

Acquisition de nouvelles informations dans un réseau neuronal : du concept hebbien à la plasticité homéostatique

Nicolas Le Roux, Muriel Amar et Philippe Fossier

CNRS, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard – FRC2118, Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire – UPR9040, 91198 Gif sur Yvette, France

Auteur correspondant : Nicolas Le Roux, leroux@nbcn.cnrs-gif.fr

Reçu le 13 décembre 2007, accepté le 6 février 2008

Résumé – La plasticité synaptique est le mécanisme cellulaire à la base des phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. 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. Depuis, les manifestations de la plasticité qui font l'objet d'études intensives sont la LTP (*Long Term Potentiation*) et la LTD (*Long Term Depression*) qui représentent, respectivement, une augmentation et une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique à long terme. Cette revue fait le point sur les principaux acquis concernant les mécanismes cellulaires de la LTP et de la LTD, que ce soit au niveau des synapses excitatrices qui ont été les plus étudiées ou au niveau des synapses inhibitrices. Cependant, si on considère non plus les synapses individuelles mais les réseaux neuronaux, les conséquences de la plasticité synaptique doivent être envisagées à un niveau global afin de déterminer si on modifie ou non l'activité des réseaux. La plasticité homéostatique considère l'ensemble des mécanismes qui gèrent l'efficacité de la transmission synaptique pour toutes les synapses d'un neurone. Ce nouveau concept envisage donc des fonctionnements concertés des circuits excitateurs et inhibiteurs afférents sur un neurone pour maintenir un niveau d'activité stable en permettant l'acquisition d'informations dans ces réseaux sous forme de renforcement ou de diminution d'efficacité des connexions synaptiques. Nous proposons que les protocoles de stimulation utilisés pour induire la plasticité au niveau synaptique mettent en place, au niveau des réseaux neuronaux, une « potentiation homéostatique » ou une « dépression homéostatique » de l'excitation et de l'inhibition. La coordination entre les circuits excitateurs et inhibiteurs permet aux réseaux neuronaux de conserver un niveau d'activité stable qui évite de basculer dans des épisodes d'hyper- ou d'hypo-activité pendant les phases d'apprentissage et de mémorisation.

Mots clés : Plasticité synaptique / plasticité homéostatique / réseaux neuronaux / mémorisation et apprentissage

Abstract – Acquiring new information in a neuronal network: from Hebb's concept to homeostatic plasticity.

Synaptic plasticity is the cellular mechanism underlying the phenomena of learning and memory. Much of the research on synaptic plasticity is based on the postulate of Hebb (1949) who proposed that, when a neuron repeatedly takes part in the activation of another neuron, the efficacy of the connections between these neurons is increased. Plasticity has been extensively studied, and often demonstrated through the processes of LTP (*Long Term Potentiation*) and LTD (*Long Term Depression*), which represent an increase and a decrease of the efficacy of long-term synaptic transmission. This

review summarizes current knowledge concerning the cellular mechanisms of LTP and LTD, whether at the level of excitatory synapses, which have been the most studied, or at the level of inhibitory synapses. However, if we consider neuronal networks rather than the individual synapses, the consequences of synaptic plasticity need to be considered on a large scale to determine if the activity of networks are changed or not. Homeostatic plasticity takes into account the mechanisms which control the efficacy of synaptic transmission for all the synaptic inputs of a neuron. Consequently, this new concept deals with the coordinated activity of excitatory and inhibitory networks afferent to a neuron which maintain a controlled level of excitability during the acquisition of new information related to the potentiation or to the depression of synaptic efficacy. We propose that the protocols of stimulation used to induce plasticity at the synaptic level set up a “homeostatic potentiation” or a “homeostatic depression” of excitation and inhibition at the level of the neuronal networks. The coordination between excitatory and inhibitory circuits allows the neuronal networks to preserve a level of stable activity, thus avoiding episodes of hyper- or hypo-activity during the learning and memory phases.

Key words: Synaptic plasticity / homeostatic plasticity / neuronal networks / learning and memory

Le cerveau possède la capacité de s'adapter et d'intégrer de nouvelles informations par des phénomènes de mémorisation et d'apprentissage (Bliss & Collingridge, 1993; Abraham & Bear, 1996). Ces phénomènes, tout comme d'autres processus cérébraux, font appel à la plasticité des synapses (Hebb, 1949; Alkon & Nelson, 1990; 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 » proviennent des travaux de Bliss et Lomo en 1973 qui montrent que des changements brefs et répétitifs de l'activité des synapses excitatrices dans l'hippocampe provoquent une augmentation persistante de l'efficacité de la transmission synaptique appelée potentialisation à long terme (LTP pour *Long Term Potentiation* selon l'expression anglaise et nous avons choisi de conserver ce sigle dans cet article en fonction de sa très large utilisation dans les publications scientifiques). Plus généralement, les manifestations de la plasticité faisant actuellement l'objet d'études intensives sont la LTP et la LTD (*Long Term Depression*, le sigle LTD sera aussi utilisé dans cet article pour les raisons déjà exposées ci-dessus) qui représentent, respectivement, une augmentation et une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique à long terme (Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Bliss & Lomo, 1973; Bear & Malenka, 1994). Cependant, on ne peut se limiter à l'utilisation de ces termes pour décrire la plasticité synaptique. En effet, il existe différentes formes de plasticité qui dépendent notamment de la région

cérébrale, du type de synapse impliqué, du circuit neuronal dans lequel se trouve la synapse et du type de stimulation utilisé pour produire les changements d'efficacité (Malenka & Bear, 2004).

On peut, par exemple, distinguer la plasticité à court terme (Zucker & Regehr, 2002) de celle à long terme qu'elle dépende ou non de l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Bliss & Collingridge, 1993; Nicoll & 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 (Abraham & Bear, 1996; Philpot *et al.*, 2007). De ce fait, la métaplasticité est une plasticité synaptique indirecte. Par ailleurs, il convient de souligner que ces différentes modalités de la plasticité synaptique sont en fait fortement dépendantes de la plasticité dite « 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 & Debanne, 2003; Zhand & Linden, 2003) et de gestion de la plasticité homéostatique (Desai *et al.*, 1999; Echegoyen *et al.*, 2007). Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les modifications synaptiques sous-tendant les phénomènes de mémorisation et de plasticité homéostatique et nous nous limiterons à la présentation des phénomènes de LTP et de LTD dont l'induction résulte, respectivement, d'une courte période d'activité synaptique à haute ou à basse fréquence. La description de ces phénomènes

