperpolarisante se met en place, dans le cas où, les signaux postsynaptiques distaux sont inhibiteurs. Une hyperpolarisation membranaire plus négative que le potentiel d'équilibre de l'ion Cl⁻, sera enregistrée provoquant une force électromotrice d'ions Cl⁻ non nulle.

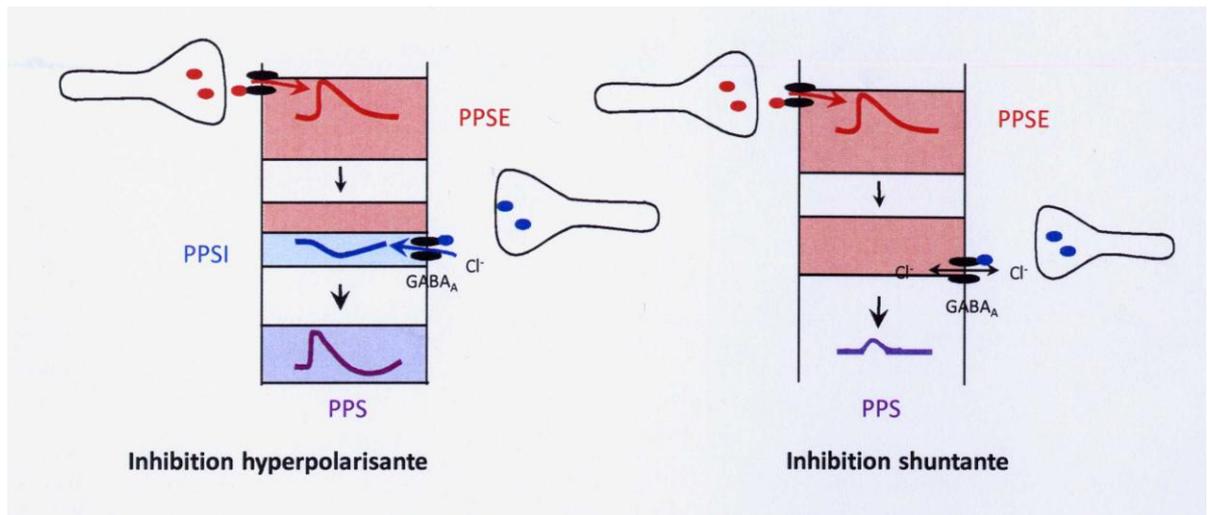


Figure 9: L'inhibition shuntante et inhibition hyperpolarisante

La synapse excitatrice génère un PPSE (trace rouge) qui se propage sous forme d'une onde dépolarisante dans la dendrite.

Partie gauche, inhibition hyperpolarisante due à une entrée d'ions Cl^- par les récepteurs GABA_A activés (trace bleue). Les PPSE et les PPSI peuvent être sommés aboutissant à un PPS global dont un exemple est présenté ci-dessus (violet).

Partie droite, inhibition shuntante due à l'absence de gradient électrochimique pour les ions Cl^- . La diminution locale de résistance membranaire induite par l'activation des récepteurs GABA_A provoque le shunt de l'onde dépolarisante pouvant conduire à sa suppression. Le PPS global sera par conséquent réduit.

3.1.5. Études des propriétés physiologiques des neurones corticaux

L'estimation de la balance E/I, qui est une mesure statistique, nécessite un très grand nombre d'enregistrements réalisés sur des cellules définies et correctement identifiées par leurs caractérisations morphologiques, physiologiques et biophysiques car les neurones pyramidaux et certains interneurons présentent de fortes similitudes morphologiques.

Les enregistrements ont été réalisés en couche 5 sur des neurones pyramidaux (plus de 316 neurones). Les cellules sont identifiées sous caméra CCD avec un système DIC (grossissement final de 400 fois). Des marquages à la biocytine de 21 cellules, visualisées ensuite à l'aide d'un microscope optique, ont permis de confirmer que les critères morphologiques pris en compte lors des enregistrements correspondaient bien à ceux de cellules pyramidales de la couche 5 (situés entre 650 et 900 μm de la surface du cortex), à savoir une taille importante des corps cellulaires de forme triangulaire et l'existence d'une large dendrite apicale.

Des statistiques ont été faites sur : 1) 50 interneurons (de petite taille avec des ramifications fines) à la limite des couches 2/3 situées à moins de 100 μm de la surface du cortex, 2) 50 neurones pyramidaux de la couche 2/3 (avec une dendrite apicale et un corps cellulaire de forme pyramidale) situés entre 150 et 300 μm de la surface du cortex et 3) et 20 interneurons situés en couches 4 et 5 (entre 400 et 700 μm de la surface du cortex).

Cellules	n	E_{rep} (mV)	R_i (M Ω)	Tau (ms)	R_s (M Ω)
Pyramidaux couche 2/3	50	-67.2 ± 3	162.3 ± 29	25.8 ± 4.2	13.1 ± 5
Pyramidaux couche 5	316	-69.8 ± 0.4	235.2 ± 6.8	31.9 ± 0.7	12.8 ± 5
Interneurones couche 2/3	50	-70.9 ± 1.4	285.1 ± 22.2	35.3 ± 3	13.9 ± 5
Interneurones couche 4	20	-66.6 ± 2.4	282.9 ± 57	24.9 ± 2.6	3.5 ± 5

Tableau 1: Paramètres physiologiques des cellules enregistrées en patch in vitro, mesurés avec des créneaux de courant. (R_i) résistance d'entrée, (tau) constante de temps membranaire, (R_s) résistance d'accès de l'enregistrement).

3.1.5.1. Propriétés passives

Les valeurs précises et leur déviation standard pour les différentes populations de cellules sont présentées dans le tableau 1. Le potentiel de repos des cellules est de -70 mV pour les pyramidaux de couche 5 et de -67 mV pour ceux de couche 2/3 (toutes les valeurs sont comprises entre -85 mV et -60 mV). Les interneurons ont des potentiels de repos dans cette même gamme de valeurs.

La résistance d'entrée est estimée par injection d'un signal carré de courant négatif de faible intensité ; elle est de $R_i = 235 \text{ M}\Omega$ pour les pyramidaux de couche 5 mais plus faible pour ceux de la couche 2/3 ($R_i = 162 \text{ M}\Omega$). Celle des interneurons est beaucoup plus importante ($> 282 \text{ M}\Omega$). Les constantes de temps membranaires (tau) des neurones pyramidaux et des interneurons sont proches de 32 ms.

Cellules	n	$R_{in}(V_m < \text{seuil})$ (M Ω)	$R_{in}(V_m > \text{seuil})$ (M Ω)	Rapport	Pt de coupure V (mV)
Pyramidaux couche 2/3	50	149.9 ± 23.8	48.5 ± 4.7	3.2 ± 0.4	-48.2 ± 2
Pyramidaux couche 5	316	193.7 ± 4.6	57.9 ± 1.8	4.0 ± 0.2	-52.1 ± 0.4
Interneurones couche 2/3	50	248.4 ± 8.88	77.6 ± 7.5	3.4 ± 0.3	-52.2 ± 0.9
Interneurones couche 4	20	212.6 ± 27.5	41.4 ± 8.2	6.1 ± 1	-53.2 ± 1.1

Tableau 2 : Etude de la variation de la résistance d'entrée en fonction du potentiel de membrane, en dessous et au dessus du seuil de décharge des cellules enregistrées in vitro.

Relation entre le courant et le potentiel (I/V)

La courbe I/V (définissant les conductances endogènes activées) de chaque cellule est définie en mode courant imposé avec une quinzaine de niveaux de courant en moyenne (allant de -200 pA à +800 pA) (tableau 2).

La forme de la courbe I/V est variable selon les cellules mais, dans la majeure partie des cas, celle-ci est clairement bi-linéaire. La relation I/V peut être séparée en parties supraliminaire et sous-liminaire et sur chaque domaine une régression linéaire est réalisée.

Dans le cas des neurones pyramidaux de couche 5, la pente de la droite du domaine sous-liminaire est de 193 M Ω . Le point de coupure avec l'axe du voltage donne le potentiel de membrane sans injection de courant. La pente de la droite du domaine supraliminaire donne la résistance de la cellule lors de l'émission de potentiel d'action et pour des potentiels de membrane dépolarisés. Cette résistance est de 57 M Ω , c'est-à-dire en moyenne 4 fois plus faible que la résistance de la partie sous-liminaire. Les coordonnées du point de coupure moyen entre les deux droites sont -50 mV, ce qui nous donne la valeur de seuil de potentiel à partir de laquelle le comportement de la cellule va changer. Nous voyons que cette valeur est proche du seuil de décharge (tableaux 3 et 4).

Cellules	n	Seuil (mV)	Largeur (ms)	Amplitude (mV)	Dvratio
Pyramidaux couche 2/3	50	-46.3 ± 1.9	1.7 ± 0.1	77.5 ± 3.4	3 ± 0.2
Pyramidaux couche 5	316	-50.1 ± 0.3	1.8 ± 0.1	82.3 ± 0.7	2.4 ± 0.1
Interneurones couche 2/3	50	-50.3 ± 1.3	1.9 ± 0.1	81.5 ± 3	2.4 ± 0.1
Interneurones couche 4	20	-50.2 ± 2.1	1.1 ± 0.1	67 ± 4.1	1.2 ± 0.1

Tableau 3 : Paramètres des premiers potentiels d'action en réponse à des injections de créneaux de courant. Le dVratio correspond au rapport entre la pente moyenne de la montée du PA et la pente de sa descente.

Cellule	n	Seuil (mV)	Largeur (ms)	Amplitude (mV)	Dvratio	F/I (Hz/nA)
Pyramidaux couche 2/3	50	-41.4 ± 2.4	2.5 ± 0.4	66.9 ± 4.2	3.4 ± 0.3	72.7 ± 15
Pyramidaux couche 5	316	-44.1 ± 0.4	2.4 ± 0.1	68.6 ± 0.7	2.6 ± 0.1	72.9 ± 2.8
Interneurone couche 2/3	50	-45.1 ± 1.3	2.8 ± 0.2	68.6 ± 3.6	2.5 ± 0.1	37.1 ± 88.1
Interneurone couche 4	20	-45 ± 2.1	1.2 ± 0.2	56.5 ± 3.6	1.2 ± 0.1	273.4 ± 40.4

Tableau 4 : Paramètres de l'ensemble des potentiels d'action en réponse à des injections de créneaux de courant.

Deux phénomènes, au moins, pourraient expliquer ce changement de résistance membranaire entre les domaines sous- et supra-liminaire : d'une part les potentiels d'action qui vont shunter le potentiel de membrane de la cellule en activant des conductances sodiques et potassiques fortes ou/et d'autre part une conductance de type potassique qui serait activée par une injection de courant et qui produirait une rectification de la résistance indépendante de l'activation des potentiels d'action. Il faut souligner qu'il n'y a pas de corrélation forte entre le nombre de potentiels d'action émis et le rapport entre la résistance sous-liminaire et supra-liminaire (degré de rectification de la résistance), ce qui plaide en faveur de la seconde hypothèse.

3.1.5.2. Propriétés de la décharge des neurones pyramidaux

La relation entre le courant et la fréquence de décharge (F/I) est une mesure classique qui permet d'estimer l'excitabilité des cellules enregistrées. Cette relation est caractérisée, en mode courant imposé, en injectant des signaux carrés de courant de différentes amplitudes et de durée de l'ordre de la seconde. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer la fréquence de décharge. La plus simple consiste à considérer le nombre total de potentiels d'action émis lors de l'injection d'un courant positif et de faire le rapport avec le temps de l'injection, ce qui donne la fréquence moyenne de la décharge.

La plupart des neurones montrent une plus ou moins forte adaptation de la fréquence de décharge durant une injection de courant positif caractérisée par une augmentation progressive de l'intervalle entre les PAs tout au long de la décharge.

Caractérisation des potentiels d'action

Des protocoles automatiques d'injection de signaux carrés de courant d'amplitude variable et de durée constante sont utilisés pour caractériser la décharge des cellules enregistrées (figure 10).

Les paramètres mesurés sur chaque potentiel d'action sont leur seuil de décharge, leur amplitude, leur largeur à mi-hauteur et le rapport entre le temps de montée et le temps de descente. Les potentiels d'action sont divisés en deux catégories : le premier PA de chaque injection constitue la première catégorie, tous les autres PAs la seconde. L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux 3 et 4. Pour tous les premiers potentiels d'action, le seuil de décharge est en moyenne de -50 mV, la distribution étant normale (gaussienne).

L'amplitude moyenne des PAs est de 82 mV. La largeur à mi-hauteur des PAs est de 1,8 ms. Il y a une légère corrélation entre l'amplitude et la largeur du potentiel d'action: plus les largeurs à mi-hauteur des PAs sont élevées et plus les amplitudes sont faibles, ceci correspondant à des enregistrements avec de relativement fortes valeurs de R_s (autour de 20 M Ω). Cet effet s'explique principalement par le fait que la résistance série et la capacitance de l'électrode agissent ensemble comme un filtre passe-bas. La corrélation reste néanmoins faible, les enregistrements avec des valeurs de résistance élevée représentant un faible pourcentage de notre population. La pente moyenne de la montée du PA est de 100 mV.ms⁻¹ et la pente de sa descente est de -46 mV.ms⁻¹, ce qui donne un rapport entre les deux de 2,4 en moyenne (dVratio).

Si nous considérons à présent l'ensemble des PAs et non plus seulement le premier PA évoqué à la suite d'une injection de courant, les valeurs sont toutes significativement différentes ; l'amplitude des PAs est en moyenne plus faible (68 mV), le seuil plus élevé (-44 mV), la largeur à mi hauteur plus longue (2,6 ms). Les pentes de la montée et de la descente des PAs sont également plus faibles (71,5 mV.ms⁻¹ et -29,7 mV.ms⁻¹) que pour les premiers PAs mais le rapport entre les deux est relativement constant (-2,6 vs -2,4).

Les différences entre tous les PAs et les premiers PAs peuvent s'expliquer par le fait qu'il y a inactivation des conductances sodiques et potassiques quand le potentiel de membrane est dépolarisé. Ceci est confirmé par la variation de ces paramètres en fonction du courant injecté.

3.1.5.3. Caractérisation de deux types interneurones

Afin que notre étude de la balance E/I ne porte que sur les neurones pyramidaux, et que notre sélection ne soit pas basée uniquement sur des critères morphologiques, nous avons déterminé les propriétés biophysiques d'interneurones.

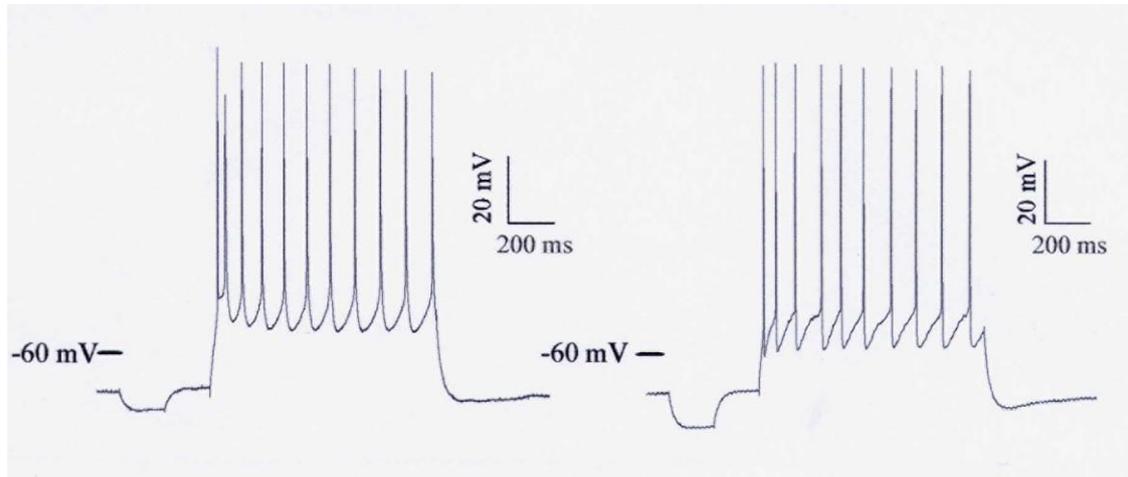
Les interneurones enregistrés correspondent à deux populations caractérisées fortement représentées dans les couches corticales choisies.

Nous avons étudiés : les interneurones de couche 4 pour leur diamètre important -source d'erreur morphologique possible surtout quand l'animal est âgé-. Ces interneurones correspondent aux cellules en panier dites large, dont le « pattern » de décharge est de type « fast spiking » (la décharge des PA est très rapide) sans accommodation. Ces interneurones ciblent préférentiellement le soma et la partie proximale de la dendrite apicale du neurone pyramidal et jouent donc un rôle important dans le contrôle du gain (le gain définit le nombre de PPSE nécessaire pour déclencher l'émission d'un PA) et, par conséquence, dans la fréquence de décharge du neurone pyramidal. Au niveau des circuits inhibiteurs, les cellules en panier sont impliquées dans la synchronisation de l'activité neuronale.

Les interneurones de la couche 2/3 présentent un diamètre bien plus petit que celui des interneurones de couche 4, mais un « pattern » de décharge proche de celui des neurones pyramidaux. Ces interneurones présentant une décharge régulière avec une légère accommodation correspondent aux cellules bipolaires ou aux cellules dites doubles bouquets.

Grace à cette étude, nous avons mis en évidence que les neurones pyramidaux de la couche 5 forment une population homogène ce qui, pour notre étude de la balance E/I, nous a permis de les distinguer, sans erreur possible des interneurones, par leurs caractéristiques morphologiques et physiologiques.

Neurones pyramidaux
couche 2/3 couche 5



Interneurones
couche 2/3 couche 4

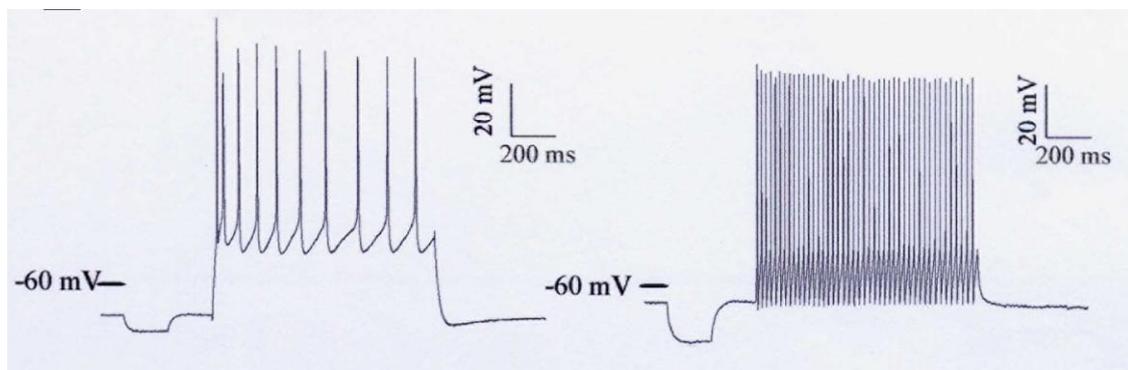


Figure 10: Enregistrements des patterns de décharge

Neurone pyramidaux à décharge adaptative

Interneurones : couche 2/3 décharge de type adaptative ; couche 4 à décharge de type *fast spiking*

3.2. Mesure de la balance E/I

3.2.1. Méthode d'analyse

Nous avons travaillé sur des tranches (300 μ m d'épaisseur) parasagittales de cortex visuel primaire de rats Wistar, âgés de 18 à 24 jours. Les réponses sous-liminaires (enregistrées en courant) de neurones pyramidaux de couche 5 ont été enregistrées sous voltage-clamp à différents potentiels imposés après stimulations électriques à basse fréquence (0,06 Hz) des couches 2/3, 4 et 6 qui correspondent aux principales voies d'entrées corticales (figure 11). Les stimulations électriques activent des microcircuits neuronaux excitateurs et inhibiteurs qui établissent des contacts synaptiques principalement le long de la dendrite apicale du neurone enregistré. En enregistrant la réponse composite au niveau du corps cellulaire du neurone pyramidal et en décomposant en continu cette réponse par une méthode que nous avons mise au point et décrite ci dessous, nous avons été en mesure de déterminer le poids de l'excitation et celui de l'inhibition. Ceci nous permet d'estimer, après intégration synaptique, une balance excitation/inhibition (E/I) qui reflète l'activité des microcircuits neuronaux en amont.

La méthode est basée sur une mesure continue des changements de conductance d'une réponse somatique globale évoquée par un stimulus. Les réponses en courant évoquées par les stimulations électriques sont mesurées et moyennées pour chaque potentiel imposé (figure 12A). La courbe courant-potentiel (I/V) est déterminée à chaque instant (t). La conductance évoquée globale (gT) est calculée à chaque instant t et est ensuite décomposée linéairement en ses deux composantes : composante excitatrice (gE) et composante inhibitrice g(I), par un système de deux équations (figure 12B).

Le changement de conductance globale de la réponse évoquée (gT) est quantifié en intégrale (intgT) sur une fenêtre de 200 ms. Le calcul des intégrales reflète mieux l'évolution de la conductance en fonction du temps et assure une meilleure reproductibilité expérimentale que la mesure directe du changement de conductance au pic.

La contribution des composantes excitatrice et inhibitrice au changement de conductance globale est exprimée en calculant le pourcentage de leur intégrale respective par rapport à l'intégrale globale ($\text{intgE} \times 100 / \text{intgT}$ et $\text{intgI} \times 100 / \text{intgT}$), et la balance excitation/inhibition sous la forme « %E / %I » (figure 12C).

La méthode est détaillée dans l'article Le Roux et al., 2006.