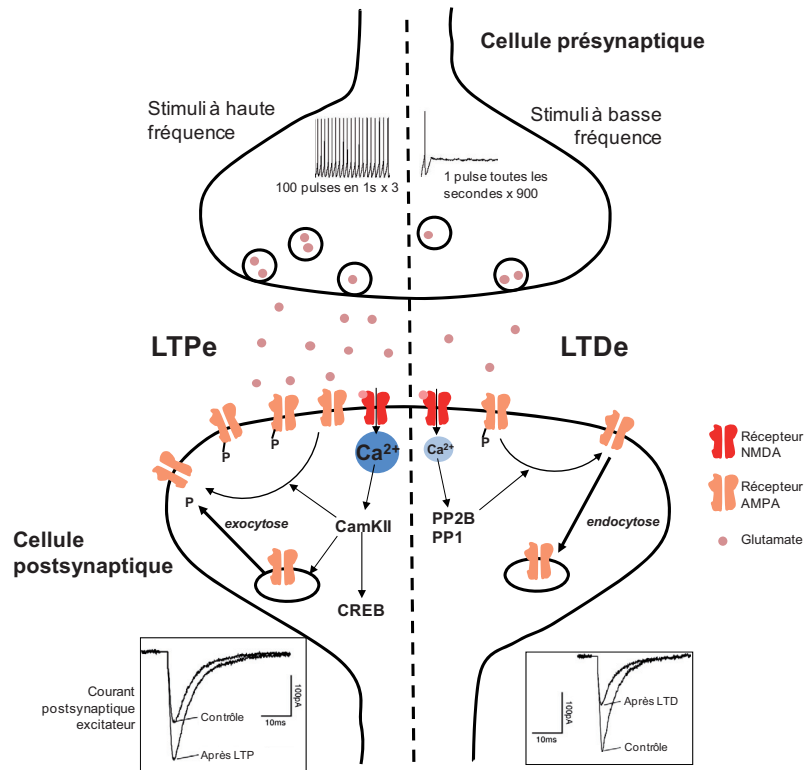


Fig. 1. Schéma de l'induction de la LTP et de la LTD d'une synapse excitatrice. L'arrivée de signaux à haute fréquence (trois séries de stimulation à 100 Hz pendant 1 s) entraîne la libération de glutamate qui provoque l'activation de récepteurs AMPA et NMDA au niveau postsynaptique. L'activation de ces récepteurs provoque une augmentation importante de la concentration en Ca^{2+} 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 (1 stimulation par seconde pendant 900 s) provoque une libération moins importante de glutamate. Une augmentation de la concentration en Ca^{2+} 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 ainsi moins nombreux à la synapse. Les encarts montrent la réponse postsynaptique en courant suite à la stimulation présynaptique, avant (témoin) et après application d'un protocole à haute ou basse fréquence de stimulation.

concerne plus particulièrement la région CA1 de l'hippocampe et le néocortex (Kirkwood *et al.*, 1993; Kirkwood & Bear, 1994). Nous envisagerons ensuite l'intégration de ces processus dans les circuits neuronaux pour aboutir au concept plus large de « plasticité homéostatique ».

1 La plasticité des synapses excitatrices

La LTP des synapses excitatrices est la forme de plasticité la plus étudiée. Elle est induite expérimentalement par deux types de stimulations : des stimulations téaniques à haute fréquence ou un

protocole de « *pairing* », c'est-à-dire un protocole couplant des stimulations présynaptiques et postsynaptiques.

1.1 La potentialisation à long terme

1.1.1 L'induction et l'expression de la potentialisation à long terme

À partir du milieu des années 80, les caractéristiques de la LTP ont été dégagées. Au niveau des neurones pyramidaux de l'hippocampe ou du cortex, l'induction de la LTP par des stimulations à haute fréquence dépend de l'activation des

récepteurs NMDA (Collingridge *et al.*, 1983), d'une dépolariation postsynaptique (Malinow & 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 neurone excitateur glutamatergique présynaptique et un neurone pyramidal, la libération massive de glutamate dans la fente synaptique, induite par la dépolariation de l'élément présynaptique, permet l'activation des récepteurs glutamatergiques postsynaptiques α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA) (figure 1) et l'apparition consécutive de Potentiels PostSynaptiques Excitateurs (PPSE). Ces signaux dépolariants permettent d'engendrer des Potentiels d'Action (PA) au niveau du segment initial de l'axone qui vont se propager de façon rétrograde le long des dendrites vers la zone synaptique (Magee & Johnston, 1997). À ce niveau, la dépolariation induite par les PA rétrogrades permet, 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 & Nowak, 1988). Finalement, l'activation des récepteurs NMDA couplée à l'arrivée de PA rétrogrades est à l'origine d'une augmentation importante et transitoire de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} au niveau de la zone postsynaptique (figure 1) qui active les mécanismes à la base de l'expression de la LTP (Lynch *et al.*, 1983).

De nombreux travaux sont consacrés à la description des différentes voies de signalisation mises en jeu par l'augmentation intracellulaire de Ca^{2+} (Sanes & Lichtman, 1999) mais, malgré les efforts déployés, ces voies restent mal connues. Cependant, l'expression de la LTP est en fait 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 : des modifications postsynaptiques du nombre et des propriétés des récepteurs glutamatergiques AMPA, des modifications présynaptiques de la quantité de neurotransmetteur libéré ou encore des modifications du nombre de synapses fonctionnelles par des changements pré- et/ou postsynaptiques.

1.1.2 Les modifications postsynaptiques

L'augmentation du nombre de récepteurs au niveau de la synapse nécessite l'activation de mécanismes favorisant l'externalisation de « nouveaux » récepteurs AMPA au niveau de la membrane postsynaptique (Malenka & Nicoll, 1999; Malinow & Malenka, 2002;

Song & Huganir, 2002; Brecht & Nicoll, 2003). L'induction de la LTP est un phénomène rapide qui pose, par conséquent, le problème de l'origine de récepteurs AMPA externalisés. Bien que cette origine reste encore à préciser (pour revues, voir Malinow *et al.*, 2000; Sheng & Hyoungh Lee, 2003), deux catégories (ou types) de récepteurs AMPA ont pu être identifiés :

- Des récepteurs qui seraient présents dans des vésicules sous-synaptiques (figure 1). Il a été montré en effet que le blocage de la fusion des vésicules membranaires par la toxine botulique prévient la LTP (Lledo *et al.*, 1998), ce qui implique un mécanisme d'exocytose de ces récepteurs. Une forme d'exocytose dendritique dépendante de la CaMKII (calmoduline kinase II) a été observée au niveau de neurones d'hippocampe en culture (Maletic-Savatic *et al.*, 1998).
- Des récepteurs AMPA membranaires, non synaptiques, situés à proximité des synapses (figure 1). Plusieurs études utilisant des techniques de microscopie ont montré que cette réserve de récepteurs « extrasynaptiques » est localisée au niveau de la membrane (Nusser *et al.*, 1998a) et que la distance entre les récepteurs extrasynaptiques et synaptiques n'est que de quelques microns. Cette distance peut donc être couverte en quelques secondes par des processus de transport membranaire. Ces données morphologiques ont été confirmées par une approche électrophysiologique utilisant l'expression de récepteurs AMPA recombinants (Hayashi *et al.*, 2000).

Un autre mécanisme postsynaptique à l'origine de l'expression de la LTP est la phosphorylation des récepteurs AMPA (Soderling & Derkach, 2000; Lee *et al.*, 2003), ce qui permet d'augmenter leur affinité pour le glutamate (Malenka & Nicoll, 1999; Soderling & Derkach, 2000; 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 (figure 1; Barria *et al.*, 1997). De plus, il a été montré que l'activation de la CaMKII est suffisante pour induire la LTP (Lledo *et al.*, 1995; Lisman *et al.*, 1997).