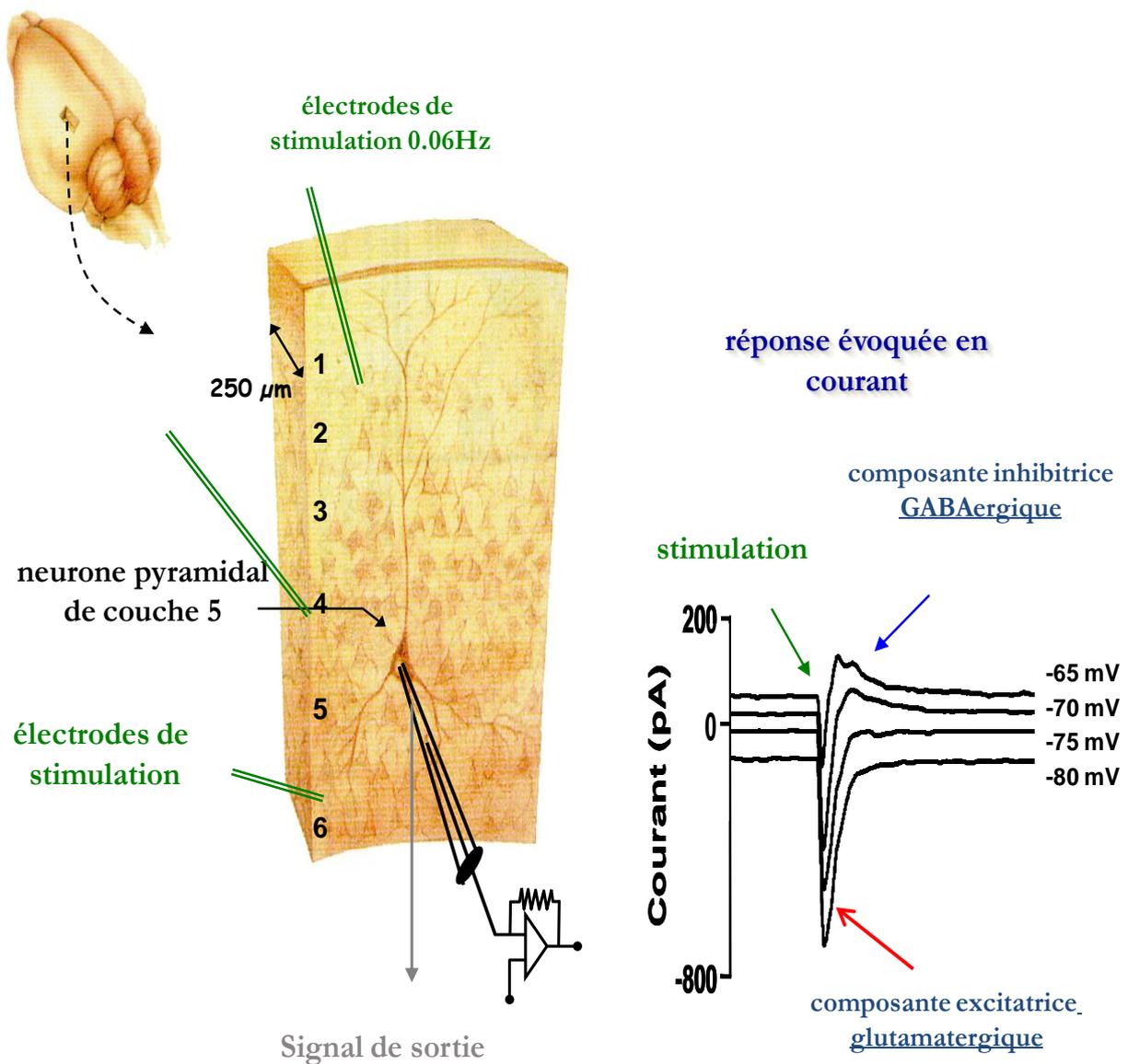


Figure 11: Techniques d'enregistrements des courants synaptiques.

Courants évoqués suites aux stimulations infraliminaires des entrées corticales à différents potentiels imposés.

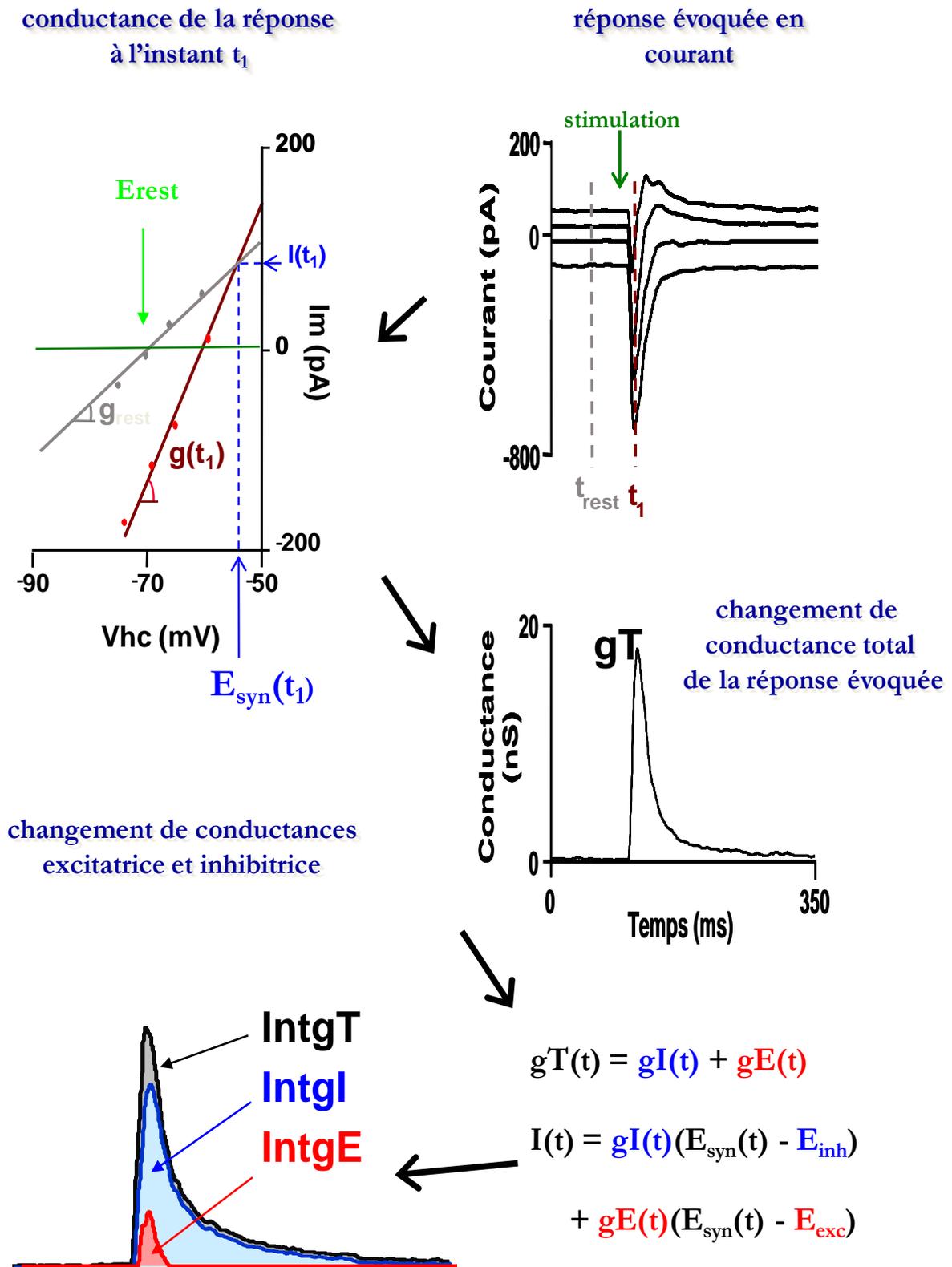


Figure 12: Décomposition et calcul de la balance E/I

Les différents paramètres nécessaires à la décomposition de la conductance totale gT en conductances excitatrice gE et inhibitrice gI sont déterminés à tous instant t à partir des courbes I/V

3.2.2. Mesure de la balance E/I

Dans le travail publié en 2006 (Le Roux et al., 2006) nous avons montré que l'amplitude de la conductance total (g_T) varie d'une couche de stimulation à l'autre ; l'amplitude de g_T est moins importante pour les stimulations effectuées en couches 4 et 6 que pour celles effectuées en couche 2/3. L'amplitude de la composante excitatrice g_E et celle de la composante inhibitrice g_I , obtenues par la décomposition de g_T , varient aussi en fonction de la couche stimulée. Mais quelle que soit la couche où est effectuée la stimulation, Le pic d'amplitude de g_I suit toujours le pic d'amplitude de g_E .

Les latences au pic de g_E obtenues pour les stimulations des couches 4 et 6 sont du même ordre de grandeur (de 5 à 10 ms) ; celles des réponses issues des stimulations de la couche 2/3 sont beaucoup plus longues (de 0 à 15 ms) que celles résultantes des stimulations des couches profondes. Les latences au pic de g_I sont deux fois plus longues (de 10 à 15 ms couches 4 et 6 ; de 15 à 20 ms couche 2/3) que celles de g_E .

A partir de deux approches : étude des latences et étude des conductances en présence de bloquants spécifiques de l'excitation, de l'inhibition ou des deux, nous avons pu conclure que les afférences excitatrices sont connectées au neurone pyramidal par une seule synapse ce qui n'est pas le cas des afférences inhibitrices. Ainsi, en bloquant la composante excitatrice, la conductance inhibitrice ne représente plus que 11% de la réponse synaptique (figure 13A). Ces résultats montrent une connectivité di-synaptique au neurone pyramidal de couche 5 des neurones inhibiteurs (figure 13B).

L'excitation ($Intg_E/Intg_T$) représente 20% et l'inhibition ($Intg_I/Intg_T$) représente 80% du signal reçu par le neurone pyramidal quelle que soit la couche corticale stimulée. La balance E/I = 20/80 est donc extrêmement stable et sa valeur souligne l'importance de l'inhibition dans le contrôle de l'excitabilité neuronale (Hasenstaub et al., 2005).

Il est cependant surprenant que les stimulations des différentes entrées corticales induisent des réponses similaires des neurones pyramidaux de couche 5 qui sont caractérisées par une large proportion d'entrées inhibitrices (80%) bien que la majorité des neurones corticaux soient des neurones glutamatergiques. L'excitation est toujours recrutée en premier. Ceci est réalisé par les entrées thalamiques et corticales qui activent d'abord les réseaux excitateurs recrutant à leur tour les réseaux inhibiteurs. Nos résultats ont établi clairement la fonction principale des entrées inhibitrices qui est un contrôle de la probabilité d'évoquer un potentiel d'action du neurone pyramidal de couche 5.

De plus, nos résultats ont mis en évidence une inhibition shuntante beaucoup plus importante quand les stimulations sont appliquées en couche 2/3 que quand elles sont appliquées en couche 6. Les interneurons forment une population très hétérogène (14 types décrits ; Gupta et al., 2000) présentant des morphologies et des propriétés fonctionnelles différentes, contrairement aux neurones excitateurs (les neurones pyramidaux et les cellules étoilées épineuses). Cette diversité de populations d'interneurones, recrutés en fonction des couches corticales stimulées, peut expliquer des différences dans l'inhibition shuntante dans nos expériences. Les données obtenues par Xiang et al., (2002) et Tamas et al., (2000) confirment ces résultats. En effet, ils montrent que les nombreux contacts synaptiques des interneurons de type « low-threshold spike » avec la dendrite apicale du neurone pyramidal de couche 5 du cortex visuel, sont responsables d'une forte inhibition shuntante, alors que les interneurons de type « fast-spiking » innervent principalement le soma et la partie proximale des neurones pyramidaux le sont mais dans une moindre mesure.

Notre étude a permis pour la première fois de déterminer la balance entre les entrées excitatrices et inhibitrices perçues par un neurone en conservant les interactions existantes entre les deux populations neuronales. Nous avons ainsi observé que, pour des stimulations de couches corticales différentes 2/3, 4 ou 6 et par conséquent pour le recrutement de différents réseaux neuronaux, la balance E/I est dans tous les cas composée de 20 % d'excitation et de 80 % d'inhibition. Cette valeur de 20/80, déterminée au niveau somatique, définit donc le niveau d'activité du neurone pyramidal. La stabilité de la balance E/I des neurones pyramidaux de couche 5 indique que le niveau d'excitabilité des neurones pyramidaux corticaux est strictement régulé.

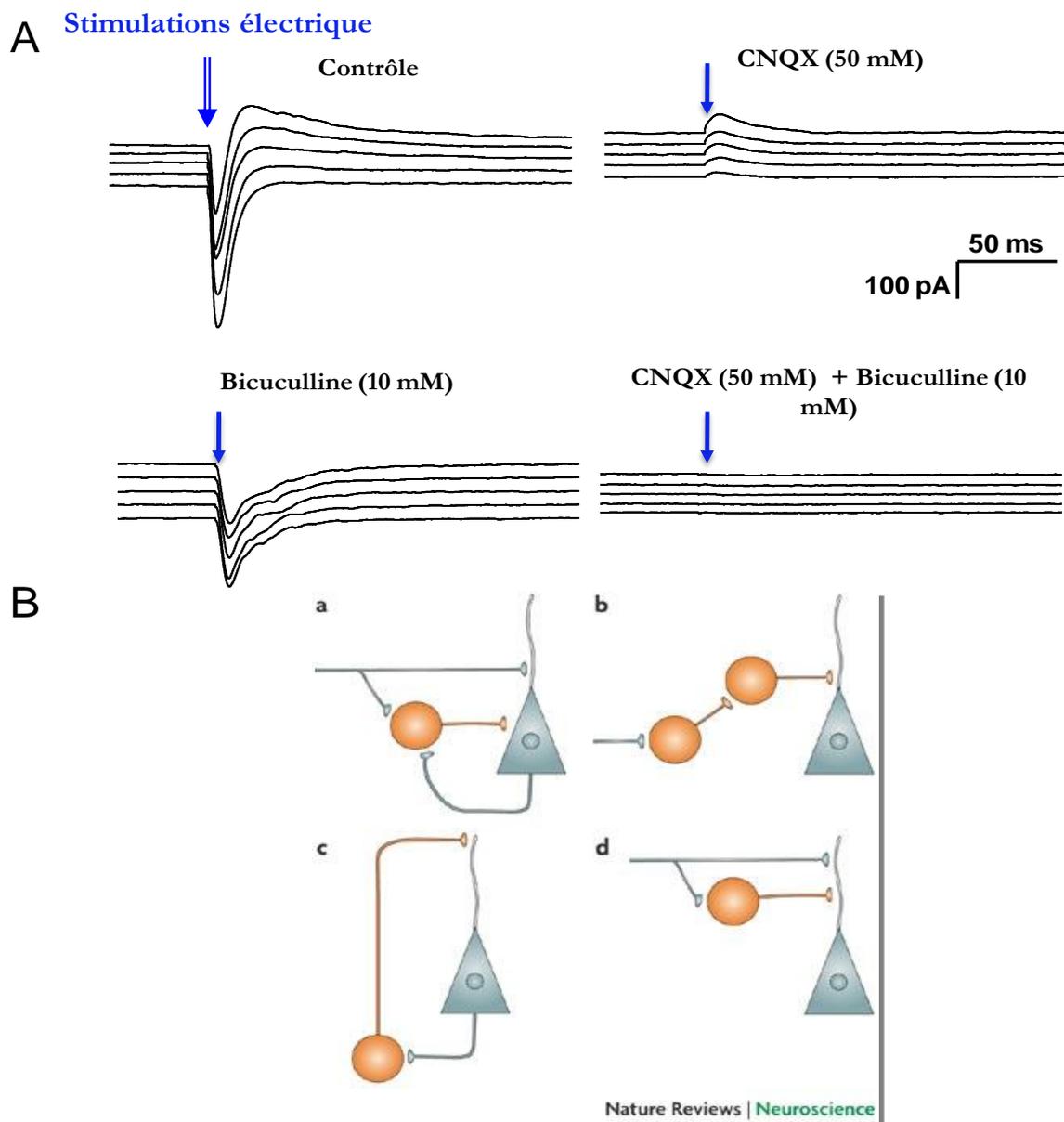


Figure 13: Les entrées inhibitrices sont di-synaptiques

A:- Après blocage des conductances excitatrices (CNQX) seulement 11% du courants inhibiteurs persiste.

B- L'inhibition est di-synaptiques , le cas D schématise cette inhibition.

(Kullmann et Lamsa , 2007)

Le Roux N, Amar M, Baux G, Fossier P (2006).

Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. .

Eur J Neurosci. 24 : 3507-3518.

4. Modulation de la balance E/I

Nos résultats ont clairement mis en évidence que La balance E/I est stable quelles que soient les entrées corticales recrutées. Le contrôle de la balance E/I serait donc capital pour maintenir les réseaux corticaux dans un état d'activité fonctionnel (Liu, 2004 ; Haider et al., 2006) afin d'empêcher la saturation du système et les pathologies qui découlent d'une hypo ou d'une hyperexcitabilité (Turrigiano, 1999). Les réseaux neuronaux sont donc capables d'ajuster la « force » de leurs connexions synaptiques (plasticité homéostatique) pour assurer le contrôle de leur niveau d'excitabilité. Ainsi, des changements trop « drastiques » de l'efficacité des entrées excitatrices ou inhibitrices sur un neurone seraient compensés par des changements réciproques d'efficacité de l'autre composante.

Deux « acteurs » pourraient être les principaux responsables des modifications de la « force » des connexions synaptiques : la plasticité synaptique (LTP et LTD) et les systèmes neuromodulateurs.

4.1. Plasticité synaptique dans le cortex et balance E/I

L'application en couches 2/3, 4 ou 6 d'un protocole de stimulation à haute fréquence (HFS : 3 trains de 13 bouffées appliqués à une fréquence de 5 Hz, chaque bouffée contenant 4 impulsions de 100 Hz), identique à ceux utilisés pour induire la LTP au niveau d'une synapse située dans l'hippocampe ou le cortex, entraîne une augmentation parallèle des entrées excitatrices et inhibitrices. Cette augmentation traduit des phénomènes de potentialisation synaptique tout en maintenant la balance E/I à un niveau de 20/80 % (Le Roux et al., 2006). Ces expériences mettent en évidence une forme de potentialisation homéostatique des afférences excitatrices et inhibitrices reçues par un neurone pyramidal.

L'application d'un protocole de stimulation à basse fréquence (LFS : 100 stimulations à une fréquence de 1 Hz) en couche 4 (identique à celui utilisé pour induire la LTD synaptique) provoque une dépression parallèle de l'excitation et de l'inhibition qui se traduit également par le maintien de la balance E/I (Le Roux et al., 2006). Dans ces conditions, en plus d'une diminution réciproque du niveau d'excitation et d'inhibition, une diminution de l'inhibition shuntante est observée ce qui aboutit à un rapport E/I inchangé. Ces expériences mettent en évidence un phénomène de dépression homéostatique des afférences excitatrices et inhibitrices sur les neurones pyramidaux.

Toutefois, l'application d'un protocole de stimulations répétitives à basse fréquence en couche 2/3 ou 6 induit une dépression de l'excitation sans modification significative de la composante inhibitrice et de l'inhibition shuntante. Par conséquent, dans ces conditions la balance E/I est diminuée, le contrôle homéostatique n'a pas lieu.

Au cours de ces protocoles de stimulation (LFS et HFS) les réseaux neuronaux intègrent ces nouvelles informations par des changements d'efficacité de certaines synapses, comme cela est classiquement admis, et, probablement aussi, par des changements locaux de l'organisation de certains microcircuits neuronaux. Ces modifications se traduisent effectivement par des modifications à long terme des entrées excitatrices et inhibitrices sur le neurone pyramidal enregistré. Il est cependant remarquable que la balance E/I reste stable autour d'une valeur de 20/80 % (sauf dans le cas des stimulations de type LFS couches 2/3 et 6) que l'on peut donc définir comme « set-point ». Cette valeur, déterminée au niveau somatique, définit le niveau d'activité du neurone pyramidal et on comprend dès lors que toute augmentation temporaire des entrées excitatrices ou inhibitrices, en modifiant transitoirement la balance, pourra se traduire par une décharge de PA adaptée au stimulus.

Les protocoles de stimulation que nous avons appliqués (HFS ou LFS) mettent en place une « potentialisation homéostatique » ou une « dépression homéostatique » de l'excitation et de l'inhibition, ce qui permet aux neurones pyramidaux de conserver une balance E/I inchangée et donc un niveau d'activité stable qui lui évite de basculer dans des épisodes d'hyper- ou d'hypoactivité pendant des phases d'apprentissage ou de mémorisation.

Ces processus de plasticité homéostatique sont dépendants de l'activation des récepteurs NMDA (Le Roux et al., 2007). Nos résultats mettent en évidence une nouvelle forme de plasticité homéostatique qui contrairement au « synaptic scaling » (correspondant à une réorganisation de la connectivité synaptique), est immédiate et ne nécessite pas la dérégulation prolongée de l'activité neuronale pour s'exprimer. Il apparaît que cette forme de plasticité homéostatique des réseaux neuronaux répond bien aux critères définis par Davis (2006) :

– Un système homéostatique possède un niveau d'activité contrôle (ou « set point ») qui définit une valeur cible pour laquelle le système est dit « fonctionnel », c'est-à-dire qui permet d'assurer l'émission de réponses adaptées à des stimuli.

– Un système homéostatique doit être capable de détecter des perturbations normales de son activité et, en réponse à ces perturbations, doit pouvoir « corriger » cette erreur en activant des mécanismes régulateurs.

Nous avons défini un « set-point » et des mécanismes de rétro-contrôles, puisque les modifications d'efficacité synaptique se traduisent de manière coordonnée sur les microcircuits excitateurs et inhibiteurs. Il reste à définir, au niveau cortical, la nature exacte de ces boucles de rétro-contrôle qui se mettent en place entre les neurones pyramidaux de la couche 5 et les microcircuits en amont.

4.1.1. Importance des interneurons GABAergiques dans le contrôle de la balance

Au niveau cortical, les cellules glutamatergiques représentent 80 % de la population neuronale alors que les neurones GABAergiques ne constituent que 20 % de la population. Malgré cette faible proportion, nos résultats montrent que l'inhibition représente 80 % de la réponse enregistrée au niveau d'un neurone pyramidal de couche 5 suite à une stimulation électrique des couches 2/3, 4 ou 6, ce qui souligne l'importance du système GABAergique dans la régulation de l'activité des réseaux neuronaux.

La population des interneurons GABAergiques est très hétérogène. De nombreux types d'interneurones sont organisés en réseaux spécifiques avec des propriétés morphologiques, biochimiques ou des fréquences d'activation différentes (Markram et al., 2004 ; Hasenstaub et al., 2005). Les interneurons innervent leurs cellules cibles de manière spécifique, au niveau de domaines membranaires spécialisés comme le segment initial de l'axone, le soma, les dendrites distales ou proximales, ce qui leur confèrent des propriétés fonctionnelles différentes dans l'intégration des signaux et le contrôle de l'excitabilité des neurones pyramidaux (Somogyi et al., 1998 ; Gupta et al., 2000 ; Markram et al., 2004). Ainsi, certains interneurons (les cellules en double bouquet, les cellules bipolaires et les cellules neurogliales dont le soma est situé en couche 2/3) modifient l'intégration dendritique des signaux au niveau de la partie proximale de la dendrite apicale en renforçant un type d'inhibition particulier, l'inhibition shuntante (Xiang et al., 2002).

La plasticité homéostatique étant basée sur une modification coordonnée de l'efficacité des connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices, il était fondamental d'étudier les mécanismes cellulaires permettant de « déchiffrer » l'activité inhibitrice sans toucher aux interactions fonctionnelles entre microcircuits excitateurs et microcircuits.

Nous avons montré que la plasticité homéostatique induite par des protocoles HFS ou LFS dépend fortement de l'activation des récepteurs GABA_A et qu'elle résulte des interactions entre circuits neuronaux excitateurs et inhibiteurs ainsi que d'une régulation des processus d'intégration dendritique du neurone pyramidal par l'inhibition shuntante (Le Roux et al., 2008). Nos observations vont à l'appui de l'hypothèse que, quel que soit le sens de la dérégulation, un dysfonctionnement du système GABAergique est à l'origine d'une augmentation de l'excitabilité neuronale de type épileptique (Mody, 1998).

Ainsi nous avons montré que la sur-activation ou le blocage de la majorité des récepteurs GABA_A corticaux provoquent, tous les deux, une augmentation significative de la balance E/I. Néanmoins, une analyse plus fine des effets du blocage et de la sur-activation des récepteurs GABA_A sur le contrôle de la balance E/I des neurones pyramidaux de couche 5 permet de montrer que l'on n'augmente pas la balance E/I de la même manière :

- Le blocage des récepteurs GABA_A entraîne des effets opposés sur l'excitation et l'inhibition, à savoir une augmentation de l'excitation et une diminution de l'inhibition.

- La sur-activation des récepteurs GABA_A entraîne par contre des effets allant dans le même sens sur les deux composantes : une diminution significative de l'excitation et une diminution plus importante de l'inhibition.

On peut ainsi supposer que dans le cas du blocage des récepteurs GABA_A, le contrôle homéostatique de la balance E/I est inopérant alors que, dans le cas d'une sur-activation, le contrôle est toujours présent (effets allant dans le même sens sur E et I) mais dépassé (plus grande diminution de l'inhibition que de l'excitation).

Dans les deux cas, nous observons une diminution de l'efficacité des connexions synaptiques des entrées inhibitrices sans modifier celle des entrées excitatrices *via* des modifications des interactions récurrentes. Ainsi, les réseaux corticaux ne sont plus dans un ordre fonctionnel.

L'application d'un protocole de stimulation à haute fréquence en présence d'un bloqueur ou d'un agoniste des récepteurs GABA_A empêche l'induction d'une potentialisation de l'excitation et de l'inhibition et prévient donc l'induction de la potentialisation homéostatique.

- L'application d'un protocole à haute fréquence en présence d'un agoniste des récepteurs GABA_A entraînent une dépression de l'excitation et de l'inhibition. La dépression parallèle de l'excitation et de l'inhibition permet de réduire les modifications de la balance E/I. Par conséquent, la sur-activation du système GABA_A cortical n'empêcherait pas l'induction d'un contrôle homéostatique mais le rendrait inefficace.

- L'application d'un protocole de stimulation à haute fréquence en présence d'un bloqueur des récepteurs GABA_A provoque une dépression de l'inhibition sans changement de la composante excitatrice. Dans ce cas de figure, l'induction d'un contrôle homéostatique est impossible.

Ces résultats mettent clairement en évidence l'importance du système inhibiteur GABAergique dans le fonctionnement cortical, et confirment l'importance des récepteurs GABA dans l'induction de la potentialisation homéostatique.

Le Roux N, Amar M, Moreaux A and Fossier P (2008).

Involvement of GABAA receptors in the homeostatic control of the excitation / inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons.

European Journal of Neuroscience 20(2) : 143-160.

4.1.2. Rôle des différentes sous unités des récepteurs NMDA dans la plasticité homéostatique

Les récepteurs NMDA sont des complexes hétéromériques dont trois sous-unités ont été décrites : NR1, NR2 et NR3. Chaque sous-unité possède différentes isoformes générées par épissage alternatif : huit isoformes pour la sous-unité NR1, quatre pour la sous-unité NR2 (A-D) (Forrest et al., 1994) et deux pour la sous-unité NR3 (A et B) (Matsuda et al., 2002). La plupart des récepteurs NMDA sont constitués de deux sous-unités NR1 et de deux sous-unités NR2. La sous-unité NR2 est la sous-unité sur laquelle se fixe le glutamate et qui apparaît comme la sous-unité fonctionnelle déterminant la perméabilité du canal vis-à-vis des ions Ca^{2+} (Furukawa 2005; Chen et Wyllie, 2006). Le type de la sous-unité NR2 caractérise les propriétés biophysiques et pharmacologiques des récepteurs NMDA (Cull-Candy et al., 2001) et, notamment, leur sensibilité aux ions Zn^{2+} , aux protons et aux polyamines, ainsi que leurs interactions avec les molécules de signalisation (Sheng et Kim, 2002; Cull-Candy et Leszkiewicz, 2004).

Bien que la sous-unité NR1 soit nécessaire dans l'orientation de la plasticité synaptique (LTP ou LTD) par son importance à fixer les co-agonistes du glutamate (D-sérine et/ou glycine) (Krasteniakov et al., 2005), la sous-unité NR2 y joue un rôle majeur. Différentes études soutiennent l'idée qu'il existe un rôle différentiel des sous-unités NR2A et NR2B dans l'induction des processus de LTP ou de LTD (Tang et al., 1999; Liu et al., 2004b). La sous-unité NR2A a été impliquée dans l'induction de la LTP alors que la sous-unité NR2B serait impliquée dans l'induction de la LTD (Liu et al., 2004b ; Massey et al., 2004). Cependant, d'autres études ont montré que la sous-unité NR2B est nécessaire à l'induction de la LTP (Tang et al., 1999; Zhao et al., 2005) et certaines autres remettent en cause le rôle différentiel de NR2A et NR2B (Berberich et al., 2005).

Au niveau du cortex visuel du rat, la sous-unité NR2B est exprimée dès la naissance et reste la sous-unité NR2 la plus exprimée au cours des trois semaines post-natales pour décroître ensuite (Kew et al., 1998; Babb et al., 2005). En revanche, la sous-unité NR2A est faiblement exprimée à la naissance et son niveau d'expression augmente progressivement au cours du développement (Kew et al., 1998; Yoshimura et al., 2003; Liu et al., 2004a).

Dans le travail que nous avons réalisé (Le Roux et al., 2007), nous avons étudié l'implication des récepteurs NMDA dans la plasticité homéostatique et déterminé dans quel mesure les différents sous types de récepteurs NMDA au cours du développement la soutenaient. Ainsi, nous avons examiné si les récepteurs NR1/NR2B, qui sont à l'origine de l'induction de la LTP au cours du pic de la période critique, ne sont pas à l'origine de l'induction de la LTD en fin de période critique et, inversement, si les récepteurs NR1/NR2A capables d'induire de la LTP en fin de période critique ne sont pas à l'origine de l'induction de la LTD au cours du pic de la période critique.

Le blocage partiel des récepteurs NMDA du réseau neuronal cortical empêche la potentialisation des entrées excitatrices et inhibitrices par des stimulations HFS appliquées en couche 4.

Les enregistrements de neurones pyramidaux de couche 5 de rats âgés de 18 à 23 jours montrent que les antagonistes spécifiques des récepteurs NR1/NR2B empêche l'induction de la potentialisation induite par des protocoles de type HFS alors que les antagonistes des récepteurs NR1\NR2A réduisent plutôt cette potentialisation.

Les données obtenues, à partir de rats âgés de 29 à 32 jours, mettent en évidence que l'activation spécifique des récepteurs NR1\NR2A assure la potentialisation des entrées excitatrices et des entrées inhibitrices.

Ces résultats mettent en évidence le rôle central des récepteurs NMDA dans l'expression de la plasticité homéostatique des réseaux neuronaux corticaux et montrent la substitution fonctionnelle en sous unités des récepteurs NMDA pendant la période critique (P21-P36).

Entre P18 et P23, l'activité majeure des récepteurs NMDA est principalement due à l'activation de l'isoforme NR1\NR2B alors que pour la période entre P29 et P32, elle est la conséquence essentiellement de l'activation de l'isoforme NR1\NR2A.

Cette substitution fonctionnelle explique ainsi la contribution des deux compositions hétéromériques différentes du récepteur NMDA dans les processus de plasticité synaptique.

Les conséquences des protocoles HFS sont liées à l'activation des récepteurs NMDA synaptiques, pourtant, nos résultats indiquent que le contrôle homéostatique de la balance E/I est indépendant de l'activation des récepteurs NMDA, mais est dû aux interactions récurrentes spécialisées entre réseaux excitateurs et inhibiteurs, soulignant un contrôle extrêmement rigoureux de la principale voie de sortie du cortex.

Le Roux N, Amar M, Moreau A, Fossier P (2007).

Involvement of NR2A- or NR2B-containing N-methyl-d-aspartate receptors in the potentiation of cortical layer 5 pyramidal neurone inputs depends on the developmental stage.

Eur J Neurosci. 26 : 289-301.

4.2. Modulation de l'intégration synaptique par les neurotransmetteurs.

Au niveau cellulaire, la majorité des neuromodulateurs agissent *via* des récepteurs couplés aux protéines G, récepteurs qui ne sont pas directement associés à un canal ionique. La neuromodulation ne change pas la nature de la connexion entre deux neurones, mais modifie son intensité et lui donne une « coloration » différente. En effet, L'activation de ces récepteurs ne produit pas directement des PPSE ou des PPSI mais module l'efficacité des PPSE ou des PPSI générés par d'autres synapses. Cette modulation se fait par le biais de seconds messagers comme l'AMPc, qui diffuse librement dans le cytosol. Ce second messenger agit à son tour sur des protéines kinases (PK) - enzymes de phosphorylation - qui modifient l'activité des phosphoprotéines cellulaires. En particulier, une des protéines phosphorylées par l'élévation des taux d'AMPc est un type particulier de canal potassique (K) de la membrane dendritique dont La phosphorylation entraîne sa fermeture, avec pour conséquence une diminution de la conductance potassique se traduisant par l'augmentation de la résistance de la membrane dendritique. Cette dernière conduit à une diminution du shunt, favorise l'action des synapses excitatrices distales et augmente d'autant la probabilité de voir la génération d'un potentiel d'action au niveau du segment initial. Le neurone postsynaptique devient ainsi plus excitable.

L'activation de diverses autres protéines G aboutissent à une élévation transitoire du Ca^{2+} intracellulaire. Ainsi, la protéine G (Gq par exemple) stimule la phospholipase C (PKC) une enzyme membranaire du type de l'adényl cyclase. La PLC agit sur un phospholipide membranaire (le PIP2 : phosphatidylinositol-4,5-diphosphate) en le scindant pour former deux molécules qui jouent un rôle de seconds messagers : le diacylglycerol (DAG) et l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3). Le DAG, soluble dans les lipides, agit au voisinage de la membrane où il active une enzyme particulière la protéine kinase C (PKC). Simultanément, l'IP3, soluble dans l'eau, diffuse plus loin dans le cytosol et se fixe sur des récepteurs spécifiques situés à la surface du réticulum endoplasmique et sur d'autres organites cellulaires. Ces récepteurs représentent des canaux calciques sensibles à l'IP3. Leur activation a pour effet de provoquer une sortie de Ca^{2+} . Cette augmentation de Ca^{2+} a pour conséquence l'activation de différentes enzymes et protéines dont la calmoduline protéine kinase (renforcement du nombre de récepteurs AMPA membranaires), les protéines phosphatases ainsi que l'ouverture ou fermeture de canaux ioniques.

Mais, les neurotransmetteurs peuvent aussi entraîner des changements fonctionnels inverses sur l'excitabilité cellulaire. Ils offrent donc un nombre presque illimité de possibilités de traitement de l'information par le neurone postsynaptique et peuvent générer des modifications durables du métabolisme cellulaire. Ainsi, leur implication dans la régulation de la balance E/I n'est pas négligeable.

La balance E/I apparaissant stable, l'idée était de voir dans quelle mesure des neurotransmetteurs présents et libérés dans le SNC pouvaient la moduler.

Dans ce contexte, la problématique de notre équipe a été de déterminer la balance E/I suite a des perturbations de deux systèmes neuromodulateurs : le système cholinergique et le système sérotoninergique.

4.2.1. Modulation de la balance E/I par le système cholinergique

Il existe dans le cerveau deux systèmes cholinergiques modulateurs diffus majeurs, dont l'un d'eux représente le complexe du cerveau antérieur basal. Le terme de « complexe » est utilisé car les neurones cholinergiques sont disséminés dans plusieurs noyaux au cœur du télencéphale. Les plus connus sont les noyaux médians du septum qui envoient des fibres cholinergiques vers l'hippocampe et le noyau basal de Meynert (NBM) qui est à l'origine de la plus grande partie de l'innervation cholinergique corticale (figure 14). Le second système cholinergique diffus est le complexe cholinergique *pontomésencéphalotegmental*. Ce système influence principalement le thalamus dorsal où, avec les systèmes noradrénergique et sérotoninergique, il régule l'excitabilité des relais sensoriels spécifiques.

La libération corticale d'ACh peut être régulée à deux niveaux, soit par un système de modulation des neurones cholinergiques au niveau du NBM, soit par activation de récepteurs présynaptiques situés au niveau des terminaisons cholinergiques dans le cortex.

Au niveau du NBM, les neurones cholinergiques sont contrôlés par des interneurons GABAergiques (Moore et al., 1995) et par des terminaisons glutamatergiques (Neigh-McCandless et al., 2002). Cependant des projections glutamatergiques peuvent également activer des neurones GABAergiques du NBM qui projettent vers le cortex afin de libérer du GABA au niveau cortical. Si ce GABA diffuse extrasynaptiquement en quantité suffisante, il peut alors activer les récepteurs GABA_A situés sur les terminaisons cholinergiques du cortex et inhiber ainsi la libération d'ACh (Materi et Semba, 2001).

D'autres neurotransmetteurs interviennent dans la régulation de la libération d'ACh corticale, la noradrénaline qui exerce une inhibition tonique sur la libération d'ACh dans le cortex frontal (Tellez et al., 1997) ou bien la sérotonine qui, selon le sous-type de récepteur sérotoninergique activé, module l'activité des neurones cholinergiques du NBM ainsi que la libération d'ACh au niveau des terminaisons cholinergiques situées dans le cortex frontal (Hirano et al., 1995).

L'innervation cholinergique est la plus abondante de tous les systèmes neuromodulateurs du cortex visuel. On retrouve des fibres cholinergiques dans toutes les aires et couches corticales (Mesulam et al., 1992) avec une densité de fibres cholinergiques qui diffère selon les aires et selon les couches (Lysowaski et al., 1989) mais aucune organisation topographique précise de ces fibres ne ressort. Les entrées cholinergiques arrivent principalement *via* la couche 1 où Mechawar et collaborateurs (2000) observent une forte densité laminaire d'axones et de varicosités cholinergiques et en couche 6 d'où elles remontent principalement en couches 5 et 1. L'organisation des fibres ne permet pas de conclure quant à une activation sélective des réseaux corticaux par l'ACh mais permet plutôt de penser à une action modulatrice plus globale de l'ACh sur toutes les fonctions corticales (Mechawar et al., 2000).

Comme la sérotonine, l'ACh libérée des fibres cholinergiques est considérée comme une molécule diffusible capable d'agir à distance sur des synapses non-cholinergiques (Descarries et al., 1997 ; Wonnacott et al., 2006).

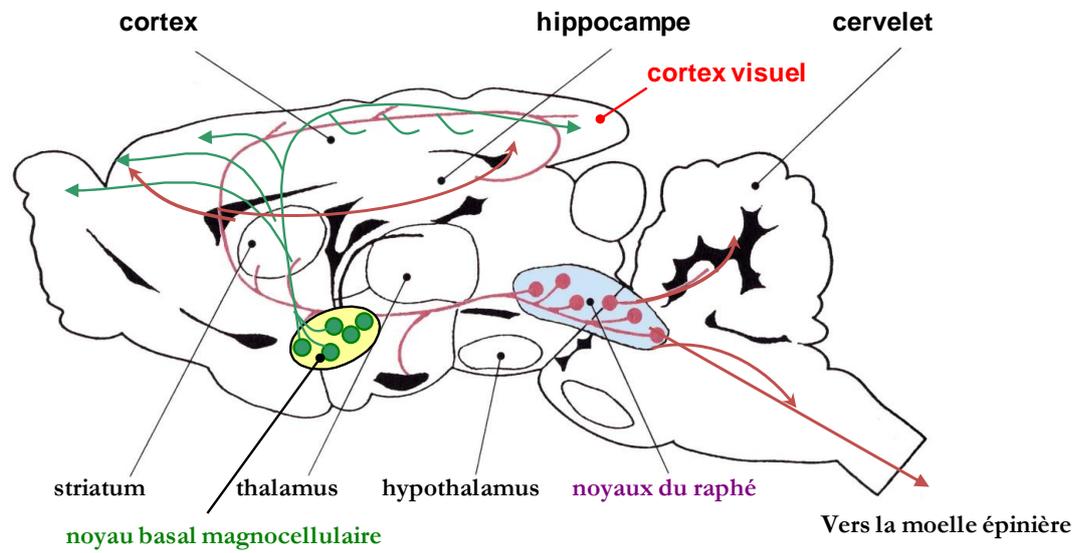


Figure 14: Projections cholinergiques et sérotoninergiques. chez le rat

Projections des fibres cholinergiques (vert) des noyaux magnocellulaires et des fibres sérotoninergiques (violet) des noyaux du raphé.

La modulation cholinergique se fait par l'activation de deux familles de récepteurs cholinergiques : récepteurs ionotropiques sensibles à la nicotine (récepteurs nicotiniques) et par des récepteurs métabotropiques sensibles à la muscarine (récepteurs muscariniques). L'activation de ces deux types de récepteurs ainsi que leur localisation pré- ou postsynaptique peut moduler la libération du glutamate et celle du GABA. Ainsi, les réponses, en particulier sensorielles, sont soit potentialisées soit déprimées suivant que l'effet facilitateur (nicotinique et/ou muscarinique) ou l'effet inhibiteur (muscarinique) domine.

Kimura (2000) propose une explication fonctionnelle de ces différentes actions de l'ACh, en considérant les entrées synaptiques activées et impliquées dans la réponse synaptique. En effet, les études électrophysiologiques réalisées dans le cortex piriforme (Patil et Hasselmo, 1999) et dans des tranches de cortex somatosensoriel (Gil et al., 1997) ou de cortex visuel (Kimura et al., 1999), montrent que l'excitation et l'inhibition sont diminuées par l'ACh lorsqu'elles sont générées par l'activation des fibres intracorticales. En revanche, l'excitation due à l'activation d'afférences extracorticales (*i.e.* activation de la connectivité afférente) est insensible (Hasselmo et Bower, 1992) voire même facilitée par l'ACh dans le cas des afférences thalamiques (Gil et al., 1997). Dans cette étude, Gil et al., considèrent que l'inhibition de la propagation intracorticale est due à une activation de récepteurs muscariniques présynaptiques ce que confirment Kimura et al., (1999) et Hsieh et al. (2000) dans le cortex auditif de rat. Kimura (2000) a donc émit l'hypothèse selon laquelle l'ACh permettrait de faire passer le réseau d'une influence intracorticale prédominante à une influence extracorticale prédominante.

A l'échelle des réseaux corticaux, l'ACh module les microcircuits excitateurs et inhibiteurs (Woody et Gruen 1987). Cependant, les études pharmacologiques obtenues après application d'agonistes cholinergiques ont été menées en bloquant soit les conductances excitatrices soit les conductances inhibitrices. Dans ce type de protocole, la nicotine provoque aussi bien une augmentation de la libération de glutamate (Vidal et Changeux 1993; Gioanni et al., 1999; Wonnacott et al., 2006) qu'une augmentation de la libération de GABA (Porter et al. 1999; Alkondon et Albuquerque, 2004) *via* l'activation de récepteurs présynaptiques présents dans de nombreuses structures, le cortex, l'hippocampe et le corps strié ou, par l'activation de récepteurs postsynaptiques de neurones corticaux (Xiang et al., 1998; Porter et al., 1999; Christophe et al., 2002). Des études récentes mettent également en évidence une diminution de l'excitabilité du neurone pyramidal de couche 5 par l'ACh *via* l'activation d'une conductance potassique (Gulledge et al., 2005, 2007). Les interneurons présentent également une diversité de réponses à l'application d'agonistes cholinergiques. Ainsi, les interneurons de types « *fast spiking* », ne répondent pas à une application locale d'ACh; la nicotine induit chez des interneurons de types « non-fast-spiking », une dépolarisation membranaire (en particulier s'ils sont situés dans la couche 2/3), ou une hyperpolarisation membranaire ou une dépolarisation suivie d'une hyperpolarisation membranaire ou aucun effet (Gulledge et al., 2005, 2007). Ces résultats mettent en évidence des différences fonctionnelles entre les types d'interneurones.

A ce jour, deux groupes ont examiné les perturbations engendrées par le blocage de l'ACh endogène. Le groupe de Metherate a montré que dans le cortex auditif, la libération spontanée (de type tonique) de l'ACh (en interférant avec l'acétylcholinesterase) diminue les potentiels synaptiques médiés par le glutamate et par le GABA (Metherate et Ashe, 1995). Le groupe d'Aramakis a observé des interactions complexes (les EPSPs de type « fast » seraient facilités par l'activation des récepteurs muscariniques et leur amplitude serait liée au système GABAergique) difficiles à interpréter car les effets synaptiques enregistrés proviennent seulement de mesures obtenues en *current clamp* (Aramakis et al., (1997).