D'autres kinases sont aussi impliquées dans l'expression de la LTP : La PKA (protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique) est nécessaire pour induire la LTP au cours du développement postnatal précoce (Yasuda *et al.*, 2003). Elle permet (par phosphorylation) de lever l'inhibition exercée par la protéine phosphatase 1 (PP1) sur la CaMKII (Blitzer *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2000). La PKC (protéine kinase C) est un autre médiateur de la LTP (Hu *et al.*, 1987; Linden & Routtenberg, 1989). Son activation est nécessaire et même suffisante à l'expression de la LTP (Hrabetova & Sacktor, 1996). 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), a aussi été impliquée dans l'expression de la LTP (Sweatt, 2004; Thomas & Huganir, 2004).

1.1.3 Les modifications présynaptiques

Un certain nombre de travaux rapportent des modifications présynaptiques dans 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 & 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 (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) mais le messenger qui a sans doute suscité le plus grand intérêt est le monoxyde d'azote (NO). Le NO est une molécule très réactive qui possède une demi-vie de quelques secondes, qui n'est pas stockée dans des vésicules et qui, par conséquent, est synthétisée « à la demande » par une enzyme spécifique, la NO-synthase (NOS). Il existe trois types de NOS (neuronale, endothéliale et inductible) qui sont à l'origine de la synthèse de NO à partir de la L-arginine (Bredt & 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 & Snyder, 1995). Il est remarquable que l'implication du NO soit rapportée dans l'induction et l'expression de la LTP (Bon & Garthwaite, 2003; Haghikia *et al.*, 2007) ainsi que dans l'induction de la LTD (Daniel *et al.*, 1998). 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 au glutamate au niveau de la membrane (Ko & Kelly, 1999). Au niveau présynaptique, le NO agit en tant que messenger rétrograde afin d'augmenter la libération du glutamate (Larkman & Jack, 1995). Inversement, dans le cas de la LTD, le NO réduirait la sensibilité des récepteurs au glutamate (Daniel *et al.*, 1998).

1.1.4 Les modifications du nombre de synapses actives

Au niveau du système nerveux central (SNC), des synapses « inactives » (appelées synapses silencieuses) sont présentes. Ce sont des synapses pour lesquelles des stimuli n'entraînent pas de Courant Postsynaptique Excitateur (CPSE) détectable. L'induction d'une LTP au niveau de ces synapses peut provoquer les modifications présynaptiques et postsynaptiques préalablement décrites. Ces modifications synaptiques favoriseront l'activation de synapses préalablement silencieuses (Liao *et al.*, 1995).

1.1.5 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 (Yuste & Bonhoeffer, 2001).

1.2 La dépression à long terme

A partir de 1992, avec la mise au point de protocoles de stimulation capables d'induire une LTD de l'efficacité de la transmission synaptique sur des tranches d'hippocampe (Dudek & Bear, 1992), la caractérisation de la LTD s'est véritablement intensifiée. Il a été rapidement établi que la forme de LTD induite par des stimulations répétitives à basse fréquence (LFS pour *Low Frequency of Stimulation*), de 0,5 à 3 Hz, nécessite l'activation des récepteurs NMDA (Dudek & Bear, 1992; Mulkey & Malenka, 1992), provoquant ainsi une augmentation de la concentration de Ca^{2+} au niveau postsynaptique mais de moindre importance comparée à celle induisant la LTP (Mulkey & Malenka, 1992).

1.2.1 L'induction de la LTD

L'induction d'une LTD nécessite une stimulation présynaptique prolongée (*e.g.* 900 pulses) à basse fréquence (Dudek & Bear, 1992, 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 (figure 1) (Mulkey & Malenka, 1992). Ce signal calcique peut avoir plusieurs origines. Il peut provenir d'un afflux de Ca^{2+} extracellulaire qui est la conséquence de l'activation des récepteurs NMDA. En effet, il a été démontré que le blocage de ces récepteurs rend impossible l'induction de la LTD (Dudek & Bear, 1992; Mulkey & Malenka, 1992) alors que leur activation peut directement induire ce phénomène (Kandler *et al.*, 1998). L'augmentation transitoire de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} peut aussi résulter de l'activation des canaux calciques dendritiques sensibles au potentiel puisque leur blocage empêche l'induction de la LTD (Christie *et al.*, 1996a, 1996b). Par ailleurs, l'induction de la LTD pourrait aussi dépendre 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 », c'est-à-dire que la LTD induite au niveau d'une synapse se propage aux synapses avoisinantes (Nishiyama *et al.*, 2000). En effet, l'application d'un protocole de LTD au niveau d'une synapse, couplée à une libération de Ca^{2+} des réserves intracellulaires (par blocage de la PI3 kinase), induit non seulement une dépression de l'efficacité de la transmission synaptique de cette synapse mais aussi des synapses avoisinantes (Daw *et al.*, 2002).

1.2.2 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, elle diminue la probabilité d'ouverture du canal associé aux récepteurs AMPA (Banke *et al.*, 2000) et il a été observé que l'induction de la LTD est impossible chez des souris dont les résidus sérine 845 et 831 ont été remplacés par des résidus alanine par mutagenèse dirigée (Lee *et al.*, 2003). Parmi les kinases

impliquées, 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). De plus, des études biochimiques montrent une corrélation entre l'induction de la LTD avec une déphosphorylation des substrats de la PKA, ainsi que ceux de la PKC, alors que l'état de phosphorylation des substrats de la CaMKII ne semble pas intervenir (Kameyama *et al.*, 1998; Hrabetova & Sacktor, 2001). La déphosphorylation des substrats de la PKA serait provoquée par l'activation de la PP1 (Morishita *et al.*, 2001; Kirkwood & Bear, 1994; Mulkey *et al.*, 1994). La déphosphorylation du résidu sérine 845 par la PP1 provoquerait l'internalisation des récepteurs AMPA (figure 1) (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).

1.2.3 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). 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.

1.3 Induction différentielle de la potentialisation à long terme ou de la dépression à long terme au niveau des synapses excitatrices

1.3.1 Rôle de la fréquence de stimulation

Il est possible d'induire des formes de LTD ou de LTP par des protocoles de *pairing* (ou couplage), qui consistent à dépolariser à la fois l'élément présynaptique et l'élément postsynaptique (Johnston *et al.*, 2003). Ainsi l'induction de PPSE par une stimulation présynaptique à basse fréquence, couplée avec la génération de trains de PA postsynaptiques de 1 à 3 Hz, permet l'induction de la LTD alors que le couplage entre des stimulations présynaptiques à haute fréquence et la génération de PA rétrogrades, dans une gamme de fréquences plus importantes (de 30 à 200 Hz), entraîne l'induction de la LTP (Johnston *et al.*, 2003). Ces différences sont probablement dues à des changements de l'influx de Ca^{2+} au niveau postsynaptique (Bliss & Collingridge, 1993; Yang *et al.*, 1999).