Dans ce contexte, il nous a semblé important de tenter de clarifier le rôle modulateur que l'Acétylcholine endogène pouvait exercer sur la balance entre entrées excitatrices et inhibitrices des neurones pyramidaux élaborant les signaux de sortie du cortex visuel.

4.2.1.1. Implication des récepteurs nicotiques dans la modulation de la balance E/I des réseaux neuronaux

Nous avons mesuré, par des dosages en chemiluminescence, que des stimulations électriques à 0.06 Hz ou de type thêta burst (utilisées pour mimer les « patterns » physiologiques de l'activité des afférences) en couche 1 produisent une libération significative ACh, et nous avons enregistré, de manière concomitante, par électrophysiologie, que cette libération d'ACh induit modulation de la réponse composite enregistrée dans le neurone pyramidal de couche 5.

Ces résultats mettent ainsi en évidence une action indirecte de l'ACh sur les microcircuits excitateurs ou inhibiteurs. Cependant, nous ne pouvons exclure que la libération basale d'ACh exerce un effet modulateur sur le réseau cortical. Cet effet semble peu important dans nos conditions expérimentales où la tranche est continuellement perfusée.

Nous avons établi, *via* l'utilisation d'antagonistes spécifiques des différents récepteurs nicotiques neuronaux que l'activation des récepteurs nicotiques de sous-type $\alpha_n\beta_4$, sous type de récepteurs le plus fréquemment trouvé dans le cortex, renforce l'activité des microcircuits excitateurs. La valeur de la balance E/I passe à 38/62. Ces résultats montrent que les récepteurs de type $\alpha_n\beta_4$ et plus vraisemblablement $\alpha_3\beta_4$ sont localisés sur des neurones glutamatergiques (situés « en amont » du neurone pyramidal) au niveau de leurs terminaisons pré-synaptiques. Leur activation peut alors renforcer la libération de glutamate ; l'excitabilité du neurone pyramidal augmente.

Le récepteur nicotique de sous-type α_7 ne semble pas impliqué dans les effets modulateurs que l'ACh endogène exerce sur la balance E/I. Ces données peuvent être liées au fait que, ces récepteurs sont très faiblement représentés, leur nombre diminuant avec l'âge de la préparation (Ici P20-P25, Broide, 1996).

L'application d'antagoniste spécifique des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ (Gioanni et al., 1999), provoque une augmentation de la balance E/I qui passe alors à 25/75. L'activation des récepteurs de sous-type $\alpha_4\beta_2$ provoque donc une augmentation de l'activité des microcircuits inhibiteurs du fait de la localisation préférentielle de ces récepteurs sur les terminaisons pré- et somatique des interneurons des couches superficielles projetant sur les neurones pyramidaux de couche 5.

L'action de l'ACh endogène sur les récepteurs nicotiques augmente à la fois la libération de glutamate et celle de GABA. Cependant, le rôle fonctionnel des récepteurs $\alpha_n\beta_4$ semble minoritaire par rapport au rôle fonctionnel des récepteurs $\alpha_4\beta_2$. Ainsi, lorsque l'ACh est libérée dans le réseau activé par des stimulations de la couche 1, son action sur les récepteurs nicotiques favorise l'inhibition ce qui tend à diminuer l'excitabilité du neurone pyramidal enregistré (figure 15).

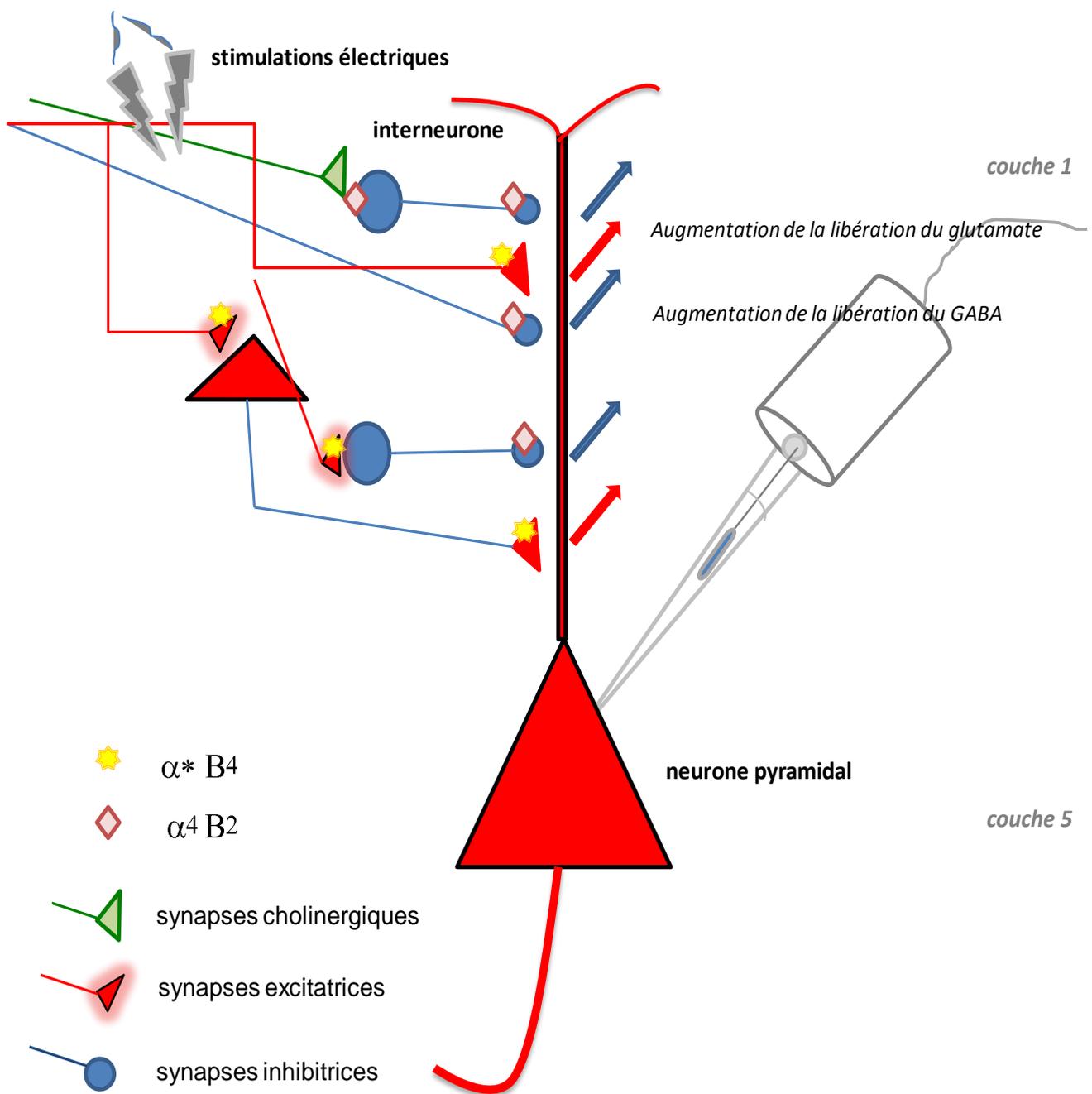


Figure 15: Localisation des récepteurs nicotiniques sur une représentation schématique du réseau neuronal.

E. Lucas-Meunier*, C. Monier¶, M. Amar*, G. Baux*, Y. Frégnac¶ and P. Fossier* (2009).

Involvement of nicotinic and muscarinic receptors in the endogenous cholinergic modulation of the balance between excitation and inhibition in the young rat visual cortex.

Cerebral Cortex.

4.2.1.2. Implication des récepteurs muscariniques dans la modulation de la balance E/I des réseaux neuronaux

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs métabotropiques issus de cinq gènes à l'origine de cinq types de récepteurs notés M_1 à M_5 (pour revue Hulme et al., 1990). Actuellement, on distingue deux grandes familles de récepteurs selon la classification de Hammer et al., (1980) : la famille des récepteurs de type-M1 (« type-M1 »), regroupant les sous-types M_1 , M_3 et M_5 et la famille des récepteurs de type-M2 (« type-M2 ») regroupant les sous-types M_2 et M_4 . L'activation des récepteurs « type-M1 » stimule, *via* une protéine G insensible à la toxine pertussique ($G_{q/11}$), la voie des phosphoinositols produisant du diacylglycérol et de l'inositol-triphosphate qui agissent, *via* l'activation de la pkC sur des canaux potassiques impliqués dans le maintien du potentiel de repos augmentant ainsi l'excitabilité neuronale. L'activation des récepteurs « type-M2 » inhibe l'adénylate cyclase, *via* une protéine G sensible à la toxine pertussique (G_i), ce qui entraîne finalement une inhibition des canaux Ca^{2+} dépendants du potentiel. Cependant, cette dichotomie n'est pas absolue et il existe des passerelles entre les différentes voies de transduction (figure 16) (Caulfield et Birsdall, 1998; Nathanson, 2000).

La localisation des récepteurs muscariniques est fonction des aires et des couches corticales mais elle reste mal connue. Une étude préliminaire (Levey et al., 1991) montre que le sous-type M_1 est présent dans toutes les couches corticales alors que les sous-types M_2 et M_4 sont moins abondants. Le sous-type M_2 serait plutôt présent sur les fibres et les terminaisons. Enfin, il semblerait que le sous-type M_5 soit préférentiellement localisé dans les couches superficielles du cortex (Reever et al., 1997).

Les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiques sont relativement co-localisés au niveau des neurones pyramidaux du néocortex de rat (Van der Zee et al., 1992), mais seulement 13 % des interneurons corticaux expriment les deux types de récepteurs simultanément (Zilles et al., 1989).

L'activation des récepteurs muscariniques (sous type M1) peut provoquer une dépolarisation des neurones (McCormick et Prince, 1986) par inhibition de plusieurs types de courants potassiques: 1) le courant rectifiant sortant I_m (m pour muscarinique), sensible au potentiel et insensible aux ions Ca^{2+} , 2) le courant I_{AHP} (pour « AfterHyperPolarisation ») dépendant du potentiel et des ions Ca^{2+} et qui est responsable de la post-hyperpolarisation lente consécutive à un potentiel d'action, 3) le courant de fuite (I_{leak}), indépendant du potentiel et des ions Ca^{2+} et 4) le courant potassique (I_K) sensible au potentiel. L'activation de ces récepteurs muscariniques permettra donc d'augmenter dans ce cas l'excitabilité des neurones. L'activation d'autres récepteurs muscariniques provoque l'inhibition des canaux Ca^{2+} (Gähwiler et Brown, 1987). La localisation des récepteurs « type-M₂ » est mal définie mais ces récepteurs sont engagés dans des boucles de rétrocontrôle négatif de la libération de neurotransmetteurs ou d'autres neuromodulateurs du fait de leur localisation présynaptique (Levey et al., 1991) et dans la régulation de la transmission synaptique en agissant indirectement sur les canaux Ca^{2+} (Van der Zee et Luiten, 1999).

La stimulation des fibres cholinergiques recrutées par la stimulation de la couche 2/3, ne permet pas d'induire un courant cholinergique enregistrable dans les neurones pyramidaux de la couche 5. Mais, nos expériences de RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) sur cellule unique montrent la présence d'ARNm codant pour des récepteurs muscariniques dans les neurones pyramidaux de la couche 5.

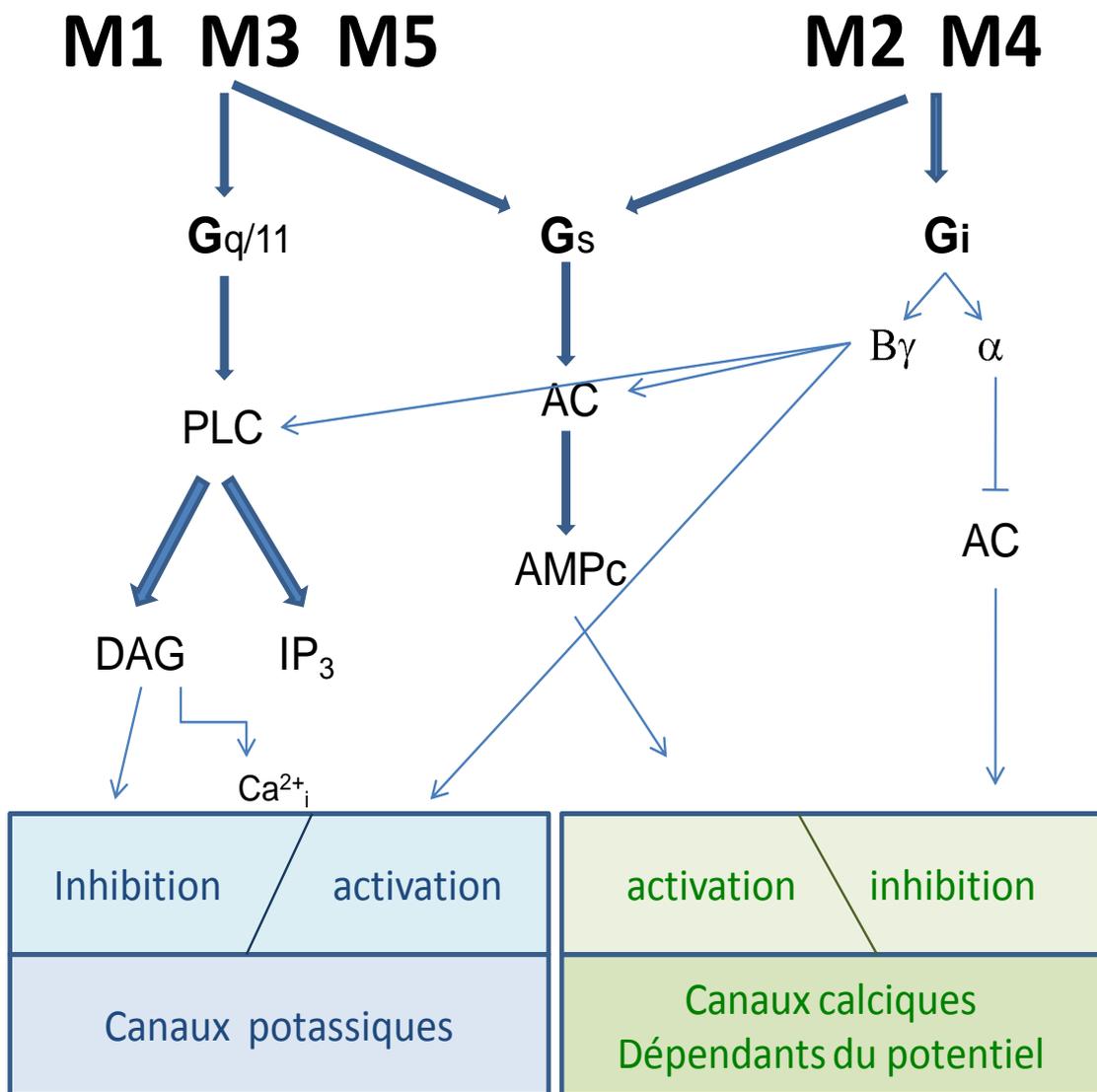


Figure 16: Voies de signalisation des récepteurs muscariniques

(Caulfield, 1993; Hulme et al., 1990)

Le blocage des récepteurs M1, entraîne une augmentation des entrées excitatrices sur le neurone pyramidal de couche 5 et donc une forte augmentation de la balance E/I.

Les récepteurs de type M2 (M2/M4) seraient eux localisés sur les terminaisons présynaptiques des neurones glutamatergiques et leur activation diminueraient la libération de glutamate. En présence d'antagoniste des récepteurs de type M2 (sous-types M2 et M4), nous avons observé une augmentation de la conductance excitatrice ainsi qu'une augmentation modérée de la conductance inhibitrice au niveau des neurones pyramidaux (figure 17).

Ces résultats montrent que les récepteurs muscariniques de type M2/M4 seraient principalement localisés sur des neurones glutamatergiques, leur activation permettant une diminution de la libération de glutamate.

Les récepteurs de type M3 (M3/M5) seraient eux localisés sur les interneurones GABAergiques de telle sorte que leur activation induirait une augmentation de la transmission GABAergique. Cependant, les interneurones des couches 2/3 ne contiennent que peu d'ARN codant pour le type M3, alors que l'ARN codant pour le type M5 est largement représenté.

On ne dispose pas d'antagoniste spécifique du type M5 et les anticorps anti-M5 ne permettent pas encore de faire des marquages fiables des récepteurs M5, néanmoins nos résultats indiquent qu'un rôle physiologique important puisse être attribué au type M5.

Enfin, l'activation des récepteurs muscariniques par l'ACh endogène, libérée suite à la stimulation électrique de la couche 1, va dans le sens d'une diminution de l'efficacité des entrées excitatrices et d'un renforcement des entrées inhibitrices sur les neurones pyramidaux de la couche 5 (comme c'était déjà le cas pour l'activation des récepteurs nicotiques).

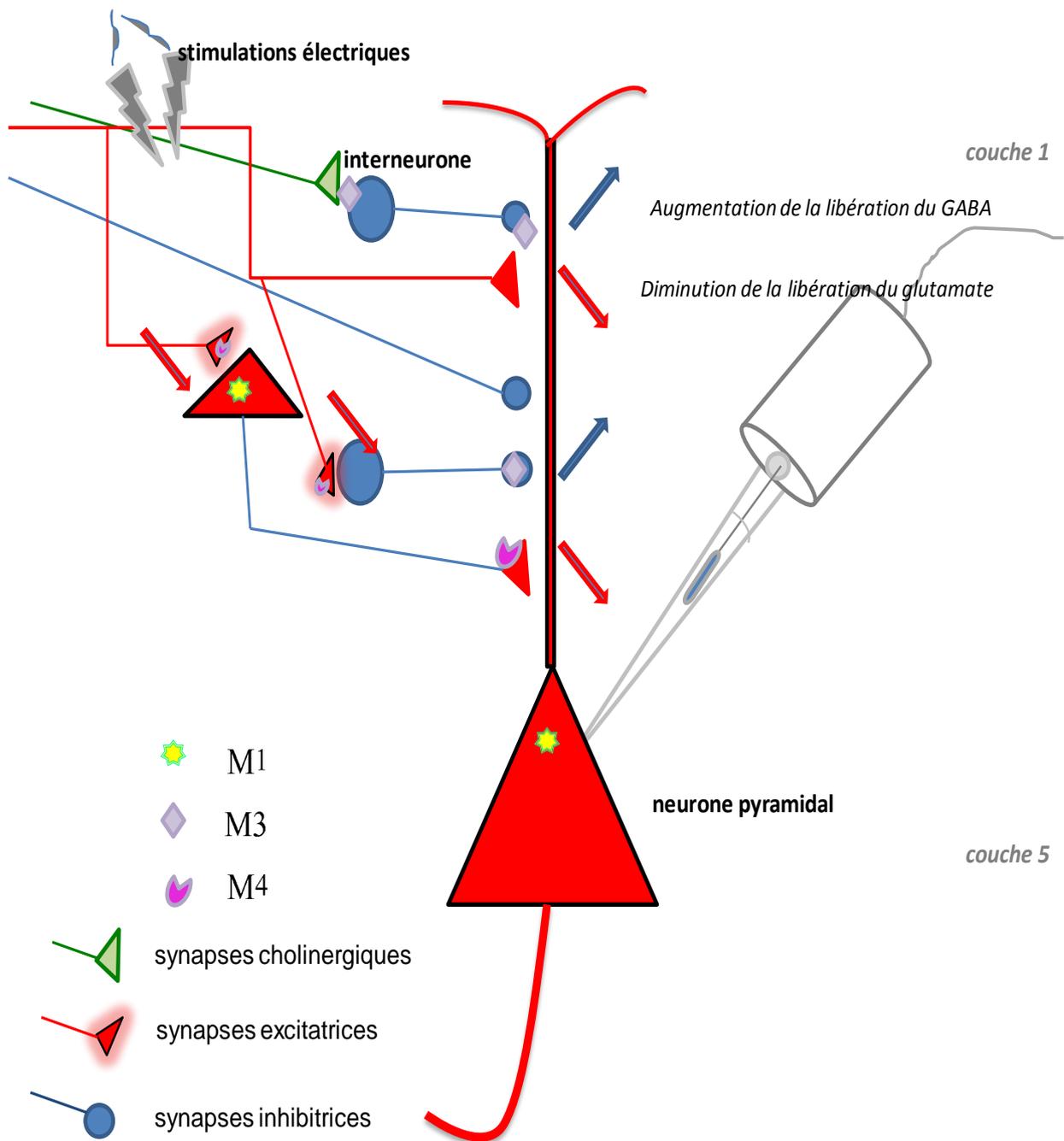


Figure 17: Localisation des récepteurs muscariniques sur une représentation schématique du réseau neuronal.

4.2.2. Modulation de la balance E/I par le système sérotoninergique

Le système sérotoninergique est composé de neuf noyaux chez l'homme (six chez le rat) répartis dans le plan rostro-caudal du raphé (tronc cérébral). L'activité « pacemaker » des neurones du raphé est à l'origine d'une libération tonique de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) et est finement contrôlée par de nombreuses fibres collatérales (Jacobs et Azmitia, 1992). Les projections axonales des neurones sérotoninergiques (environ 250 000 chez l'homme) sont extrêmement ramifiées. Elles innervent quasiment toutes les régions du système nerveux central (Dahlström et Fuxe, 1964) et, de façon plus ou moins homogène, les différentes couches des différentes aires corticales (figure 14)(Vu et Törk, 1992).

Au niveau cortical, deux types de projections permettent une libération diffuse de 5-HT : un système axonal fin, présentant de petites varicosités fusiformes (fibres D issues du raphé dorsal) et un système axonal épais, présentant de grandes varicosités sphériques (fibres M issues du raphé médian) à proximité du corps cellulaire et de la région proximale des dendrites des neurones cibles (Kosofsky et Molliver, 1987). Ces deux types de varicosités sont retrouvés sur les neurones pyramidaux (Papadopoulos et al., 1987) et sur les interneurons GABAergiques (DeFelipe et al., 1991), que ce soit au niveau dendritique (de Lima et al., 1988) ou somatique (Dahlström et Fuxe, 1964).

Parmi la grande diversité des récepteurs de la sérotonine (7 familles et 14 sous-types), seule une famille est de type ionotrope (5-HT₃) et est associée à une transmission synaptique rapide (ouverture d'une perméabilité cationique à dominante sodique). Toutes les autres familles sont de type métabotrope et couplées à diverses voies de signalisation intracellulaire : 5-HT₁ (couplé à G_{i/o}), 5-HT₂ (couplé à G_{q/11}), 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇ (couplés à G_{αs}) (figure 18; Hoyer et al., 2002). L'activation de ces récepteurs conduit à la production de différents second-messagers qui vont moduler, de façon plus ou moins durable, l'activité des neurones les exprimant. Le système sérotoninergique peut ainsi recruter des mécanismes de modulation lente et/ou une transmission synaptique rapide, qui semblent nécessaires à l'élaboration des réponses neuronales complexes.

La répartition des récepteurs 5-HT dans les différentes couches corticales n'est pas homogène et certains d'entre eux semblent être préférentiellement associés à une ou plusieurs classes particulières d'interneurones (Paspalas et Papadopoulos, 2001; Férézou, 2002). De multiples possibilités de modulation des micro-circuits inhibiteurs apparaissent selon leur composition neuronale et l'expression plus ou moins sélective des différents récepteurs 5-HT. L'activité des micro-circuits excitateurs peut également être finement modulée par la sérotonine, certains récepteurs 5-HT étant préférentiellement exprimés sur certaines parties des neurones glutamatergiques (*i.e.* dendrite, soma, segment initial) (Zhou et Hablitz, 1999; Amargós-Bosh et al., 2004).

De plus, plusieurs travaux ont mis en évidence une innervation sérotoninergique corticale préférentielle sur les interneurons GABAergiques plutôt que sur les neurones pyramidaux glutamatergiques (DeFelipe et al., 1991; Paspalas et Papadopoulos, 2001). L'action modulatrice de la sérotonine sur les interneurons GABAergiques apparaît essentielle au bon fonctionnement des processus corticaux (Bacci et al., 2005). Enfin,

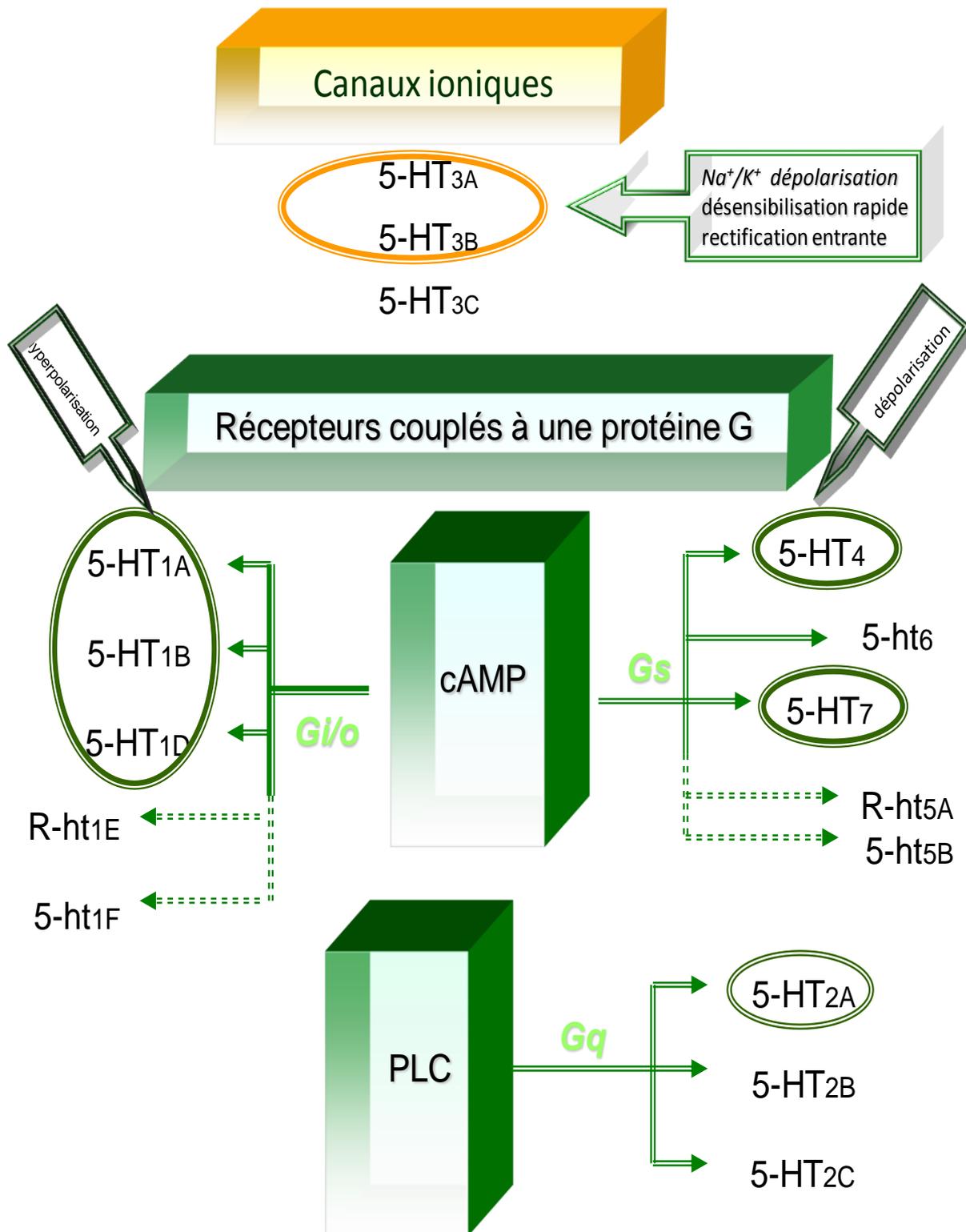


Figure 18: Les différents récepteurs sérotoninergiques
Les cercles indiquent les récepteurs localisés dans le cortex

(Hoyer et al., 2002)

l'interaction de ce système neuromodulateur avec les systèmes cholinergique (Consolo et al., 1996), dopaminergique (Bortolozzi et al., 2005) et noradrénergique (Hajòs-Korcsok et al., 2000) élargit l'action modulatrice de la sérotonine.

Malgré les nombreuses évidences concernant le rôle modulateur de la sérotonine sur l'activité des différentes populations neuronales, ses effets n'ont pas été décrits ni quantifiés à l'échelle des micro-circuits excitateurs et inhibiteurs, ou au niveau des processus corticaux tels que l'intégration synaptique. L'implication du système sérotoninergique dans le contrôle homéostatique de ces réseaux n'a également jamais été étudiée.

De nombreuses pathologies parmi lesquelles la dépression, l'anxiété ou la schizophrénie peuvent être reliées à des perturbations ou aux dysfonctionnements de divers types de récepteurs 5-HT (Jones et Blackburn, 2002). La sérotonine joue en effet un rôle clé dans la modulation des états attentionnel, affectif et motivationnel, grâce à une innervation massive et complexe des différentes structures du système limbique (Hensler, 2006). Les antidépresseurs classiquement utilisés (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, ISRS) ont pour inconvénient d'avoir un délai d'efficacité de plusieurs semaines, correspondant au temps nécessaire à la désensibilisation des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1A} (Invernizzi et al., 1996). Une nouvelle piste thérapeutique développée ces dernières années consiste à associer la prise d'ISRS à un bloqueur sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} pour réduire le délai d'action du traitement (Blier, 2003). D'autres antagonistes, testés en phases d'essais cliniques, se révèlent efficaces pour traiter l'anxiété (sous-types 2A ou 3 ; Jones et Blackburn, 2002) et la schizophrénie (sous-types 1A, 2A ou 2C ; Meltzer et al., 2003).

Les effets du blocage sélectif de ces différents récepteurs 5-HT sur l'excitabilité corticale et sur la modulation de l'intégration synaptique sont cependant peu connus. La mesure de la balance E/I que nous avons mise au point, nous permet alors de déterminer comment le système sérotoninergique altère les fonctions cognitives.

L'approche expérimentale a consisté à dépléter les fibres sérotoninergiques du cortex visuel primaire par des injections intrapéritonéales, dans le rat, de pchlorophénylalanine (pCPA) un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase, enzyme de conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptamine (première étape de la voie de biosynthèse de la sérotonine) et à en déterminer les conséquences sur la balance E/I. L'efficacité de la déplétion est contrôlée sur tranche, par immunomarquage de la sérotonine. La spécificité des effets observés après déplétion est évaluée par perfusion de sérotonine sur les tranches de cerveau d'animaux traités à la pCPA afin de vérifier si l'on revient à une situation contrôle en ce qui concerne la balance E/I.

L'étude des courants des neurones pyramidaux de couche 5 de tranche de rats traités à la pCPA révèle que la balance E/I diminue quelles que soient les couches stimulées (elle passe pour la couche 2/3 à 13.6/86.4 et pour la couche 6 à 12.7/87.3). L'application exogène de sérotonine sur des tranches de rat « pCPA » permet une récupération partielle de 30% de la balance (16.6/83,4).

L'activation des récepteurs 5HT1A diminue considérablement l'activité des circuits excitateurs et des circuits inhibiteurs sans modifier la balance E/I. Notre approche révèle que, par leur localisation particulière sur le segment initial des neurones pyramidaux, les récepteurs 5-HT_{1A} sont un frein puissant (hyperpolarisation du segment initial) à la transmission glutamatergique au sein des micro-circuits excitateurs localisés en amont des neurones pyramidaux de couche 5.

L'activation des récepteurs 5HT2A affecte la balance mais d'une manière différente selon la couche corticale stimulée. En effet, l'application de son antagoniste provoque une diminution de la balance E/I (15,4/84,6%) pour des stimulations de la couche 2/3 et une augmentation de la balance E/I (22,9/77,1) pour des stimulations en couche 6.

Les récepteurs 5HT_{2A} se situeraient sur la partie proximale de la dendrite apicale des neurones pyramidaux de couche 5, sur une sous-population de neurones pyramidaux des couches profondes (Beique et al., 2007) et sur les interneurones des couches profondes (Almeida et al., 2007). L'activation des récepteurs 5HT₂ renforcerait, lors des stimulations de couche 6, l'activité synaptique d'interneurones et diminuerait, lors des stimulations de la couche 2/3, le pool de récepteurs GABAergiques sur la partie proximale de la dendrite apicale du neurone pyramidal (diminuant ainsi le shunt) par des mécanismes intracellulaires calcium-dépendants (Collingridge et al., 2004, Feng et al., 2001, Bruning, 2001).

Le récepteur 5HT₇ diminue l'excitabilité du neurone pyramidal de couche 5 en augmentant principalement l'activité des micro-circuits inhibiteurs. La localisation des récepteurs 5HT₇ uniquement en couches 2 et 4 observés par immunomarquage et leur forte présence sur les interneurones ((43%) résultats obtenus par RT-PCR, sur cellule unique) expliquent l'augmentation de la composante inhibitrice pour des stimulations de la couche 2/3 et leur faible recrutement dans les enregistrements obtenus par les stimulations de la couche 6.

L'inhibition des récepteurs 5HT₄ met en évidence la présence de deux populations de neurones pyramidaux : une population dont la balance diminue 17,5/82,5, quelle que soit la couche stimulée. La seconde population voit sa balance non affectée pour les enregistrements obtenus suite aux stimulations de la couche 2/3 et diminuée à 16/84 pour ceux obtenus lors des stimulations de la couche 6.

Malgré la répartition très spécifique des récepteurs 5HT₄ (les récepteurs 5HT₄ sont exprimés sur le soma et les dendrites des neurones pyramidaux et sur une certaine population d'interneurones), seules des voies de signalisation différentes pour chaque population peuvent permettre d'expliquer ces résultats.

L'expression préférentielle des récepteurs 5-HT₃ (récepteur ionotropique cationique) dans les interneurones GABAergiques du cortex visuel (Morales et Bloom, 1997) suggère qu'ils exercent un rôle modulateur important dans l'activité des réseaux inhibiteurs. La balance E/I enregistrée sur les neurones pyramidaux est décalée vers 25,6/74,4 après blocage des récepteurs 5HT₃ lorsque les stimulations sont appliquées en couches 2/3. Lorsque les stimulations sont appliquées en couche 6, les récepteurs 5HT₃ n'ont pas d'effet significatif sur les enregistrements des courants et la balance E/I ne bouge pas.

L'activation des récepteurs 5-HT₃ diminue donc, localement, la balance E/I par une action modulatrice sur les micro-circuits localisés dans les couches superficielles du cortex visuel primaire. Les récepteurs 5HT₃ sont exprimés uniquement par 1% des interneurones, correspondant aux cellules « double bouquet » et aux cellules bipolaires. Ces interneurones innervent principalement la partie proximale de la dendrite apicale du neurone pyramidal de couche 5. Ainsi, si les récepteurs 5HT₃ sont bloqués : les entrées inhibitrices sont réduites et les entrées excitatrices ont plus de poids dans l'intégration synaptique du neurone pyramidal.

L'ensemble de ces données électrophysiologiques met en évidence une ségrégation fonctionnelle des récepteurs 5-HT sur des types particuliers d'interneurones et dans des régions spécialisées des neurones pyramidaux (figure 19) et montre que le système sérotoninergique module finement la balance E/I autour de son « set point ».

Le recrutement d'un type de récepteurs par rapport à l'autre est fonction des afférences sérotoninergiques stimulées et donc des noyaux du raphé recrutés.

Les effets modulateurs de la sérotonine sur l'excitabilité du neurone pyramidal de couche 5 élaborant le signal de sortie du cortex visuel peuvent être plus marqués si l'activité corticale est plus importante due aux rythmes corticaux pilotés principalement par les rythmes thalamiques (idée de veille-sommeil).

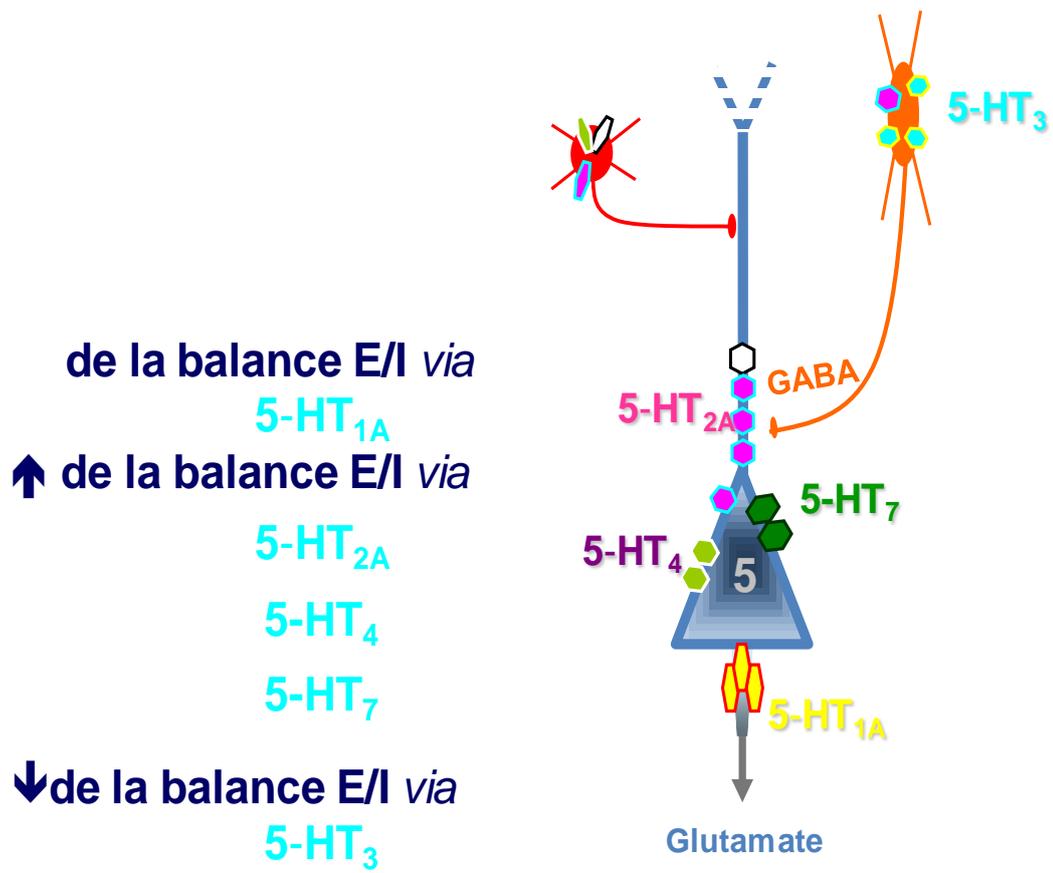


Figure 19: Distribution fonctionnelle des récepteurs 5-HT

Alexandre Moreau, Muriel Amar, Nicolas Le Roux¹, Nicolas Morel and Philippe Fossier (2009).

Fine-tuning of the cortical excitation-inhibition balance. Journal section:

Soumis Cerebral Cortex.

5. Projets de recherche

1) Etude de la balance E/I chez le rat ayant subi une privation visuelle

Notre travail montre que la balance E/I est stable, quelles que soient les entrées corticales stimulées. Il est intéressant d'étudier, encore plus profondément que ce que nous avons réalisé jusqu'à présent, les situations pathologiques ou expérimentales qui parviennent à la modifier afin d'en appréhender plus finement les mécanismes. Une approche expérimentale pourrait être de provoquer une réorganisation des circuits corticaux et l'une des méthodes que nous envisageons d'utiliser pour induire des modifications des connexions synaptiques est la privation visuelle.

2) Nouvelle approche électrophysiologique des pathologies sérotoninergiques par mesure de la balance excitation-inhibition dans les neurones pyramidaux.

Nous avons montré que le système sérotoninergique module de manière fine la balance E/I dans les neurones pyramidaux de couche 5 du rat. Nous avons pu « décortiquer » l'action complexe de la sérotonine et l'expliquer par la ségrégation fonctionnelle des récepteurs sérotoninergiques tant dans les différentes couches corticales que sur des types neuronaux différents. Munis de ces informations, nous avons donc envisagé d'utiliser la balance E/I comme outil de détection d'un déficit sérotoninergique.

Notre expertise dans la détermination de la balance E/I dans le cortex préfrontal de souris, intéresse de nombreux groupes étudiant des maladies liées à des problèmes génétiques et désirant développer de nouvelles approches permettant de comprendre les mécanismes corticaux perturbés.

Nous avons développées deux collaborations, à l'intérieur de notre laboratoire.

3) Caractérisation des déficits moléculaires, cellulaires et cognitifs associés au retard mental causé par des mutations des gènes PAK3 et RSK2 dans des modèles de souris. (Collaboration avec l'équipe dirigée par J.V. Barnier)

4) Dystrophine, utrophine et balance E/I. (Collaboration avec l'équipe dirigée par S. De La Porte)

5.1. Etude de la balance E/I chez le rat après privation visuelle

Des expériences menées chez le singe et le chat montrent que, si pendant la période néonatale, un œil est privé temporairement de stimuli visuels par la suture des paupières, les neurones corticaux ne répondent plus aux stimuli visuels. Dans cette situation, le cortex visuel ne répond qu'aux stimuli de l'œil qui est resté fonctionnel pendant cette phase critique de développement. Les faisceaux de fibres nerveuses qui constituent les voies visuelles et en particulier celles quittant l'œil suturé, ont correctement trouvé leurs structures cérébrales cibles. Par contre, dans le cortex visuel, le nombre de connexions ou synapses effectuées par les axones véhiculant l'information provenant de l'œil ayant été suturé est dramatiquement réduit. A l'inverse, on observe un plus grand nombre de synapses formées par les axones véhiculant l'information provenant de l'œil ouvert que dans la situation normale. (Hubel et al., 1977; Shatz et Shyker, 1978; Levay et al., 1980).

Pendant cette période critique du développement, il y a donc une « compétition » entre les différentes populations de fibres nerveuses issues des deux yeux pour maintenir les connexions adéquates dans le cortex visuel. En cas de privation sensorielle pendant cette période, la compétition est gagnée par les neurones qui reçoivent encore des stimuli. Cet ensemble d'observations démontre l'importance de l'expérience sensorielle et de l'activité neuronale soutenue pour le maintien des connexions neuronales ((Weisel et Hubel, 1963, 1970; Hubel et al., 1977; Levay et al., 1980; pour revue Bernardi et al., 2000).

L'activité neuronale peut donc renforcer ou stabiliser des connexions présentes à la naissance et en affaiblir ou éliminer d'autres, donc permettre le réarrangement des connexions (qui permettront de générer le pattern de connectivité) qui sera observé chez l'adulte. Les connexions sont établies selon un plan génétiquement programmé mais leur maintien et leur qualité/efficacité peuvent être largement régulées par l'activité neuronale et donc l'expérience (Crowley et Katz, 1999), mais, à ce jour, les mécanismes impliqués dans la modification de la connectivité synaptique intracorticale et cette plasticité ne sont toujours pas élucidés.

Bien que le rat présente une faible vision binoculaire (40°, Hughes, 1979), les propriétés des neurones de son cortex visuel primaire sont identiques à celle du chat et la majorité des neurones corticaux sont sélectifs à l'orientation et suivent la classification de Hubel et Weisel (Maffei et al., 1992). La plasticité engendrée par la privation visuelle monoculaire suit les mêmes lois que celles définies chez le chat ou le singe (Maffei et al., 1992).

Quelques soit l'espèce, les cellules en étoile de type pyramidal de la couche 4 du cortex visuel primaire reçoivent directement les entrées excitatrices issues des noyaux latéraux géniculés du thalamus ainsi que les connexions récurrentes d'autres cellules en étoiles pyramidales (Peter et Kara, 1985; Martin, 2002). Cette circuiterie est stabilisée par des entrées inhibitrices de type « feed-forward » et « feedback » issues des différentes classes d'interneurones (Peters et Kara, 1985; Kawaguchi et Kubota, 1997). C'est cette inhibition qui est la clé de la dominance oculaire pendant la période critique. En effet, l'augmentation de l'activité GABAergique, provoque chez le chat une augmentation de la taille des colonnes corticales (Hensch et Stryker, 2004) et chez le rongeur une augmentation du gain des entrées thalamiques de l'œil ouvert au niveau du cortex contralateral (Gordon et Stryker, 1996). Les travaux de Desai (2002) montrent qu'une privation visuelle de deux jours est suffisante pour induire une augmentation des entrées excitatrices des neurones en étoile de type pyramidal de couche 4.