1.3.2 La synchronisation des activités pré- et postsynaptiques

L'induction différentielle de la LTP ou de la LTD dépend aussi, de façon critique, de l'ordre et de la synchronisation des activités pré- et postsynaptiques (Markram *et al.*, 1997; Bi & Poo, 1998; Debanne *et al.*, 1998). Ce phénomène est décrit sous le terme de *spike timing-dependent plasticity* (STDP) (Abbott & Nelson, 2000). Pour les synapses excitatrices des neurones pyramidaux (couche 5 du cortex) ou de l'hippocampe, la LTP est induite si les PPSE (qui dépendent d'une activité présynaptique) se produisent avant la génération des PA postsynaptiques, dans une fenêtre de temps de 10 ms, alors que la LTD est induite si les PA postsynaptiques sont générés avant les PPSE (Markram *et al.*, 1997; Bi & Poo, 1998; Debanne *et al.*, 1998; Sjostrom *et al.*, 2001). Cette synchronisation dépend des signaux calciques produits par les PPSE et les PA rétrogrades (Yuste & Denk, 1995; Magee & Johnston, 1997).

1.3.3 Rôle des récepteurs NMDA

Bien que certaines formes de plasticité synaptique soient indépendantes de l'activation des récepteurs NMDA, ces derniers sont à l'origine de la majorité des phénomènes de LTP ou LTD décrits (Malenka & Bear, 2004). Le problème est de savoir comment l'activation d'un même récepteur peut aboutir à deux processus différents.

1.3.4 Structure et expression des récepteurs NMDA

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 & 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 & Kim, 2002; Cull-Candy & Leszkiewicz, 2004). Les sous-unités NR2A et NR2B sont les formes prédominantes dans le SNC, leur niveau d'expression variant au cours du développement (Monyer *et al.*, 1994; Babb *et al.*, 2005) et selon les régions cérébrales. Au niveau du cortex visuel du rat, la sous-unité NR2B est exprimée à la naissance et reste la sous-unité NR2 la plus exprimée jusqu'à la troisième semaine post-natale (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).

1.3.5 Orientation de la plasticité synaptique

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; Le Roux *et al.*, 2007).

Une étude récente a mis en évidence l'importance de la fixation des co-agonistes du glutamate (D-sérine et/ou glycine) sur la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA, dans l'orientation (LTP ou LTD) de la plasticité synaptique. En effet, l'application d'un protocole de LTP capable d'induire une augmentation à long

terme de l'efficacité de la transmission des synapses glutamatergiques de la région CA1 de l'hippocampe devient, en présence d'un bloqueur qui se lie au site de fixation des co-agonistes, incapable d'induire la LTP, mais au contraire induit une LTD (Krasteniakov *et al.*, 2005).

2 La plasticité des synapses inhibitrices

Depuis le postulat de Hebb en 1949, les études sur la plasticité synaptique se sont, pour la plus grande part, focalisées sur les synapses excitatrices. Cependant, des changements à long terme de l'efficacité des connexions synaptiques inhibitrices (GABAergiques ou glycinergiques) peuvent aussi contribuer au phénomène de mémorisation (Bradler & Barrionuevo, 1989; Steele & Maulk, 1999). Les connexions inhibitrices sont à l'origine de nombreuses fonctions. Elles permettent, par exemple, de moduler l'activité corticale au cours de la période post-natale (Kirkwood & Bear, 1995; Huang *et al.*, 1999) ou de synchroniser l'activité des réseaux neuronaux (Buzsaki *et al.*, 1992; McBain & Fisahn 2001; Jedlicka & Backus, 2006). Des travaux fondateurs ont d'abord décrit une LTP au niveau de synapses glycinergiques (inhibitrices) contrôlant l'excitabilité de la cellule de Mauthner dans le tronc cérébral du poisson rouge (Korn *et al.*, 1992; Oda *et al.*, 1995). La plasticité des synapses inhibitrices (GABAergiques ou glycinergiques) fait maintenant l'objet de nombreuses investigations (pour revues, voir Gaiarsa *et al.*, 2002; Gaiarsa, 2004; Kullmann & Lamsa, 2007). Comme pour la plasticité des synapses excitatrices, deux formes de plasticité synaptique de la transmission inhibitrice, LTP (Komatsu, 1996; McLean *et al.*, 1996; Caillard *et al.*, 1999a; Ouardouz & Sastry, 2000; Patenaude *et al.*, 2003) et LTD (McLean *et al.*, 1996; Morishita & Sastry, 1996; Kotak & Sanes, 2000; Chevalleyre & Castillo, 2003) 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. Un bon exemple de cette complexité a été décrit dans l'hippocampe où deux types d'interneurones différents ont été stimulés à l'aide d'un même protocole (capable d'induire de la LTP) : les interneurones du *stratum radiatum*, qui ciblent la partie dendritique des neurones pyramidaux, et les interneurones du *stratum pyramidale*, qui ciblent le soma de ces mêmes neurones. Le protocole de stimulation entraîne une potentialisation des synapses inhibitrices ciblant le soma des neurones pyramidaux et une dépression des synapses inhibitrices ciblant les dendrites de ces neurones (Mendoza *et al.*, 2006).

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 (Komatsu, 1994; McLean *et al.*, 1996; Caillard *et al.*, 1999a; Kotak & Sanes, 2000), ainsi que par la mesure de CPSI induits par la stimulation directe d'interneurones spécifiques (Hashimoto *et al.*, 1996; Holmgren & Zilberter, 2001).

2.1.1 Rôle de la fréquence de stimulation

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 & Iwakiri, 1993). À l'inverse, au niveau des noyaux profonds du cervelet, la LTP de la transmission synaptique inhibitrice est induite suite à des stimulations à haute fréquence (2 trains de 20 stimuli à 100 Hz) (Ouardouz & Sastry, 2000), alors qu'une stimulation à 10 Hz induit une LTD de ces mêmes synapses (Morishita & Sastry, 1996; Holmgren & Zilberter, 2001).

2.1.2 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 & Zilberter, 2001; Woodin *et al.*, 2003). À 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).

2.1.3 Le signal calcique

L'induction de la plasticité des synapses inhibitrices entre les interneurons et les cellules pyramidales nécessite également un signal Ca^{2+} postsynaptique (Kano *et al.*, 1992; Komatsu & Iwakiri, 1993; Komatsu, 1996; McLean *et al.*, 1996; Morishita & Sastry, 1996; Caillard *et al.*, 1999a; Ouardouz & Sastry, 2000). L'augmentation de la concentration de Ca^{2+} peut avoir plusieurs origines :

- L'activation de récepteurs NMDA postsynaptiques pour l'induction d'une LTD au niveau du cortex visuel (Komatsu & Iwakiri, 1993; Komatsu, 1994, 1996), de la région CA3 de l'hippocampe (McLean *et al.*, 1996; Caillard *et al.*, 1999b; Gubellini *et al.*, 2001) ou encore des noyaux profonds du cervelet (Morishita & Sastry, 1996; Ouardouz & Sastry, 2000).
- L'activation de canaux Ca^{2+} postsynaptiques sensibles au potentiel pour l'induction d'une LTP ou d'une LTD au niveau des noyaux profonds du cervelet (Kano *et al.*, 1992; Hashimoto *et al.*, 1996; Kano *et al.*, 1996) ou encore au niveau des synapses GABAergiques de l'hippocampe juvénile (P0-P8) (Caillard *et al.*, 1999b).
- La libération de Ca^{2+} des stores intracellulaires pour l'induction d'une LTP au niveau du cortex visuel (Komatsu, 1996) ou des cellules de Purkinje du cervelet (Hashimoto *et al.*, 1996).