Une approche récente effectuée au niveau du cortex visuel de rongeurs, a montré que les expériences de suture d'un œil sont capables de modifier la balance E/I des neurones « cibles » des entrées thalamiques (Maffei et al., 2004, 2006, 2008), Ainsi la privation visuelle provoque une augmentation de l'excitabilité des neurone en étoile due à des modifications des connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices de couche 4.

Cette perturbation de la balance E/I est la résultante d'un renforcement des connexions synaptiques entre neurones en étoile et une diminution des synapses inhibitrices de type feedback sans affecter celles de type « feed-forward ». Ces données indiquent que l'excitabilité de la couche 4 est ajustable dynamiquement pour compenser les altérations sensorielles via des changements sélectifs des connexions synaptiques intracorticales.

Une question essentielle se pose à nous : la plasticité homéostatique observée en couche 5 : est-elle maintenue après intégration par le réseau cortical de ces différents signaux ?

Grâce à la mesure de la balance E/I que nous avons mise au point, nous sommes en mesure de vérifier cette hypothèse et d'approfondir l'analyse des modifications intervenues après suture d'un œil. Sachant que c'est au cours de la période précritique (période post-natale P14-P18) que les connexions neuronales sont particulièrement sensibles aux stimuli sensoriels reçus (Maffei *et al.*, 2008), notre projet consiste à évaluer la balance E/I sur les neurones pyramidaux issus de rats (âgés de 21 à 28 jours) ayant subi une privation visuelle (totale ou monoculaire) à P12. Les mesures seront faites aussi bien sur l'hémisphère cérébral contralatéral que sur l'hémisphère ipsilatéral.

Notre protocole expérimental prendra en compte le fait que la privation visuelle peut être obtenue soit par suture de la paupière, soit par injection intraoculaire de tétrotoxine (TTX) qui aboutit à des réorganisations différentes des afférences thalamiques sur le cortex visuel primaire : La suture de la paupière, ne touchant pas la rétine, réduit les entrées visuelles mais laisse un « grand » nombre de neurones corticaux fonctionnels et réactivables (Van Sluyters et Levitt, 1980). La TTX, quant à elle, bloque toutes les décharges issues du nerf optique vers le thalamus et réduit définitivement l'activité des neurones du noyau géniculé latéral de l'œil atteint, empêchant ainsi tout développement du cortex visuel primaire (Rittenhouse et al., 1999).

Pour des animaux ayant subi une privation visuelle par suture de l'œil à P14, nous étudierons si le recouvrement d'une activité visuelle, par libération de l'œil deux jours après la suture (P16), permet ou non une récupération de la balance E/I. Après avoir caractérisé les éventuels changements liés au développement des réseaux neuronaux, nous nous intéresserons, aux conséquences fonctionnelles de ces changements. Nous savons que l'acquisition de nouvelles informations au niveau du cortex est réalisée par des changements d'efficacité de la transmission synaptique entre les connexions neuronales. Ces changements correspondent au phénomène de plasticité synaptique. Nous avons mis en évidence que la plasticité homéostatique permet aux réseaux neuronaux d'acquérir de nouvelles informations, par modification de la force de connexions synaptiques particulières, tout en conservant une balance E/I stable (Le Roux et al., 2008b). Nous avons ainsi observé que l'application de stimulations à haute ou basse fréquence au niveau de la couche 4 du cortex visuel induisaient, respectivement, des phénomènes de potentialisation ou de dépression homéostatique des entrées synaptiques reçues par les neurones pyramidaux de couche 5 (Le Roux et al., 2006), se traduisant cependant par un maintien de la balance E/I à 20/80 (Le Roux et al., 2006).

Pour rendre compte d'éventuelles modifications du fonctionnement cortical, nous appliquerons donc des stimulations à haute ou basse fréquence en couche 4 et déterminerons si les phénomènes de potentialisation ou de dépression homéostatique observés en condition contrôle sont toujours présents au niveau du cortex visuel d'animaux ayant subi une privation sensorielle totale ou partielle et chez des animaux ayant pouvant développer une récupération visuelle (après p16).

Ces données argumenteraient et pourraient venir à l'appui de celles obtenues par l'équipe de Turigiano qui a montré que, suite à une période durant laquelle l'activité corticale a été réduite par privation visuelle par suture de la paupière (Maffei et al., 2006), la LTP est augmentée et la LTD réduite dans une gamme de fréquences de stimulations comparables à celle utilisée pour des animaux normaux. Ces changements sont

rapidement annihilés par une exposition des animaux à la lumière suite à l'ouverture de la paupière qui ramène l'activité corticale à la normale.

L'équipe de Philpot est allée plus loin et a démontré que l'augmentation de la LTP par la privation visuelle résulte d'une augmentation du nombre ou de la conductance des récepteurs NMDA (Philpot *et al.*, 2003). De plus, des études alliant biochimie, biophysique et pharmacologie ont mis en évidence que l'obscurité entraîne une diminution du rapport NR2A/NR2B des récepteurs NMDA qui est rapidement restauré par l'exposition à la lumière (Philipot et al., 2001 ; Chen et Bear, 2007). Ces changements de la composition en sous unités des récepteurs NMDA rendraient compte des changements du seuil d'induction de la LTP ou de la LTD (Kirkwood et al., 1996).

Pour déterminer la contribution des sous unités NR2 des récepteurs NMDA du cortex visuel, nous étudierons les effets de la privation visuelle ou de l'expérience visuelle sur la LTP et sur la LTD dans des tranches de cortex dont les sous unités NR2A ou NR2B ont été « bloquées » par des agents pharmacologiques.

Enfin, dans une dernière partie, nous étudierons les implications de la sérotonine dans les modifications intervenant lors de la privation visuelle.

La dominance oculaire est induite par la privation visuelle monooculaire, elle s'explique par le fait que les signaux issus des afférences de l'œil ouvert activent des processus compétitifs qui provoquent une diminution et éventuellement une perte des signaux issus de l'œil privé de vision (pour revue Takao Hensch, 2008). Gu et Singer 1995 ont montré que chez le chat la sérotonine intervient dans ces phénomènes *via* l'activation conjointe des récepteurs 5HT1 et 5HT2.

Nous mesurerons la balance E/I des deux hémisphères (ipsilateral et contrelateral) de cerveau de rats ayant subit à P14 une privation visuelle mono-oculaire et dont les afférences serotonergiques ont été dégradées par un traitement de 4 jours par du pchlorophénylalanine (pCPA). L'utilisation d'antagonistes spécifiques des différents types de récepteurs sérotoninergiques, nous permettra de compléter cette étude.

5.2. Nouvelle approche électrophysiologique des pathologies sérotoninergiques par mesure de la balance excitation-inhibition dans les neurones pyramidaux.

Nous avons montré que le système sérotoninergique module de manière fine la balance E/I dans les neurones pyramidaux de couche 5 du rat. La ségrégation fonctionnelle des récepteurs sérotoninergiques tant dans les différentes couches corticales que sur des types neuronaux différents est responsable de ce contrôle sérotoninergique. L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} ne change pas la balance E/I, celle des récepteurs 5HT₄ ou 5-HT₇ l'augmente, les récepteurs 5-HT_{2A} peuvent augmenter ou diminuer la balance selon la couche corticale stimulée et les récepteurs 5-HT₃ diminuent la balance. L'implication de ces récepteurs dans les grandes pathologies comme la dépression, la schizophrénie ou les hallucinations LSD-dépendantes fait l'objet de nombreuses recherches pharmacologiques dans le but de développer des molécules spécifiques et de limiter les effets secondaires observés avec tous les traitements actuels. Cependant, les effets centraux de ces molécules sont très peu décrits en raison de la faible connaissance des effets modulateurs de la sérotonine sur le fonctionnement des circuits neuronaux du cortex. Une voie largement explorée sur le plan comportemental, consiste à créer des modèles murins KO pour un type de récepteur sérotoninergique mais aucune analyse des dysfonctionnements des circuits neuronaux corticaux n'a encore été faite et on peut considérer qu'un large fossé est à combler entre les expériences qui montrent sur un plan histologique que le récepteur n'est pas présent et d'autre part l'investigation approfondie des déficiences comportementales de ces animaux. C'est le cas par exemple des souris génétiquement modifiées (KO) constitutives pour le récepteur 5HT_{1B} (équivalent du récepteur 5HT_{1D} chez l'Homme) qui présentent des comportements agressifs exacerbés (Saudou et al., 1994).

La détermination de la balance E-I dans les neurones pyramidaux de couche 5 du cortex reflète, avec ses limites, l'activité des réseaux neuronaux en amont et nous nous proposons de généraliser cette approche aux modèles murins (knock-out ou knock-in) qui se développent en nombre en particulier pour l'étude des pathologies sérotoninergiques.

Dans la mesure où un grand nombre de ces pathologies affecte le cortex préfrontal (système limbique) qui gère en partie les émotions, la première étape de notre travail sera la détermination de la balance E/I dans les neurones pyramidaux de couche 5 en fonction de la couche corticale stimulée dans le cortex préfrontal chez la souris. Nous avons commencé ce travail dans le cortex préfrontal (M1) de souris âgées de 17 à 26 jours. Nos résultats (encore préliminaires ; n=110) indiquent que, comme pour le rat, la balance E/I dans le neurone de sortie du cortex semble stable (25 % d'excitation et 75% d'inhibition par rapport au changement de conductance total en réponse à une stimulation électrique).

Lorsque cette étape préliminaire sera achevée, nous caractériserons la balance E/I chez des animaux KO pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₄ et nous pourrons comparer cette balance en particulier avec les résultats que nous obtiendrons chez des animaux sains traités avec des antagonistes sélectifs de ces récepteurs dans le but de déterminer très précisément les rôle modulateur des différents récepteurs de la sérotonine dans le cortex ainsi que la spécificité des molécules mises à notre disposition.

Nous pourrons aussi affiner cette étude en utilisant des rats ou des souris traités par le pCPA qui induit une déplétion quasi-totale de la sérotonine dans les fibres sérotoninergiques sans provoquer (à court terme) de perte massive des 5-HTRs selon nos observations préliminaires. Il sera donc intéressant d'étudier les effets d'agonistes spécifiques de certains récepteurs sur ce modèle pour essayer d'obtenir des effets en miroir de ceux que nous avons obtenus avec des antagonistes.

Dans le domaine de la pharmacologie et de la caractérisation des rôles des 5-HT₁R, deux prolongements de notre travail actuel seront faits :

- l'étude des effets du LSD (acide lysergique) sur la balance E/I car cette molécule se lie sur le récepteur 5-HT_{2A} impliqué dans les hallucinations induites par cette drogue ;

- l'analyse plus approfondie des récepteurs 5-HT₇ qui sont impliqués dans certaines manifestations épileptiques (Graf et al., 2004 ; Pericic et Svob Strac, 2207). Nous travaillerons sur une lignée de rats qui semble ne pas développer d'épilepsie.

Enfin le travail fondamental sera poursuivi dans deux directions :

- Nous avons observé chez le rat, que le contrôle homéostatique de la balance E/I est perdu sur tranches corticales « pCPA » déplétées en sérotonine. En effet, nous n'observons aucune potentialisation des entrées excitatrices et inhibitrices suite à des protocoles de stimulation à haute fréquence qui normalement conduisent à un maintien de la balance E/I grâce à des augmentations (ou des diminutions) coordonnées de l'excitation et de l'inhibition. Ces mécanismes pourraient donc faire appel aux contrôles sérotoninergiques de la balance E/I. Le rôle des récepteurs 1A, 2A, 3, 4 et 7 sera analysé en utilisant des agonistes spécifiques afin d'essayer de contrer la perte de la plasticité homéostatique.

- Nous déterminerons les effets modulateurs de la 5-HT₁R sur la transmission synaptique entre des couples neuronaux (entre cellules pyramidales ou entre interneurons et cellules pyramidales) sur tranche de cortex. Cette étape pourra se faire en bénéficiant de l'approche pharmacologique qui précède (détermination d'agonistes en d'antagonistes sélectifs) afin de déterminer de manière précise les effets modulateurs des différents 5-HT₁R sur la transmission synaptique.

5.3. Caractérisation des déficits moléculaires, cellulaires et cognitifs associés au retard mental causé par des mutations des gènes PAK3 et RSK2 dans des modèles de souris. (Collaboration avec l'équipe de J.V. Barnier)

ANR Maladies Neurologiques et maladies psychiatriques 2008

Ce projet concerne l'étude de certains retards mentaux dus à des mutations de deux gènes PAK3 et RSK2 en faisant le pari que les mutations, non seulement introduisent des déficits structuraux (figure 20) au niveau neuronal, mais aussi une désorganisation des réseaux neuronaux provoquant des déséquilibres de la balance excitation-inhibition dans le cortex.

Le projet associe l'équipe de Jean-Vianney Barnier qui produit les animaux mutants et étudie, par vidéomicroscopie, les déficiences qu'on peut y enregistrer en ce qui concerne la genèse des épines dendritiques et notre groupe qui est chargé de déterminer les changements éventuels de la balance excitation-inhibition au niveau cortical chez les animaux mutants.

Les retards mentaux sont la conséquence dans de nombreux cas d'un problème génétique (qui concerne environ une vingtaine de gènes) présents sur le chromosome X (syndrome de l'X fragile, Ropers et al., 2003). Les mécanismes responsables de déficiences cognitives ne sont toujours pas élucidés bien que de nombreuses études récentes mettent en évidence un défaut de développement du réseau synaptique (Hayashi et al., 2004).

Deux de ces gènes codent pour des sérine/thréonine protéines kinases PAK3 (p21-activated kinase 3) et RSK2 (ribosomal S6 kinase 2). PAK3 fait partie d'une famille d'au moins trois membres (PAK1, PAK2 et PAK3) et est présente dans le soma et la partie proximale des dendrites des neurones glutamatergiques, (Allen et al., 1998). Elle est recrutée à la membrane où elle est activée par les GTPases Cdc42 et Rac1, deux petites GTPases de la famille Rho (Luo, 2000). L'interaction avec les GTPases permet de lever l'inhibition du domaine catalytique par le domaine auto-inhibiteur. Rac et Cdc42 sont hautement conservées et sont des régulateurs du cytosquelette d'actine ; ils fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires intégrant des signaux extracellulaires et intracellulaires du contrôle du réarrangement du cytosquelette .

La morphologie des épines dendritiques est cruciale pour la plasticité synaptique. Les modifications de la forme de la taille et du nombre des épines dépendent des phénomènes dynamiques exercés par l'actine (Ethel et Pasquale, 2005). Le groupe de J-V Barnier (Kreis et al., 2007) a montré que l'expression de la protéine mutée PAK-R67C dans des cultures de neurones d'hippocampe de souris induit un changement important de la densité des épines, alors que les mutations R419X, A365E et K297L affectent préférentiellement la morphologie des épines. Cependant, les souris KO PAK3 ayant des anomalies de la plasticité synaptique et des problèmes de mémorisation ont un cytosquelette d'actine et une « spinogénèse » normale dans l'hippocampe. Par ailleurs, le groupe d'Hayashi a mis en évidence que les souris exprimant le transgène (dn-PAK) du domaine auto-inhibiteur de PAK présentent une modification de la densité des épines sur les neurones pyramidaux du cortex temporal (couche 2/3), tandis que les neurones pyramidaux de l'hippocampe ne sont pas affectés.

Enfin, Marin et Rubenstein (2003) ont montré que PAK3 contrôle indirectement la différenciation des interneurons corticaux et leur migration dans le cerveau basal.

Une mutation du gène codant pour RSK2 est responsable du syndrome de Coffin-Lowry entraînant chez l'homme (uniquement) un retard psychomoteur, une hypotonie et une modification progressive du squelette. Chez la souris, la mutation de RSK2 provoque des déficits d'apprentissage. RSK2 agit dans la partie finale de la

voie de signalisation MAKP/ERK. Les cibles nucléaires de RSK2 sont les facteurs transcriptionnels CREB, c-Fos et histone H3.

Bien que les voies de signalisation intracellulaire soient différentes, Rac et Cdc42 pour PAK3, MAPK/ERK pour RSK2, un certain nombre d'évidences indique des interactions entre ces voies. Des souris double KO pour ces deux gènes présentent des déficits des processus d'apprentissage et de mémorisation.

La détermination de la balance E/I dans les 3 types de souris KO (PAK3, RSK2, PAK3-RSK2), nous permettra dans un premier temps de caractériser ces mutations. Ensuite, prenant en référence les travaux de Hayashi sur l'hippocampe de souris transgénique (dn-PAK) qui montrent une augmentation de la transmission synaptique médiée par les récepteurs AMPA et que l'administration de stimulations de type thêta burst produit une plus forte LTP que celle obtenue dans les souris témoins, nous appliquerons des protocoles de stimulations à haute fréquence ou à basse fréquence afin de vérifier si la plasticité homéostatique est maintenue chez les animaux KO.

Nous pourrions aussi par l'étude des potentiels post-synaptiques spontanés, analyser au niveau synaptique le ratio récepteur AMPA/récepteur NMDA.

5.4. Dystrophine, utrophine et balance E/I (*Collaboration avec l'équipe de S. De La Porte*)

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire courante et sévère liée au chromosome X. Elle est causée par l'absence de la dystrophine une protéine du cytosquelette. La dystrophine relie les protéines du sarcolemme au cytosquelette basal d'actine. Cette maladie est souvent associée à un déficit cognitif non progressif (Emery, 1993). La dystrophine est exprimée dans les différentes structures cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives telles que l'hippocampe et le néocortex (Lidov, 1996).

La souris *mdx* est un modèle de souris présentant un déficit génétique pour la dystrophine qui se caractérise par des défaillances de l'apprentissage et de la mémorisation (Veillard et al., 1995, 1998), une altération de l'homéostasie calcique (Hopf et Steinhardt, 1992) et une augmentation de la sensibilité des neurones de l'hippocampe à l'hypoxie (Sbriccoli et al., 1995).

L'équipe de Knuesel a démontré le rôle important de la dystrophine dans la mise en place et l'efficacité des synapses GABAergiques. Ainsi, l'absence de la dystrophine, chez les souris *mdx*, est la cause d'une baisse de 50% de la « clusterisation » des récepteurs GABA_A aux terminaisons synaptiques, alors que, la présence de la dystrophine permettrait une réorganisation des synapses GABAergiques chez un modèle de souris épileptique (Knuesel et al., 2001). Ces observations devraient conduire à des modifications de la balance E/I chez les souris *mdx* ce que nous allons déterminer dans un premier temps.

Par la suite, nous déterminerons si la balance E/I est restaurée chez les souris *mdx* ayant subi un traitement par la L-arginine. En effet, une thérapie originale de la DMD proposée par l'équipe de Sabine De La Porte (Chaubourt et al., 1999, 2000, 2002) est basée sur la surexpression de l'utrophine pour compenser les déficits en dystrophine. Cette surexpression est induite par la production accrue de NO (monoxyde d'azote) par la NOS (nitric oxyde synthase). La thérapie consiste donc à traiter les souris *mdx* par la L-arginine, substrat de la NOS. Dans la mesure où ce traitement s'avère efficace pour améliorer les performances musculaires des animaux *mdx*, il sera ainsi intéressant d'apprécier les conséquences de ce traitement au niveau central en mesurant la balance E/I.

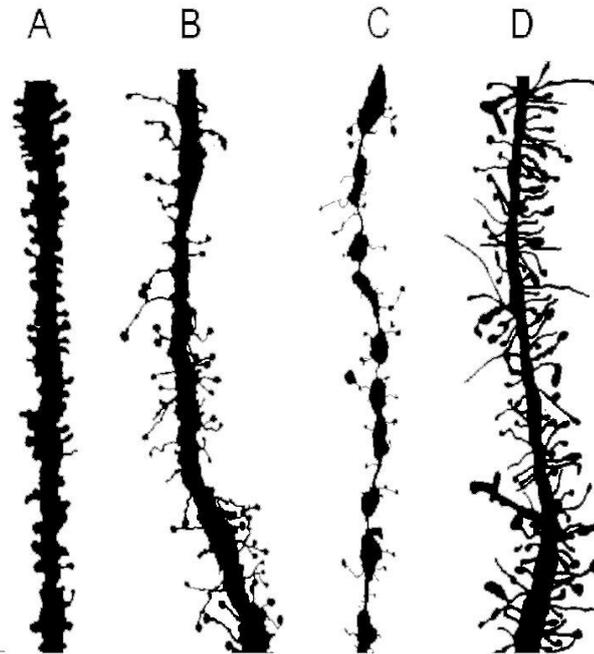


Figure 20 : Dendrites de cellules pyramidales de cortex cérébral humain.

(A) Dendrites d'un enfant sain de 6 mois.

(B) Dendrites d'un enfant de 10 mois atteint d'un retard mental non-syndromique.

(C) Dendrites d'un enfant de 5 mois atteint de retard mental sévère.

(D) Dendrites d'un adulte atteint du syndrome de l'X fragile.

(Fiala et al., 2002)

6 Bibliographie

A

- Abidin I, Kohler T, Weiler E, Zoidl G, Eysel UT, Lessmann V, Mittmann T (2006).** Reduced presynaptic efficiency of excitatory synaptic transmission impairs LTP in the visual cortex of BDNF-heterozygous mice. *Eur. J. Neurosci* 24 : 3519-3531.
- Abraham WC (2008).** Metaplasticity : tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* : 9(5) : 387.
- Alkondon M, Albuquerque EX. (1993).** Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 265 : 1455-1473.
- Allen, K.M., Gleeson, J.G., Bagrodia, S., Partington, M.W., MacMillan, J.C., Cerione, R.A., Mulley, J.C., Walsh, C.A. (1998).** PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation, *Nat Genet* 20 : 25-30.
- Amar M, Thomas P, Wonnacott S, Lunt GG (1995).** A non desensitising homooligomeric nicotinic acetylcholine receptor from insect brain. *Neurosc. Lett.* 199 (2) : 107-110.
- Amar M, Smith L, Needham M, Beadle DJ, King LA, Bermudez I (1994).** Expression of a bovine GABAA receptor α 1-subunit cDNA in murine erythroleukaemia cells. *Journal of Receptor Research* 15 (1-4) : 71-79.
- Amar M, Périn-Dureau F, Neyton J (2001).** High-affinity Zn²⁺ block in recombinant NMDA receptors with cysteine substitutions at the Q/R/N site. *Biophysical Journal* : 81 (1) : 107-116.
- Amargós-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, Serrats J, Adell A, Celada P, Toth M, Mengod G, Artigas F (2004).** Co-expression and in vivo interaction of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 14(3) : 281-99.
- Antonini A, Stryker MP (1996).** Plasticity of geniculocortical afferents following brief of prolonged monocular occlusion in the cat. *J. Comp. Neurol.* 369 : 64-82.
- Antonini A, Fagiolini M, Stryker MP (1999).** Anatomical correlates of functional plasticity in mouse visual cortex. *J. Neurosci.* 19 : 4388-4406.
- Aramakis VB, Bandrowski AE, Ashe JH. (1997).** Muscarinic reduction of GABAergic synaptic potentials results in disinhibition of the AMPA/kainate-mediated EPSP in auditory cortex. *Brain Res.* 758 : 107-117.
- Ascher P, Nowak L (1988).** The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J Physiol* 399 : 247-266.