2.2 Les mécanismes cellulaires permettant l'induction de la plasticité des synapses inhibitrices

Les données concernant les mécanismes cellulaires à l'origine des modifications de l'efficacité de la transmission synaptique inhibitrice sont encore rares.

2.2.1 Pour la potentialisation à long terme

Comme dans le cas des synapses excitatrices, le recrutement de « synapses silencieuses » a été rapporté pour la LTP des synapses glycinergiques contrôlant les cellules de Mauthner chez le poisson rouge (Charpier *et al.*, 1995). Dans le gyrus denté, l'insertion de nouveaux récepteurs GABA_A permet l'augmentation d'amplitude des CPSI (Nusser *et al.*, 1998b). Sur des neurones d'hippocampe en culture, 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, dans le cervelet, l'induction d'une LTP des synapses inhibitrices nécessite une activité phosphatase postsynaptique (Kano *et al.*, 1996; Morishita & Sastry, 1996).

2.2.2 Pour 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 interneuron et une cellule pyramidale) qui requiert un signal Ca^{2+} postsynaptique dépendant de l'activation de récepteurs NMDA (Wang & 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 (Chevalyère & Castillo, 2003). Le rôle des endocannabinoïdes a aussi été mis en évidence au niveau du cortex (Hill *et al.*, 2007).

2.2.3 Induction différentielle de la potentialisation à long terme ou de la dépression à long terme 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 & 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 il apparaît que cet influx de Ca^{2+} est 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 & 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).

3 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 ».

3.1 Définition

Au niveau central, l'homéostasie est l'idée selon laquelle le cerveau conserve un niveau d'activité moyen (Turrigiano & Nelson, 2004; Davis, 2006). Bien qu'ils soient classiques, plusieurs critères définissent le contrôle homéostatique d'un système (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 déceler des perturbations normales de son activité et, en réponse à ces perturbations, 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 (Davis & Goodman, 1998; Turrigiano & Nelson, 2000; Marder & Prinz, 2002; Burrone & Murthy, 2003; Turrigiano & 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 (Burrone & Murthy, 2003; Turrigiano & Nelson, 2004; Davis, 2006).

La plasticité homéostatique apparaît, par conséquent, comme un processus adaptatif chargé de contraindre la plasticité synaptique pour normaliser le niveau d'excitabilité d'un neurone (Davis & Goodman, 1998; Turrigiano *et al.*, 1998; Turrigiano & Nelson, 2000; Davis & Bezprozvanny, 2001; Marder & Prinz, 2002; Burrone & Murthy, 2003). L'un de ses aspects correspond au « *synaptic scaling* » ou « ajustement synaptique » (Turrigiano *et al.*, 1998).

3.2 Mise en évidence de la plasticité homéostatique

La plasticité homéostatique a été décrite à partir de données provenant de la jonction neuromusculaire (Davis & Goodman 1998a, 1998b) ou de réseaux de neurones centraux en culture (Rao & 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 & Shatz, 1996; Desai *et al.*, 1999; Sanes & Lichtman, 1999). Des expériences de privation sensorielle, par la suture d'un œil, 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 (Hubel & Wiesel, 1970; Daw *et al.*, 1992; Desai *et al.*, 1999, 2002; Maffei *et al.*, 2006).

3.2.1 Mise en évidence au niveau des synapses excitatrices

Plusieurs groupes travaillant sur des cultures de neurones glutamatergiques du néocortex (Turrigiano *et al.*, 1998; Leslie *et al.*, 2001), de l'hippocampe (Rao & 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 tétrodontoxine (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 aussi 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 à celle de la quantité de neurotransmetteur libéré (Murthy *et al.*, 2001; Burrone *et al.*, 2002).

3.2.2 Mise en évidence au niveau des synapses inhibitrices

La plupart des études ont été réalisées sur des tranches de cortex visuel dont l'activité a été diminuée pharmacologiquement à l'aide de TTX ou par privation sensorielle (Morales *et al.*, 2002; Chattopadhyaya *et al.*, 2004; Maffei *et al.*, 2004). 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 (Kilman *et al.*, 2002; Turrigiano & 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).

3.2.3 Mise en évidence au niveau d'un réseau neuronal

La suppression de l'activité d'un neurone dans un réseau a été réalisée (Burrone *et al.*, 2002) sur des cultures de neurones d'hippocampe par la surexpression d'un canal K⁺ rectifiant entrant (Kir). Ainsi, un neurone en culture a été transfecté avec une construction génique codant pour la protéine Kir2.1 couplée à la GFP (*Green Fluorescent Protein*) afin de pouvoir localiser le neurone transfecté. La transfection du neurone a été réalisée, soit après 2 jours de culture (avant l'établissement des connexions neuronales), soit après 11 jours de culture (après l'établissement de ces connexions). Vingt-quatre heures après la transfection, la surexpression de Kir2.1 entraîne une hyperpolarisation du neurone. Les auteurs ont également quantifié le nombre de synapses activées en utilisant un marqueur fluorescent des vésicules synaptiques de recapture. Lors de la réduction de l'activité d'un neurone avant la formation des synapses, une diminution du nombre de synapses actives de ce neurone a été observée par rapport à des neurones non transfectés. Après la réduction de l'activité d'un neurone dont les connexions synaptiques étaient déjà établies, une augmentation d'amplitude des CPSE, enregistrés dans ce neurone, et du nombre de synapses actives ont été détectés. Dans un réseau neuronal où les connexions

synaptiques sont établies, un neurone dont l'activité est perturbée (comme par exemple lors de la surexpression de la protéine Kir) voit donc 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 aussi 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 & Hen, 2005). Par contre, la neurogenèse serait néfaste si l'intégration de nouveaux neurones entraîne des dérèglements de l'activité des réseaux aboutissant à des manifestations de type épileptique (Scharfman *et al.*, 2003). L'insertion de nouveaux neurones peut entraîner des changements dans le mode de fonctionnement du réseau afin de garder un niveau d'activité fonctionnel. Ainsi, les changements d'activité induits par l'insertion d'un neurone exciteur 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 & 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.

3.3 La balance excitation/inhibition : une nouvelle méthode pour appréhender la coordination entre les 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

& Zador, 2003; Higley & Contreras, 2006; Le Roux *et al.*, 2006) permet de déterminer les composantes excitatrice et inhibitrice d'une réponse à une stimulation et donc de déterminer facilement une balance excitation/inhibition (E/I) des signaux synaptiques reçus par un neurone. Au niveau des neurones pyramidaux (neurones qui élaborent les signaux de sortie corticaux) de la couche 5 du cortex visuel de rat, la stimulation électrique à basse fréquence (0,06 Hz) des couches 2/3, 4 ou 6 permet le recrutement de microcircuits neuronaux excitateurs et inhibiteurs afférents sur le neurone pyramidal étudié. La réponse composite enregistrée après intégration dendritique est composée de 20 % d'excitation et de 80 % d'inhibition (20/80 %) par rapport au changement de conductance totale de la réponse (Le Roux *et al.*, 2006). L'application en couche 2/3, 4 ou 6 d'un protocole de stimulation à haute fréquence (HFS), identique à ceux utilisés pour induire la LTP d'une synapse au niveau de l'hippocampe ou du cortex (voir ci-dessus), entraîne une augmentation en 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, 2007). Enfin, l'application d'un protocole de stimulation à basse fréquence (LFS) en couche 4 (identique à ceux utilisés pour induire la LTD synaptique) provoque une dépression en 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). Ces deux protocoles de stimulation doivent donc permettre aux réseaux neuronaux d'intégrer de 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. Ils se traduisent effectivement par des modifications à long terme des entrées excitatrices et inhibitrices sur le neurone pyramidal enregistré. Cependant, il est remarquable que la balance E/I reste stable autour d'une valeur de 20/80 % que l'on peut donc définir comme « *set-point* » du système neuronal du cortex. 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. Par contre, les protocoles de stimulation que nous avons appliqués (HFS ou LFS) mettent en place une « *potentiation homéostatique* » ou une « *dépression homéostatique* » de l'excitation et de l'inhibition (figure 2), 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

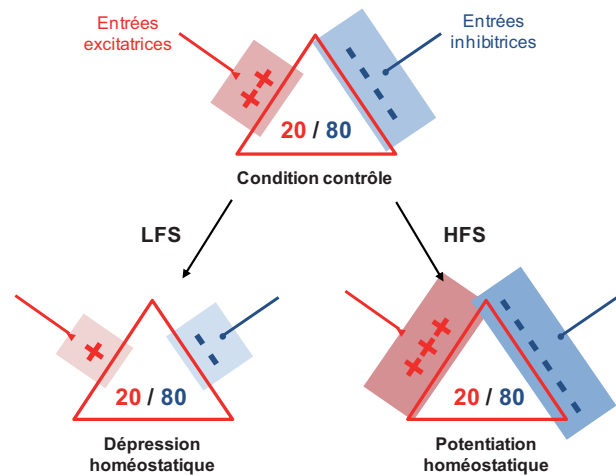


Fig. 2. La plasticité homéostatique. Les neurones pyramidaux de la couche 5 du cortex visuel reçoivent de nombreuses entrées excitatrices (rouge) et inhibitrices (bleu). L'intégration de ces entrées est telle que la balance entre l'excitation et l'inhibition (E/I) perçue par ces neurones est de 20/80 %. L'application d'un protocole de stimulation à haute ou basse fréquence (HFS ou LFS), utilisé pour induire, respectivement, de la LTP ou de la LTD, entraîne des changements coordonnés de la force des entrées excitatrices et inhibitrices perçues par le neurone pyramidal. Par conséquent, la balance E/I reste stable autour d'une valeur cible de 20/80 %.

les phases d'apprentissage ou de mémorisation. Ces processus de plasticité homéostatique sont dépendants de l'activation des récepteurs NMDA (Le Roux *et al.*, 2007).

Ces données mettent en évidence une nouvelle forme de plasticité homéostatique qui contrairement au « *synaptic scaling* », 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 (Davis, 2006), avec un « *set-point* » et des mécanismes de rétro-contrôle, 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.

Conclusion

L'évolution du concept de plasticité synaptique appliqué au fonctionnement des réseaux neuronaux ne remet pas en cause l'ensemble des mécanismes cellulaires ni leurs conséquences fonctionnelles au niveau synaptique lorsqu'on applique un protocole destiné

à changer durablement l'efficacité synaptique ; par contre il fait appel à une nouvelle dimension qui n'apparaît pas lorsqu'on étudie la plasticité d'une seule synapse, à savoir les conséquences de la plasticité d'une synapse individuelle sur les synapses environnantes et sur le réseau neuronal dont elle fait partie. La plasticité homéostatique, qui *a priori* peut paraître antinomique, apporte donc une vision globale du comportement d'un réseau neuronal lorsqu'on lui applique des protocoles de stimulation reproduisant l'activité corticale *in vivo*.

Références

- Abbott L.F. & Nelson S.B., Synaptic plasticity : taming the beast. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3 Suppl, 1178–1183.
- Abidin I., Kohler T., Weiler E., Zoidl G., Eysel U.T., Lessmann V. & Mittmann T., Reduced presynaptic efficiency of excitatory synaptic transmission impairs LTP in the visual cortex of BDNF-heterozygous mice. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 24, 3519–3531.
- Abraham W.C. & Bear M.F., Metaplasticity : the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.*, 1996, 19, 126–130.
- Alkon D.L. & Nelson T.J., Specificity of molecular changes in neurons involved in memory storage. *Faseb J.*, 1990, 4, 1567–1576.
- Ascher P. & Nowak L., The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurons in culture. *J. Physiol.*, 1988, 399, 247–266.
- Babb T.L., Mikuni N., Najm I., Wylie C., Olive M., Dollar C. & MacLennan H., Pre- and postnatal expressions of NMDA receptors 1 and 2B subunit proteins in the normal rat cortex. *Epilepsy Res.*, 2005, 64, 23–30.
- Banke T.G., Bowie D., Lee H., Huganir R.L., Schousboe A. & Traynelis S.F. Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 89–102.
- Barria A., Muller D., Derkach V., Griffith L.C., Soderling T.R., Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science*, 1997, 276, 2042–2045.
- Bear M.F. & Malenka R.C., Synaptic plasticity : LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1994, 4, 389–399.
- Ben-Ari Y., Excitatory actions of gaba during development : the nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 3, 728–739.
- Berberich S., Punnakkal P., Jensen V., Pawlak V., Seeburg P.H., Hvalby O. & Kohr G., Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 6907–6910.
- Bi G.Q. & Poo M.M., Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons : dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 10464–10472.
- Bliss T.V. & Gardner-Medwin A.R., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 1973, 232, 357–374.
- Bliss T.V. & Lomo., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 1973, 232, 331–356.
- Bliss T.V. & Collingridge G.L., A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361, 31–39.
- Blitzer R.D., Connor J.H., Brown G.P., Wong T., Shenolikar S., Iyengar R. & Landau E.M., Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science*, 1998, 280, 1940–1942.
- Bon C.L. & Garthwaite J. On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.*, 2003, 23, 1941–1948.
- Borg-Graham L.J., Monier C. & Fregnac Y., Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons. *Nature*, 1998, 393, 369–373.
- Bradler J.E. & Barrioneuvo G., Long-term potentiation in hippocampal CA3 neurons : tetanized input regulates heterosynaptic efficacy. *Synapse*, 1989, 4, 132–142.
- Bredt D.S. & Nicoll R.A., AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron*, 2003, 40, 361–379.
- Bredt D.S. & Snyder S.H., Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*, 1992, 8, 3–11.
- Brown G.P., Blitzer R.D., Connor J.H., Wong T., Shenolikar S., Iyengar R. & Landau E.M., Long-term potentiation induced by theta frequency stimulation is regulated by a protein phosphatase-1-operated gate. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 7880–7887.
- Burrone J. & Murthy V.N., Synaptic gain control and homeostasis. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2003, 13, 560–567.
- Burrone J., O'Byrne M. & Murthy V.N., Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. *Nature*, 2002, 420, 414–418.
- Buzsaki G., Horvath Z., Urioste R., Hetke J. & Wise K. (1992) High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 1992, 256, 1025–1027.
- Caillard O., Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Long-term potentiation of GABAergic synaptic transmission in neonatal rat hippocampus. *J. Physiol.*, 1999a, 518 (Pt 1), 109–119.
- Caillard O., Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Mechanisms of induction and expression of long-term depression at GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 1999b, 19, 7568–7577.
- Carroll R.C., Lissin D.V., von Zastrow M., Nicoll R.A., Malenka R.C., Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nat. Neurosci.*, 1999, 2, 454–460.
- Charpier S., Behrends J.C., Triller A., Faber D.S. & Korn H., “Latent” inhibitory connections become functional during activity-dependent plasticity. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 1995, 92, 117–120.
- Chattopadhyaya B., Di Cristo G., Higashiyama H., Knott G.W., Kuhlman S.J., Welker E. & Huang Z.J.,

- Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *J. Neurosci.*, 2004, 24, 9598–9611.
- Chen P.E. & Wyllie D.J., Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 147, 839–853.
- Chevalayre V. & Castillo P.E., Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses : a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron*, 2003, 38, 461–472.
- Christie B.R., Magee J.C. & Johnston D., The role of dendritic action potentials and Ca²⁺ influx in the induction of homosynaptic long-term depression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Learn. Mem.*, 1996a, 3, 160–169.
- Christie B.R., Magee J.C. & Johnston D., Dendritic calcium channels and hippocampal long-term depression. *Hippocampus*, 1996b, 6, 17–23.
- Collingridge G.L., Kehl S.J. & McLennan H., Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.*, 1983, 334, 33–46.
- Cull-Candy S., Brickley S. & Farrant M., NMDA receptor subunits : diversity, development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001, 11, 327–335.
- Cull-Candy S.G. & Leszkiewicz D.N., Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE*, 2004, re16.
- Daniel H., Levenes C. & Crepel F., Cellular mechanisms of cerebellar LTD. *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 401–407.
- Daoudal G. & Debanne D., Long-term plasticity of intrinsic excitability : learning rules and mechanisms. *Learn. Mem.*, 2003, 10, 456–465.
- Davis G.W. & Goodman C.S., Synapse-specific control of synaptic efficacy at the terminals of a single neuron. *Nature*, 1998, 392, 82–86.
- Davis G.W. & Bezprozvanny I., Maintaining the stability of neural function : a homeostatic hypothesis. *Annu. Rev. Physiol.*, 2001, 63, 847–869.
- Davis G.W., Homeostatic control of neural activity : From Phenomenology to Molecular Design. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2006, 29, 307–323.
- Daw M.I., Bortolotto Z.A., Saulle E., Zaman S., Collingridge G.L. & Isaac J.T., Phosphatidylinositol 3 kinase regulates synapse specificity of hippocampal long-term depression. *Nat. Neurosci.*, 2002, 5, 835–836.
- Daw N.W., Fox K., Sato H. & Czepita D., Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 1992, 67, 197–202.
- De Gois S., Schafer M.K., Defamie N., Chen C., Ricci A., Weihe E., Varoqui H. & Erickson J.D., Homeostatic scaling of vesicular glutamate and GABA transporter expression in rat neocortical circuits. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 7121–7133.
- Debanne D., Gahwiler B.H. & Thompson S.M., Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J. Physiol.*, 1998, 507 (Pt 1), 237–247.
- Desai N.S., Rutherford L.C. & Turrigiano G.G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.*, 1999, 2, 515–520.
- Desai N.S., Cudmore R.H., Nelson S.B. & Turrigiano G.G., Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat. Neurosci.*, 2002, 5, 783–789.
- Doetsch F. & Hen R., Young and excitable : the function of new neurons in the adult mammalian brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2005, 15, 121–128.
- Dudek S.M. & Bear M.F., Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4363–4367.
- Dudek S.M. & Bear M.F. Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. *J. Neurosci.*, 1993, 13, 2910–2918.
- Echegoyen J., Neu A., Graber K.D. & Soltesz I., Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade : synaptic scaling, intrinsic plasticity and age-dependence. *PLoS ONE*, 2007, 2, e700.
- Ehlers M.D., Reinsertion or degradation of AMPA receptors determined by activity-dependent endocytic sorting. *Neuron*, 2000, 28, 511–525.
- El-Husseini Ael D., Schnell E., Dakoji S., Sweeney N., Zhou Q., Prange O., Gauthier-Campbell C., Aguilera-Moreno A., Nicoll R.A. & Brecht D.S., Synaptic strength regulated by palmitate cycling on PSD-95. *Cell*, 2002, 108, 849–863.
- Erickson J.D., De Gois S., Varoqui H., Schafer M.K. & Weihe E. Activity-dependent regulation of vesicular glutamate and GABA transporters : a means to scale quantal size. *Neurochem. Int.*, 2006, 48, 643–649.
- Forrest D., Yuzaki M., Soares H.D., Ng L., Luk D.C., Sheng M., Stewart C.L., Morgan J.I., Connor J.A. & Curran T., Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron*, 1994, 13, 325–338.
- Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R. & Gouaux E., Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*, 2005, 438, 185–192.
- Gaiarsa J.L., Plasticity of GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J. Cell. Mol. Med.*, 2004, 8, 31–37.
- Gaiarsa J.L., Caillard O. & Ben-Ari Y., Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses : mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 564–570.
- Gomez-Lira G., Lamas M., Romo-Parra H. & Gutierrez R., Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 6939–6946.
- Gubellini P., Ben-Ari Y. & Gaiarsa J.L., Activity- and age-dependent GABAergic synaptic plasticity in the developing rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 14, 1937–1946.
- Haghikia A., Mergia E., Friebe A., Eysel U.T., Koesling D. & Mittmann T., Long-term potentiation in the visual cortex requires both nitric oxide receptor guanylyl cyclases. *J. Neurosci.*, 2007, 27, 818–823.
- Hashimoto T., Ishii T. & Ohmori H., Release of Ca²⁺ is the crucial step for the potentiation of IPSCs in the