B

- Babb TL, Mikuni N, Najm I, Wylie C, Olive M, Dollar C, MacLennan H (2005).** Pre- and postnatal expressions of NMDA receptors 1 and 2B subunit proteins in the normal rat cortex. *Epilepsy Res* 64 : 23-30.
- Bacci A, Huguenard JR, Prince DA (2005).** Modulation of neocortical interneurons : extrinsic influences and exercises in self-control. *Trends Neurosci* 28(11) : 602-10.
- Banke TG, Bowie D, Lee H, Haganir RL, Schousboe A, Traynelis SF (2000).** Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 20 : 89-102.
- Bannister AP (2005).** Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex. *Neurosci Res* 53 : 95-103.
- Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR (1997).** Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science* 276 : 2042-2045.
- Bear MF, Malenka RC (1994).** Synaptic plasticity : LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 4 : 389-399.

- Béïque JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R. (2007).** Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*.104(23) : 9870-5.
- Ben-Ari Y (2002).** Excitatory actions of gaba during development : the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 3 : 728-739.
- Berberich S, Punnakkal P, Jensen V, Pawlak V, Seeburg PH, Hvalby O, Kohr G (2005).** Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci* 25 : 6907-6910.
- Berger T, Larkum ME, Lüscher HR. (2001).** High I(h) channel density in the distal apical dendrite of layer V pyramidal cells increases bidirectional attenuation of EPSPs. *J Neurophysiol.* 85(2) : 855-68.
- Bernardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000).** Critical periods during sensory development. *Curr Opin. Neurobiol.* 10 : 138-145.
- Blier P (2003).** The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 13(2) : 57-66.
- Bliss TV, Lomo T (1973).** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232 : 331-356.
- Bliss TV, Collingridge GL (1993).** A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361 : 31-39.
- Borg-Graham LJ, Monier C, Fregnac Y (1998).** Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons. *Nature* 393 : 369-373.
- Bortolozzi A, Diaz-Mataix L, Scorza MC, Celada P, Artigas F (2005).** The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem* 95(6) : 1597-607.
- Bredt DS, Snyder SH (1992).** Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8 : 3-11.
- Bredt DS, Nicoll RA (2003).** AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 40 : 361-379.
- Broide RS, Robertson RT, Leslie FM. (1996).** Regulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the developing rat somatosensory cortex by thalamocortical afferents. *J. Neurosci.* 16 : 2956-2971.
- Burrone J, O'Byrne M, Murthy VN (2002).** Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. *Nature* 420 : 414-418.

C

- Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL (1999).** Long-term potentiation of GABAergic synaptic transmission in neonatal rat hippocampus. *J Physiol* 518 (Pt 1) : 109-119.
- Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL (1999).** Mechanisms of induction and expression of long-term depression at GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J Neurosci* 19 : 7568-7577.
- Caulfield MP (1993).** Muscarinic receptors- characterization, coupling and function. *Pharmac. Ther.* 58 : 319-379.
- Caulfield, M. P., Birdsall, N. J. (1998).** International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors, *Pharmacol Rev* 50 : 279-90
- Charpier S, Behrends JC, Triller A, Faber DS, Korn H (1995).** "Latent" inhibitory connections become functional during activity-dependent plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 : 117-120.
- Chaubourt E, Fossier P, Baux G, Leprince C, Israël M, De La Porte S. (1999).** Nitric oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma : a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.*6(6) : 499-507.
- Chaubourt E, Voisin V, Fossier P, Baux G, Israël M, de La Porte S (2000).** The NO way to increase muscular utrophin expression? *C R Acad Sci III.* 323(8) : 735-40.
- Chaubourt E, Voisin V, Fossier P, Baux G, Israël M, De La Porte S. (2002).** Muscular nitric oxide synthase (muNOS) and utrophin. *Physiol Paris* 96(1-2) : 43-52.
- Chen WS, Bear MF (2007).** Activity-dependent regulation of NR2B translation contributes to metaplasticity in mouse visual cortex. *Neuropharmacology.* 52(1) : 200-14.

- Chen PE, Wyllie DJ (2006).** Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *Br J Pharmacol* 147 : 839-853.
- Chevalere V, Castillo PE (2003).** Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses : a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron* 38 : 461-472.
- Choi S, Klingauf J, Tsien RW (2000).** Postfusional regulation of cleft glutamate concentration during LTP at 'silent synapses'. *Nat Neurosci* 3 : 330-336.
- Christie BR, Magee JC, Johnston D (1996a).** The role of dendritic action potentials and Ca²⁺ influx in the induction of homosynaptic long-term depression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Learn Mem* 3 : 160-169.
- Christie BR, Magee JC, Johnston D (1996b).** Dendritic calcium channels and hippocampal long-term depression. *Hippocampus* 6 : 17-23.
- Christophe E, Roebuck A, Staiger JF, Lavery DJ, Charpak S, Audinat E. (2002).** Two types of nicotinic receptors mediate an excitation of neocortical layer I interneurons. *J Neurophysiol.* 88 : 1318-1327
- Cline H (2005).** Synaptogenesis : a balancing act between excitation and inhibition. *Curr Biol* 15 : R203-205.
- Collingridge GL, Isaac JTR, Wang YT (2004).** Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nature reviews* 5 : 952-962.
- Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H (1983).** Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* 334 : 33-46.
- Consolo S, Arnaboldi S, Ramponi S, Nannini L, Ladinsky H, Baldi G (1996).** Endogenous serotonin facilitates in vivo acetylcholine release in rat frontal cortex through 5-HT_{1B} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 277(2) : 823-30.
- Crowley JC, Katz LC. (1999).** Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat Neurosci.* 2(12) : 1043-5.
- Cull-Candy SG, Leszkiewicz DN (2004).** Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE* 2004.

D

- Dahlström A, Fuxe KL (1964).** Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia.* 20(7) : 398-9.
- Daniel H, Levenes C, Crepel F (1998).** Cellular mechanisms of cerebellar LTD. *Trends Neurosci* 21 : 401-407.
- Daoudal G, Debanne D (2003).** Long-term plasticity of intrinsic excitability : learning rules and mechanisms. *Learn.Mem.* 10 : 456-465.
- Davis GW, Goodman CS (1998a).** Genetic analysis of synaptic development and plasticity : homeostatic regulation of synaptic efficacy. *Curr Opin Neurobiol* 8 : 149-156.
- Davis GW, Goodman CS (1998b).** Synapse-specific control of synaptic efficacy at the terminals of a single neuron. *Nature* 392 : 82-86.
- Davis GW (2006).** Homeostatic control of neuronal activity. From Phenomenology to Molecular Design. *Annu Rev Neurosci* 29 : 307-323.
- De Almeida J, Mengod G (2007).** Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT_{2A} receptors in human and monkey prefrontal cortex. *J Neurochem* 103(2) : 475-86.
- DeFelipe J, Hendry SH, Hashikawa T, Jones EG (1991).** Synaptic relationships of serotonin-immunoreactive terminal baskets on GABA neurons in the cat auditory cortex. *Cereb Cortex* 1(2) : 117-33.
- De Gois S, Schafer MK, Defamie N, Chen C, Ricci A, Weihe E, Varoqui H, Erickson JD (2005).** Homeostatic scaling of vesicular glutamate and GABA transporter expression in rat neocortical circuits. *J Neurosci* 25 : 7121-7133.
- De Lima AD, Bloom FE, Morrison JH (1988).** Synaptic organization of serotonin-immunoreactive fibers in primary visual cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 274(2) : 280-94.
- Desai NS, Rutherford LC, Turrigiano GG (1999).** Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 2 : 515-520.
- Desai NS, Cudmore RH, Nelson SB, Turrigiano GG (2002).** Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat Neurosci* 5 : 783-789.
- Descarries I, Gisiger V, Steriade M (1997).** Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol* 53 : 603-625.

Doetsch F, Hen R (2005). Young and excitable : the function of new neurons in the adult mammalian brain. *Curr Opin Neurobiol* 15 : 121-128.

Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. (1998). The structure of the potassium channel : molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 280(5360) : 69-77.

Dudek SM, Bear MF (1993). Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. *J Neurosci* 13 : 2910-2918.

E

Echegoyen J, Neu A, Graber KD, Soltesz I (2007). Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade : synaptic scaling, intrinsic plasticity and age-dependence. *PLoS ONE* 8;2(1) : e700.

Ehlers MD (2000). Reinsertion or degradation of AMPA receptors determined by activity-dependent endocytic sorting. *Neuron* 28 : 511-525.

El-Husseini Ael D, Schnell E, Dakoji S, Sweeney N, Zhou Q, Prange O, Gauthier-Campbell C, Aguilera-Moreno A, Nicoll RA, Brecht DS (2002). Synaptic strength regulated by palmitate cycling on PSD-95. *Cell* 108 : 849-863.

Emery AE (1993). Duchenne muscular dystrophy-Meryon's disease. *Neuromuscul Disord* 3(4) : 263-6.

Erickson JD, De Gois S, Varoqui H, Schafer MK, Weihe E (2006). Activity-dependent regulation of vesicular glutamate and GABA transporters : a means to scale quantal size. *Neurochem Int* 48 : 643-649.

F

Fagiolini M, Hensch TK (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *J. Neurosci.* 404 : 183-186.

Fagiolini M, Fritschy JM, Löw K, Möhler H, Rudolph U, Hensch TK. (2004). Specific GABA_A circuits for visual cortical plasticity. *Science* : 303 : 1681-1683.

Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z (2001). Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci* 1; 21(17) : 6502-11.

Fiala JC, Spacek J, and Harris KM (2002). Dendritic spines pathology : cause or consequence of neurological disorders?. *Brain res Brain Res Rev* 39 : 29-54.

Forrest D, Yuzaki M, Soares HD, Ng L, Luk DC, Sheng M, Stewart CL, Morgan JI, Connor JA, Curran T (1994). Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 13 : 325-338.

Freund TF (2003). Interneuron Diversity series : Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 26 : 489-495.

Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E (2005). Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 438 : 185-192.

G

Gabbott PL, Somogyi P (1986). Quantitative distribution of GABA-immunoreactive neurons in the visual cortex (area 17) of the cat. *Exp Brain Res* 61(2) : 323-31.

Gahwiler BH and Brown DA (1987). Muscarine affects calcium-currents in rat hippocampal pyramidal cells in vitro. *Neurosci Lett* 76 : 301-6.

Gaiarsa JL, Caillard O, Ben-Ari Y (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses : mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci* 25 : 564-570.

Gianfranceschi L, Siciliano R, Walls J, Morales B, Kirkwood A, Huang ZJ, Tonegawa S, Maffei L (2003). Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (21) : 12486-12491.

Gioanni Y, Rougeot C, Clarke PB, Lepouse C, Thierry AM, Vidal C (1999). Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex : increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission. *Eur J Neurosci.* 11 : 18-30.

- Gomez-Lira G, Lamas M, Romo-Parra H, Gutierrez R (2005).** Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells. *J Neurosci* 25 : 6939-6946.
- Gordon JA, Stryker MP (1996).** Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci*. 16(10) : 3274-3266.
- Graf M, Jakus R, Kantor S, Levay G, Bagdy G (2004).** Selective 5-HT1A and 5-HT7 antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett* 359(1-2) : 45-48.
- Gu Q, Singer W (1995).** Involvement of serotonin in developmental plasticity of kitten visual cortex. *Eur J Neurosci* 7(6) : 1146-53.
- Gubellini P, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL (2001).** Activity- and age-dependent GABAergic synaptic plasticity in the developing rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 14 : 1937-1946.
- Gulledge AT, Park SB, Kawaguchi Y, Stuart GJ (2007).** Heterogeneity of phasic cholinergic signaling in neocortical neurons. *J Neurophysiol*. 97(3) : 2215-2229.
- Gulledge AT, Stuart GJ (2005).** Cholinergic inhibition of neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci*. 25 (44) : 10308-10320.
- Gupta A, Wang Y, Markram H (2000).** Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science* 287 : 273-278.

H

- Haider B, Duque A, Hasenstaub AR, McCormick DA (2006).** Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *J Neurosci* 26 : 4535-4545.
- Hajós-Korcsok E, McTavish SF, Sharp T (2000).** Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline : microdialysis studies using paroxetine. *Eur J Pharmacol* 407(1-2) : 101-107.
- Hasenstaub A, Shu Y, Haider B, Kraushaar U, Duque A, McCormick DA (2005).** Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47 : 423-435.
- Hashimoto T, Ishii T, Ohmori H (1996).** Release of Ca²⁺ is the crucial step for the potentiation of IPSCs in the cultured cerebellar Purkinje cells of the rat. *J Physiol* 497(Pt 3) : 611-627.
- Hasselmo ME, Bower J M (1992).** Cholinergic suppression specific to intrinsic not afferent fiber synapses in rat piriform (olfactory) cortex. *J Neurophysiol* 67 : 1222-9.
- Hayashi Y, Shi SH, Esteban JA, Piccini A, Poncer JC, Malinow R (2000).** Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII : requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science* 287 : 2262-2267.
- Hayashi ML, Choi SY, Rao BS, Jung HY, Lee HK, Zhang D, Chattarji S, Kirkwood A, Tonegawa S (2004).** Altered cortical synaptic morphology and impaired memory consolidation in forebrain- specific dominant-negative PAK transgenic mice. *Neuron* 42(5) : 773-87.
- Hsieh CY, Cruikshank SJ, Metherate R. (2000).** Differential modulation of auditory thalamocortical and intracortical synaptic transmission by cholinergic agonist. *Brain Res*. 880 : 51-64.
- Hebb DO (1949).** The Organization of Behavior : A Neurophysiological Theory, *John Wiley and Sons*.
- Hensch TK (2004).** Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci* 27 : 549-579.
- Hensch TK (2003).** Controlling the critical period. *Neurosci Res* 47(1) : 17-22.
- Hensch TK, Stryker MP (2004).** Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science* 303 : 1678-1681.
- Hensch TK (2005).** Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6 : 877-888.
- Hensler JG (2006).** Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci Biobehav Rev* 30(2) : 203-14.
- Higley MJ, Contreras D (2006).** Balanced excitation and inhibition determine spike timing during frequency adaptation. *J Neurosci* 26 : 448-457.

- Hill EL, Gallopin T, Ferezou I, Cauli B, Rossier J, Schweitzer P, Lambollez B (2007).** Functional CB1 Receptors Are Broadly Expressed in Neocortical GABAergic and Glutamatergic Neurons. *J Neurophysiol* 97 : 2580-2589.
- Hirano H, Day J, Fibiger H C (1995).** Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal cortex. *J Neurochem* 65 : 1139-45.
- Hopf FW, Steinhardt RA (1992).** Regulation of intracellular free calcium in normal and dystrophic mouse cerebellar neurons. *Brain Res* 578(1-2) : 49-54.
- Holmgren CD, Zilberter Y (2001).** Coincident spiking activity induces long-term changes in inhibition of neocortical pyramidal cells. *J Neurosci* 21 : 8270-8277.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002).** Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 71(4) : 533-54.
- Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S (1999).** BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98 : 739-755.
- Hubel DH, Weisel TN, LeVay S (1976).** Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived macaque monkeys. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 40 : 581-589.
- Hughes A (1979).** A schematic eye for the rat. *Vision Res.* 19 : 569-588.
- Hulme EC, Birdsall NJ, Buckley NJ (1990).** Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30 : 633-73.
- I**
- Invernizzi R, Bramante M, Samanin R (1996).** Role of 5-HT_{1A} receptors in the effects of acute chronic fluoxetine on extracellular serotonin in the frontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 54(1) : 143-7.
- J**
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992).** Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72 : 165-229.
- Jaffrey SR, Snyder SH (1995).** Nitric oxide : a neural messenger. *Annu Rev Cell Dev Biol* 11 : 417-440.
- Jedlicka P, Backus KH (2006).** Inhibitory transmission, activity-dependent ionic changes and neuronal network oscillations. *Physiol Res* 55 : 139-149.
- Jones BJ, Blackburn TP (2002).** The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav* 71(4) : 555-68.
- K**
- Kameyama K, Lee HK, Bear MF, Huganir RL (1998).** Involvement of a postsynaptic protein kinase A substrate in the expression of homosynaptic long-term depression. *Neuron* 21 : 1163-1175.
- Kampa BM, Letzkus JJ, Stuart GJ (2006).** Cortical feed-forward networks for binding different streams of sensory information. *Nat Neurosci* 9 : 1472-1473.
- Kandel ER (1997).** Genes, synapses, and long-term memory. *J Cell Physiol* 173 : 124-125.
- Kano M, Fukunaga K, Konnerth A (1996).** Ca²⁺-induced rebound potentiation of gamma-aminobutyric acid-mediated currents requires activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 13351-13356.
- Katz LC, Shatz CJ (1996).** Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274 : 1133-1138.
- Katz LC, Crowley JC (2002).** Development of cortical circuits : lessons from ocular dominance columns *Nature Rev. Neurosci.* 3 : 34-42.
- Kew JN, Richards JG, Mutel V, Kemp JA (1998).** Developmental changes in NMDA receptor glycine affinity and ifenprodil sensitivity reveal three distinct populations of NMDA receptors in individual rat cortical neurons. *J Neurosci* 18 : 1935-1943.
- Kawaguchi Y, Kubota Y (1997).** GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb. Cortex* 7 : 476-486.
- Kew JN, Kemp JA (2005).** Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 179 : 4-29.

- Kihara T, Shimohama S, Urushitani M, Sawada H, Kimura J, Kume T, Maeda T and Akaike A (1998).** Stimulation of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors inhibits beta-amyloid toxicity. *Brain Res* 792 : 331-4.
- Kim E, Sheng M. (2004).** PDZ domain proteins of synapses. *Nat Rev Neurosci.* 5(10) : 771-81.
- Kimura F (2000).** Cholinergic modulation of cortical function : a hypothetical role in shifting the dynamics in cortical network. *Neurosci Res* 38 : 19-26.
- Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF (1996).** Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 381(6582) : 526-8 and 381(6582) : 471-2.
- Kirkwood A, Bear MF (1994).** Hebbian synapses in visual cortex. *J Neurosci* 14 : 1634-1645.
- Kirkwood A, Bear MF (1995).** Elementary forms of synaptic plasticity in the visual cortex. *Biol Res* 28 : 73-80.
- Kittler JT, Delmas P, Jovanovic JN, Brown DA, Smart TG, Moss SJ (2000).** Constitutive endocytosis of GABA_A receptors by an association with the adaptin AP2 complex modulates inhibitory synaptic currents in hippocampal neurons. *J Neurosci* 20 : 7972-7977.
- Ko GY, Kelly PT (1999).** Nitric oxide acts as a postsynaptic signaling molecule in calcium/calmodulin-induced synaptic potentiation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* 19 : 6784-6794.
- Koch C, Douglas R, Wehmeier U (1990).** Visibility of synaptically induced conductance changes : theory and simulations of anatomically characterized cortical pyramidal cells. *J Neurosci* 10 : 1728-1744.
- Komatsu Y, Iwakiri M (1993).** Long-term modification of inhibitory synaptic transmission in developing visual cortex. *Neuroreport* 4 : 907-910.
- Komatsu Y (1994).** Age-dependent long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. *J Neurosci* 14 : 6488-6499.
- Komatsu Y (1996).** GABA_B receptors, monoamine receptors, and postsynaptic inositol trisphosphate-induced Ca²⁺ release are involved in the induction of long-term potentiation at visual cortical inhibitory synapses. *J Neurosci* 16 : 6342-6352.
- Kosofsky BE, Molliver ME (1987).** The serotonergic innervation of cerebral cortex : different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 1(2) : 153-68.
- Kotak VC, Sanes DH (2000).** Long-lasting inhibitory synaptic depression is age- and calcium-dependent. *J Neurosci* 20 : 5820-5826.
- Knuesel I, Zuellig RA, Schaub MC, Fritschy JM (2001).** Alterations in dystrophin and utrophin expression parallel the reorganization of GABAergic synapses in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 13(6) : 1113-24.
- Krasteniakov NV, Martina M, Bergeron R (2005).** Role of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor in synaptic plasticity induced by pairing. *Eur J Neurosci* 21 : 2782-2792.
- Kreis P, Thévenot E, Rousseau V, Boda B, Muller D, Barnier JV (2007).** The p21-activated kinase 3 implicated in mental retardation regulates spine morphogenesis through a cdc42-dependant pathway. *J Biol Chem.* 282(29) : 21497-506.
- Kreis P, Rousseau V, Thévenot E, Combeau G, Barnier JV (2008).** The four mammalian slice variants encoded by the p21-activated kinase 3 gene have different biological properties. *J. Neurochem* 106(3) : 1184-97.
- Kullmann DM, Lamsa KP (2007).** Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat Rev Neurosci*; 8(9) : 687-99.
- Kullmann DM, Nicoll RA (1992).** Long-term potentiation is associated with increases in quantal content and quantal amplitude. *Nature* 357 : 240-244.
- Kuner T, Wollmuth LP, Karlin A, Seeburg PH, Sakmann B (1996).** Structure of the NMDA receptor channel M2 segment inferred from the accessibility of substituted cysteines. *Neuron* 17(2) : 343-52.

L

- Larkman AU, Jack JJ (1995).** Synaptic plasticity : hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol* 5 : 324-334.
- Laughton DL, Amar M, Thomas P, Towner P, Harris P, Lunt GG, Wolstenholme AJ (1994).** Cloning of a putative inhibitory amino acid receptor subunit from the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Receptors and Channels* 2 : 155-163.

- Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Huganir RL (2000).** Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature* 405 : 955-959.
- Lee SH, Liu L, Wang YT, Sheng M (2002).** Clathrin adaptor AP2 and NSF interact with overlapping sites of GluR2 and play distinct roles in AMPA receptor trafficking and hippocampal LTD. *Neuron* 36 : 661-674.
- Lee HK, Takamiya K, Han JS, Man H, Kim CH, Rumbaugh G, Yu S, Ding L, He C, Petralia RS, Wenthold RJ, Gallagher M, Huganir RL (2003).** Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell* 112 : 631-643.
- Léna C, Changeux JP (1998).** Allosteric nicotinic receptors, human pathologies. *J Physiol Paris*. 92 : 63-74.
- Le Roux N, Amar M, Baux G, Fossier P (2006).** Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci*. 24 : 3507-3518.
- Le Roux N, Amar M, Moreau A, Fossier P (2007).** Involvement of NR2A- or NR2B-containing N-methyl-d-aspartate receptors in the potentiation of cortical layer 5 pyramidal neurone inputs depends on the developmental stage. *Eur J Neurosci*. 26 : 289-301.
- Le Roux N, Amar M, Moreaux A and Fossier P (2008).** Involvement of GABAA receptors in the homeostatic control of the excitation / inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. *European Journal of Neuroscience* 202(2) : 143-160.
- Le Roux N, Amar M, Fossier F (2008).** Acquisition de nouvelles informations dans un réseau neuronal : du concept hebbien à la plasticité homéostatique. *Journal de la Société de Biologie*, 202 (2) : 143-160 (2008)
- Leslie KR, Nelson SB, Turrigiano GG (2001).** Postsynaptic depolarization scales quantal amplitude in cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 21 : RC170.
- Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price DL, Brann MR (1991).** Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 11 : 3218-26.
- Liao D, Hessler NA, Malinow R (1995).** Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 375(6530) : 400-4.
- Lisman J, Malenka RC, Nicoll RA, Malinow R (1997).** Learning mechanisms : the case for CaM-KII. *Science* 276 : 2001-2002.
- Lisman J, Schulman H, Cline H (2002).** The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 3 : 175-190.
- Lissin DV, Gomperts SN, Carroll RC, Christine CW, Kalman D, Kitamura M, Hardy S, Nicoll RA, Malenka RC, von Zastrow M (1998).** Activity differentially regulates the surface expression of synaptic AMPA and NMDA glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 7097-7102.
- Liu S, Wang J, Zhu D, Fu Y, Lukowiak K, Lu YM (2003).** Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 23 : 732-736.
- Liu G (2004).** Local structural balance and functional interaction of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal dendrites. *Nat Neurosci* 7 : 373-379.
- Liu XB, Murray KD, Jones EG (2004a).** Switching of NMDA receptor 2A and 2B subunits at thalamic and cortical synapses during early postnatal development. *J Neurosci* 24 : 8885-8895.
- Liu L, Wong TP, Pozza MF, Lingenhoehl K, Wang Y, Sheng M, Auberson YP, Wang YT (2004b).** Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science* 304 : 1021-1024.
- Lucas-Meunier E, Fossier P, Baux G and Amar M (2003).** Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* : 446, 17-29.
- Luo L (2000).** Rho GTPases in neuronal morphogenesis. *Nat Rev Neurosci* 1(3) : 173-80.
- Luscher C, Xia H, Beattie EC, Carroll RC, von Zastrow M, Malenka RC, Nicoll RA (1999).** Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron* 24 : 649-658.
- Lüthi A, McCormick DA (1998).** H-current : properties of a neuronal and network pacemaker. *Neuron* 21(1) : 9-12.
- Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F (1983).** Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 305 : 719-721.

Lynch MA (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84 : 87-136.

M

- MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature* 321 : 519-522.
- McCormick DA, Prince D A (1986). Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea-pig cerebral cortex in vitro. *J Physiol* 375, 169-94.
- Maffei L, Bernardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T (1992). Nerve growth factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *J. neurosci.* 12(12) : 4641-4662.
- Maffei A, Nelson SB, Turrigiano GG (2004). Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci* 7 : 1353-1359.
- Maffei A, Nataraj K, Nelson SB, Turrigiano GG (2006). Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature* 443 : 81-84.
- Maffei A, Turrigiano GG (2008). Multiple modes of network homeostasis in visual cortical layer 2/3. *J Neurosci* 28(17) : 4377-84.
- Maffei A, Turrigiano G (2008). The age of plasticity : developmental regulation of synaptic plasticity in neocortical microcircuits. *Prog Brain Res* 169 : 211-23.
- Marín O, Rubenstein JL (2003). Cell migration in the forebrain. *Annu Rev Neurosci.* 26 : 441-83.
- Magee JC, Johnston D (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275 : 209-213.
- Malenka RC, Bear MF (2004). LTP and LTD : an embarrassment of riches. *Neuron* 44 : 5-21.
- Maletic-Savatic M, Koothan T, Malinow R (1998). Calcium-evoked dendritic exocytosis in cultured hippocampal neurons. Part II : mediation by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Neurosci* 18 : 6814-6821.
- Malinow R, Miller JP (1986). Postsynaptic hyperpolarization during conditioning reversibly blocks induction of long-term potentiation. *Nature* 320 : 529-530.
- Marder E, Prinz AA (2002). Modeling stability in neuron and network function : the role of activity in homeostasis. *Bioessays* 24 : 1145-1154.
- Markram H, Helm PJ, Sakmann B (1995). Dendritic calcium transients evoked by single back-propagating action potentials in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 485 (Pt 1) : 1-20.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5 : 793-807.
- Martin KA (2002). Microcircuits in visual cortex. *Curr Opin. Neurobiol.* 12 : 418-425.
- Massey PV, Johnson BE, Moulton PR, Auberson YP, Brown MW, Molnar E, Collingridge GL, Bashir ZI (2004). Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 24 : 7821-7828.
- Materi LM, Semba K (2001). Inhibition of synaptically evoked cortical acetylcholine release by intracortical glutamate : involvement of GABAergic neurons. *Eur J Neurosci* 14(1) : 38-46.
- Matsuda K, Kamiya Y, Matsuda S, Yuzaki M (2002). Cloning and characterization of a novel NMDA receptor subunit NR3B : a dominant subunit that reduces calcium permeability. *Brain Res Mol Brain Res* 100 : 43-52.
- Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429 : 761-766.
- McLean HA, Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL (1996). Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J Physiol* 496 (Pt 2) : 471-477.
- Mechawar N, Cozzari C, Descarries L (2000). Cholinergic innervation in adult rat cerebral cortex : a quantitative immunocytochemical description. *J Comp Neurol.* 428 : 305-318.

- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J (2003).** Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(7) : 1159-72.
- Meltzer LA, Yabaluri R, Deisseroth K (2005).** A role for circuit homeostasis in adult neurogenesis. *Trends Neurosci* 28 : 653-660.
- Metherate R, Ashe JH (1995).** Synaptic interactions involving acetylcholine, glutamate, and GABA in rat auditory cortex. *Exp Brain Res* 107 : 59-72.
- Mesulam MM, Hersh LB, Mash DC, Geula C (1992).** Differential cholinergic innervation within functional subdivisions of the human cerebral cortex : a choline acetyltransferase study. *J Comp Neurol* 318 : 316-28.
- Migliore M, Shepherd GM (2002).** Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. *Nat Rev Neurosci* 3 : 362-70.
- Moore H, Sarter M and Bruno JP (1995).** Bidirectional modulation of cortical acetylcholine efflux by infusion of benzodiazepine receptor ligands into the basal forebrain. *Neurosci Lett* 189, 31-4.
- Mody I (1998).** Ion channels in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 42 : 199-226.
- Mody I (2005).** Aspects of the homeostatic plasticity of GABAA receptor-mediated inhibition. *J Physiol* 562 : 37-46.
- Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, Brady RO Jr, Linden DJ, Ferris CD, Rogawski MA and Snyder SH (2000).** D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D- aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 4926-31.
- Monier C, Chavane F, Baudot P, Graham LJ, Fregnac Y (2003).** Orientation and direction selectivity of synaptic inputs in visual cortical neurons : a diversity of combinations produces spike tuning. *Neuron* 37 : 663-680.
- Morales M, Bloom FE (1997).** The 5-HT₃ receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. *J Neurosci* 17(9) : 3157-67.
- Morishita W, Sastry BR (1996).** Postsynaptic mechanisms underlying long-term depression of GABAergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei. *J Neurophysiol* 76 : 59-68.
- Morishita W, Connor JH, Xia H, Quinlan EM, Shenolikar S, Malenka RC (2001).** Regulation of synaptic strength by protein phosphatase 1. *Neuron* 32 : 1133-1148.
- Moulder KL, Meeks JP, Mennerick S (2006).** Homeostatic regulation of glutamate release in response to depolarization. *Mol Neurobiol* 33 : 133-153.
- Mulkey RM, Malenka RC (1992).** Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 9 : 967-975.
- Mulkey RM, Endo S, Shenolikar S, Malenka RC (1994).** Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. *Nature* 369 : 486-488.
- Murthy VN, Schikorski T, Stevens CF, Zhu Y (2001).** Inactivity produces increases in neurotransmitter release and synapse size. *Neuron* 32 : 673-682.
- ## N
- Nathanson NM (2000).** A multiplicity of muscarinic mechanisms : enough signaling pathways to take your breath away. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 6245-7.
- Neigh-McCandless G, Kravitz BA, Sarter M, Bruno JP (2002).** Stimulation of cortical acetylcholine release following blockade of ionotropic glutamate receptors in nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 16 : 1259-66.
- Nettleton JS, Spain WJ (2000).** Linear to supralinear summation of AMPA-mediated EPSPs in neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 83(6) : 3310-22.
- Nevejan T, Larkum ME, Polsky A, Schiller J (2007).** Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons : a direct patch-clamp recording study. *Nat Neurosci* 10 : 206-214.
- Nicoll RA, Malenka RC (1995).** Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 377 : 115-118.
- Nishimune A, Isaac JT, Molnar E, Noel J, Nash SR, Tagaya M, Collingridge GL, Nakanishi S, Henley JM (1998).** NSF binding to GluR2 regulates synaptic transmission. *Neuron* 21 : 87-97.

Nishiyama M, Hong K, Mikoshiba K, Poo MM, Kato K (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature* 408 : 584-588.

Nusser Z, Lujan R, Laube G, Roberts JD, Molnar E, Somogyi P (1998a). Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron* 21 : 545-559.

Nusser Z, Hajos N, Somogyi P, Mody I (1998b). Increased number of synaptic GABA(A) receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature* 395 : 172-177.

O

O'Brien RJ, Kamboj S, Ehlers MD, Rosen KR, Fischbach GD, Huganir RL (1998). Activity-dependent modulation of synaptic AMPA receptor accumulation. *Neuron* 21 : 1067-1078.

Oliet SH, Malenka RC, Nicoll RA (1997). Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron* 18 : 969-982.

Ouardouz M, Sastry BR (2000). Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei. *J Neurophysiol* 84 : 1414-1421.

P

Paoletti P, Neyton J (2007). NMDA receptor subunits : function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol.* 7(1) : 39-47..

Papadopoulos GC, Parnavelas JG, Buijs RM (1987). Light and electron microscopic immunocytochemical analysis of the serotonin innervation of the rat visual cortex. *J Neurocytol* 16(6) : 883-92.

Paspalas CD, Papadopoulos GC (2001). Serotonergic afferents preferentially innervate distinct subclasses of peptidergic interneurons in the rat visual cortex. *Brain Res* 891(1-2) : 158-67.

Patil MM, Hasselmo ME (1999). Modulation of inhibitory synaptic potentials in the piriform cortex. *J Neurophysiol* 81, 2103-18.

Perićić D, Svob Strac D (2007). The role of 5-HT(7) receptors in the control of seizures. *Brain Res.* 1141 : 48-55.

Peters A, Kara DA (1985). The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex. I The pyramidal cells. *J. Comp. Neurol.* 234 : 218-241.

Peters A, Kara DA (1985). The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex. II The pyramidal cells. *J. Comp. Neurol.* 234 : 242-263.

Philpot BD, Espinosa JS, Bear MF (2003). Evidence for altered NMDA receptor function as a basis for metaplasticity in visual cortex. *J Neurosci* 23(13) : 5583-8.

Philpot BD, Weisberg MP, Ramos MS, Sawtell NB, Tang YP, Tsien JZ, Bear MF (2001). Effect of transgenic overexpression of NR2B on NMDA receptor function and synaptic plasticity in visual cortex. *Neuropharmacology* 41(6) : 762-70.

Philpot BD, Sekhar AK, Shouval HZ, Bear MF (2001). Visual experience and deprivation bidirectionally modify the composition and function of NMDA receptors in visual cortex. *Neuron* 29(1) : 157-69.

Philpot BD, Cho KK, Bear MF (2007). Obligatory Role of NR2A for Metaplasticity in Visual Cortex. *Neuron* 53 : 495-502.

Poo MM (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2 : 24-32.

Porter JT, Cauli B, Tsuzuki K, Lambolez B, Rossier J, Audinat E (1999). Selective excitation of subtypes of neocortical interneurons by nicotinic receptors. *J Neurosci* 19 : 5228-5235.

Prusky GT, Douglas RM (2003). Developmental plasticity of mouse visual acuity. *Eur. J. Neurosci.* 17 : 167-173.

R

- Rao A, Craig AM (1997).** Activity regulates the synaptic localization of the NMDA receptor in hippocampal neurons. *Neuron* 19 : 801-812.
- Reever CM, Ferrari-DiLeo G, Flynn DD (1997).** The M5 (m5) receptor subtype : fact or fiction?. *Life Sci* 60, 1105-12.
- Rittenhouse CD, Shouval HZ, Paradiso MA, Bear MF (1999).** Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex. *Nature* 397(6717) : 347-50.
- Ropers HH, Hoeltzenbein M, Kalscheuer V, Yntema H, Hamel B, Fryns JP, Chelly J, Partington M, Gecz J, Moraine C (2003).** Nonsyndromic X-linked mental retardation : where are the missing mutations?. *Trends Genet* 19(6) : 316-20.
- Rutherford LC, Nelson SB, Turrigiano GG (1998).** BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron* 21 : 521-530.

S

- Sanes JR, Lichtman JW (1999).** Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci* 22 : 389-442.
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R (1994).** Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 265(5180) : 1875-8. Links
- Sbriccoli A, Santarelli M, Carretta D, Pinto F, Granato A, Minciacchi D (1995).** Architectural changes of the cortico-spinal system in the dystrophin defective mdx mouse. *Neurosci Lett* 200(1) : 53-6.
- Scharfman HE, Sollas AL, Berger RE, Goodman JH (2003).** Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol* 90 : 2536-2547.
- Schnell E, Sizemore M, Karimzadegan S, Chen L, Brecht DS, Nicoll RA (2002).** Direct interactions between PSD-95 and stargazin control synaptic AMPA receptor number. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 : 13902-13907.
- Schwandt PC, Crill WE (1997).** Local and propagated dendritic action potentials evoked by glutamate iontophoresis on rat neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 77 : 2466-2483.
- Shatz CJ, Stryker MP (1978).** Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effect of monocular deprivation. *J. Physiol (Lond)*. 281 : 267-283.
- Sheng M (2001).** Molecular organization of the postsynaptic specialization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 7058-7061.
- Sheng M, Kim MJ (2002).** Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 298 : 776-780.
- Sheng M, Hyoung Lee S (2003).** AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity : major unanswered questions. *Neurosci Res* 46 : 127-134.
- Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R (2001).** Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell* 105 : 331-343.
- Shu Y, Hasenstaub A, McCormick DA (2003).** Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature* 423 : 288-293.
- Sluyters RC, Levitt FB (1980).** Experimental strabismus in the kitten. *Van J Neurophysiol. Mar;43(3)* : 686-99.
- Soderling TR, Derkach VA (2000).** Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci* 23 : 75-80.
- Somogyi P, Tamas G, Lujan R, Buhl EH (1998).** Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 26 : 113-135.
- Spruston N (2008).** Pyramidal neurons : dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9(3) : 206-21.
- Staley KJ, Mody I (1992).** Shunting of excitatory input to dentate gyrus granule cells by a depolarizing GABA_A receptor-mediated postsynaptic conductance. *J. Neurophysiol.* 68, 197-212.
- Steele PM, Mauk MD (1999).** Inhibitory control of LTP and LTD : stability of synapse strength. *J Neurophysiol* 81 : 1559-1566.
- Stuart GJ, Sakmann B (1994).** Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature* 367 : 69-72.

Stuart G, Schiller J, Sakmann B (1997). Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 505 (Pt 3) : 617-632.

Stühmer T, Amar M, Harvey RJ, Bermudez I, van Minnen J and Darlison MG (1996). Structure and pharmacological properties of a molluscan glutamate-gated cation channel and its likely role in feeding behaviour. *J. Neuroscience*, 16 (9) : 2869-2880.

T

Tada T, Sheng M (2006). Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 16(1) : 95-101.

Tamas G, Buhl EH, Lorincz A, Somogyi P (2000). Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 3 : 366-371.

Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401 : 63-69.

Tellez S, Colpaert F, Marien M (1997). Acetylcholine release in the rat prefrontal cortex in vivo : modulation by alpha 2-adrenoceptor agonists and antagonists. *J Neurochem* 68 : 778-85.

Thomas GM, Huganir RL (2004). MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 5 : 173-183.

Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB (1998). Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 391 : 892-896.

Turrigiano GG (1999). Homeostatic plasticity in neuronal networks : the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 22 : 221-227.

Turrigiano GG, Nelson SB (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5 : 97-107.

V

Van der Zee EA, Streefland C, Strosberg AD, Schroder H, Luiten PG (1992). Visualization of cholinergic neurons in the rat neocortex : colocalization of muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 14 : 326-36.

Van der Zee EA, Luiten PG (1999). Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala : a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol* 58 : 409-71.

Vidal C, Changeux JP (1993). Nicotinic and muscarinic modulations of excitatory synaptic transmission in the rat prefrontal cortex in vitro. *Neuroscience* 56 : 23-32.

Vu DH, Törk I (1992). Differential development of the dual serotonergic fiber system in the cerebral cortex of the cat. *J Comp Neurol* 317(2) : 156-74.

W

Vaillend C, Rendon A, Misslin R, Ungerer A (1995). Influence of dystrophin-gene mutation on mdx mouse behavior. I. Retention deficits at long delays in spontaneous alternation and bar-pressing tasks. *Behav Genet* 25(6) : 569-79.

Vaillend C, Billard JM, Claudepierre T, Rendon A, Dutar P, Ungerer A (1998). Spatial discrimination learning and CA1 hippocampal synaptic plasticity in mdx and mdx3cv mice lacking dystrophin gene products. *Neuroscience* 86(1) : 53-66.

Wang, JH, Stelzer A (1996). Shared calcium signaling pathways in the induction of long-term potentiation and synaptic disinhibition in CA1 pyramidal cell dendrites. *J Neurophysiol* 75 : 1687-1702.

Wang Y, Gupta A, Toledo-Rodriguez M, Wu CZ, Markram H (2002). Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 12 : 395-410.

Wehr M, Zador AM (2003). Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature* 426 : 442-446.

Weisel TN, Hubel DH (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J. Neurosci.* 26 : 1003-1017.

Weisel TN, Hubel DH (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurosci.* 2 : 1029-1040.

Weisel TN, Hubel DH (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol. Lond.* 206 : 419-436.

Williams JH, Errington ML, Lynch MA, Bliss TV (1989). Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. *Nature* 341 : 739-742.

Williams SR, Stuart GJ (2000). Backpropagation of physiological spike trains in neocortical pyramidal neurons : implications for temporal coding in dendrites. *J. Neurosci* 20 : 8238-8246.

Wonnacott S, Barik J, Dickinson J, Jones IW (2006). Nicotinic receptors modulate transmitter cross talk in the CNS : nicotinic modulation of transmitters. *J Mol Neurosci* 30 : 137-140.

Woody CD, Gruen E (1987). Acetylcholine reduces net outward currents measured in vivo with single electrode voltage clamp techniques in neurons of the motor cortex of cats. *Brain Res* 424 : 193-8.

Woodin MA, Ganguly K, Poo MM (2003). Coincident pre- and postsynaptic activity modifies GABAergic synapses by postsynaptic changes in Cl⁻ transporter activity. *Neuron* 39 : 807-820.

X

Xiang Z, Huguenard JR, Prince DA (2002). Synaptic inhibition of pyramidal cells evoked by different interneuronal subtypes in layer V of rat visual cortex. *J Neurophysiol* 88 : 740-750.

Y

Yasuda H, Barth AL, Stellwagen D, Malenka RC (2003). A developmental switch in the signaling cascades for LTP induction. *Nat Neurosci* 6 : 15-16.

Yoshimura Y, Ohmura T, Komatsu Y (2003). Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex. *J Neurosci* 23 : 6557-6566.

Yuste R, Bonhoeffer T (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24 : 1071-1089.

Z

Zakharenko SS, Patterson SL, Dragatsis I, Zeitlin SO, Siegelbaum SA, Kandel ER, Morozov A (2003). Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. *Neuron* 39 : 975-990.

Zhang M, Linden DJ (2003). The other side of the engram : experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat. Rev. Neurosci* (11) : 885-900.

Zhao MG, Toyoda H, Lee YS, Wu LJ, Ko SW, Zhang XH, Jia Y, Shum F, Xu H, Li BM, Kaang BK, Zhuo M (2005). Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron* 47 : 859-872.

Zhou FM, Hablitz JJ (1999). Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 82(6) : 2989-99.

Zhu Y, Stornetta RL, Zhu JJ (2004). Chandelier cells control excessive cortical excitation : characteristics of whisker-evoked synaptic responses of layer 2/3 nonpyramidal and pyramidal neurons. *J Neurosci* 24 : 5101-5108.

Zilles K, Schroder H, Schroder U, Horvath E, Werner L, Luiten PG, Maelicke A, Strosberg AD (1989). Distribution of cholinergic receptors in the rat and human neocortex. *Exs* 57 : 212-28.

Zilberter Y (2000). Dendritic release of glutamate suppresses synaptic inhibition of pyramidal neurons in rat neocortex. *J Physiol* 528 : 489-496.

Zucker RS, Regehr WG (2002). Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64 : 355-405.