- cultured cerebellar Purkinje cells of the rat. *J. Physiol.*, 1996, 497 (Pt 3), 611–627.
- Hayashi Y., Shi S.H., Esteban J.A., Piccini A., Poncer J.C. & Malinow R., Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII : requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science*, 2000, 287, 2262–2267.
- Hebb D.O., The Organization of Behavior : A Neurophysiological Theory. *John Wiley and Sons*, 1949.
- Higley M.J. & Contreras D., Balanced excitation and inhibition determine spike timing during frequency adaptation. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 448–457.
- Hill E.L., Gallopin T., Ferezou I., Cauli B., Rossier J., Schweitzer P. & Lambolez B., Functional CB1 Receptors Are Broadly Expressed in Neocortical GABAergic and Glutamatergic Neurons. *J. Neurophysiol.*, 2007, 97, 2580–2589.
- Holmgren C.D. & Zilberter Y., Coincident spiking activity induces long-term changes in inhibition of neocortical pyramidal cells. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 8270–8277.
- Hrabetova S. & Sacktor T.C., Bidirectional regulation of protein kinase M zeta in the maintenance of long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci.*, 1996, 16, 5324–5333.
- Hrabetova S. & Sacktor T.C., Transient translocation of conventional protein kinase C isoforms and persistent downregulation of atypical protein kinase Mzeta in long-term depression. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2001, 95, 146–152.
- Hu G.Y., Hvalby O., Walaas S.I., Albert K.A., Skjeflo P., Andersen P. & Greengard P., Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long term potentiation. *Nature*, 1987, 328, 426–429.
- Huang Z.J., Kirkwood A., Pizzorusso T., Porciatti V., Morales B., Bear M.F., Maffei L. & Tonegawa S., BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 1999, 98, 739–755.
- Hubel D.H. & Wiesel T.N., The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.*, 1970, 206, 419–436.
- Jaffrey S.R. & Snyder S.H., Nitric oxide : a neural messenger. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1995, 11, 417–440.
- Jedlicka P. & Backus K.H., Inhibitory transmission, activity-dependent ionic changes and neuronal network oscillations. *Physiol. Res.*, 2006, 55, 139–149.
- Johnston D., Christie B.R., Frick A., Gray R., Hoffman D.A., Schexnayder L.K., Watanabe S. & Yuan L.L., Active dendrites, potassium channels and synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2003, 358, 667–674.
- Kameyama K., Lee H.K., Bear M.F. & Huganir R.L., Involvement of a postsynaptic protein kinase A substrate in the expression of homosynaptic long-term depression. *Neuron*, 1998, 21, 1163–1175.
- Kandel E.R., Genes, synapses, and long-term memory. *J. Cell. Physiol.*, 1997, 173, 124–125.
- Kandler K., Katz L.C. & Kauer J.A., Focal photolysis of caged glutamate produces long-term depression of hippocampal glutamate receptors. *Nat. Neurosci.*, 1998, 1, 119–123.
- Kano M., Fukunaga K. & Konnerth A., Ca(2+)-induced rebound potentiation of gamma-aminobutyric acid-mediated currents requires activation of Ca2+/calmodulin-dependent kinase II. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 13351–13356.
- Kano M., Rexhausen U., Dreessen J. & Konnerth A., Synaptic excitation produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 1992, 356, 601–604.
- Katz L.C. & Shatz C.J., Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, 1996, 274, 1133–1138.
- Kew J.N., Richards J.G., Mutel V. & Kemp J.A., Developmental changes in NMDA receptor glycine affinity and ifenprodil sensitivity reveal three distinct populations of NMDA receptors in individual rat cortical neurons. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 1935–1943.
- Kilman V., van Rossum M.C. & Turrigiano G.G., Activity deprivation reduces miniature IPSC amplitude by decreasing the number of postsynaptic GABA(A) receptors clustered at neocortical synapses. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 1328–1337.
- Kirkwood A., Dudek S.M., Gold J.T., Aizenman C.D. & Bear M.F., Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science*, 1993, 260, 1518–1521.
- Kirkwood A. & Bear M.F., Hebbian synapses in visual cortex. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 1634–1645.
- Kittler J.T., Delmas P., Jovanovic J.N., Brown D.A., Smart T.G. & Moss S.J., Constitutive endocytosis of GABAA receptors by an association with the adaptin AP2 complex modulates inhibitory synaptic currents in hippocampal neurons. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 7972–7977.
- Ko G.Y. & Kelly P.T., Nitric oxide acts as a postsynaptic signaling molecule in calcium/calmodulin-induced synaptic potentiation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 1999, 19, 6784–6794.
- Komatsu Y., GABAB 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.*, 1996, 16, 6342–6352.
- Komatsu Y. & Iwakiri M. Long-term modification of inhibitory synaptic transmission in developing visual cortex. *Neuroreport*, 1993, 4, 907–910.
- Korn H., Oda Y. & Faber D.S., Long-term potentiation of inhibitory circuits and synapses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 1992, 89, 440–443.
- Kotak V.C. & Sanes D.H., Long-lasting inhibitory synaptic depression is age- and calcium-dependent. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 5820–5826.
- Krasteniakov N.V., Martina M. & Bergeron R., Role of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor in synaptic plasticity induced by pairing. *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 21, 2782–2792.

- Kullmann D.M. & Lamsa K.P., Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007, 9, 687–99.
- Kullmann D.M. & Nicoll R.A., Long-term potentiation is associated with increases in quantal content and quantal amplitude. *Nature*, 1992, 357, 240–244.
- Larkman A.U. & Jack J.J., Synaptic plasticity : hippocampal LTP. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1995, 5, 324–334.
- Larkum M.E., Zhu J.J. & Sakmann B. Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons. *J. Physiol.*, 2001, 533, 447–466.
- Le Roux N., Amar M., Baux G. & Fossier P., Homeostatic control of the excitation-inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 24, 3507–3518.
- Le Roux N., Amar M., Moreau A. & Fossier P., Involvement of NR2A or NR2B-containing NMDA receptors in the potentiation of cortical layer 5 pyramidal neurons inputs depends on the developmental stage. *Eur. J. Neurosci.*, 2007, 26, 289–301.
- Lee H.K., Barbarosie M., Kameyama K., Bear M.F. & Huganir R.L., Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature*, 2000, 405, 955–959.
- Lee H.K., Takamiya K., Han J.S., Man H., Kim C.H., Rumbaugh G., Yu S., Ding L., He C., Petralia R.S., Wenthold R.J., Gallagher M. & Huganir R.L., Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell*, 2003, 112, 631–643.
- Lee S.H., Liu L., Wang Y.T., Sheng M., Clathrin adaptor AP2 and NSF interact with overlapping sites of GluR2 and play distinct roles in AMPA receptor trafficking and hippocampal LTD. *Neuron*, 2002, 36, 661–674.
- Leslie K.R., Nelson S.B. & Turrigiano G.G., Postsynaptic depolarization scales quantal amplitude in cortical pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 2001, 21, RC170.
- Liao D., Hessler N.A. & Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*, 1995, 375, 400–404.
- Linden D.J. & Routtenberg A., The role of protein kinase C in long-term potentiation : a testable model. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 1989, 14, 279–296.
- Lisman J., Malenka R.C., Nicoll R.A. & Malinow R. Learning mechanisms : the case for CaM-KII. *Science*, 1997, 276, 2001–2002.
- Lisman J., Schulman H. & Cline H., The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 3, 175–190.
- Lissin D.V., Gomperts S.N., Carroll R.C., Christine C.W., Kalman D., Kitamura M., Hardy S., Nicoll R.A., Malenka R.C. & von Zastrow M., Activity differentially regulates the surface expression of synaptic AMPA and NMDA glutamate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95, 7097–7102.
- Liu S., Wang J., Zhu D., Fu Y., Lukowiak K. & Lu Y.M., Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 2003, 23, 732–736.
- Liu X.B., Murray K.D. & Jones E.G., Switching of NMDA receptor 2A and 2B subunits at thalamic and cortical synapses during early postnatal development. *J. Neurosci.*, 2004a, 24, 8885–8895.
- Liu L., Wong T.P., Pozza M.F., Lingenhoehl K., Wang Y., Sheng M., Auberson Y.P., Wang Y.T., Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, 2004b, 304, 1021–1024.
- Lledo P.M., Hjelmstad G.O., Mukherji S., Soderling T.R., Malenka R.C. & Nicoll R.A. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1995, 92, 11175–11179.
- Lledo P.M., Zhang X., Sudhof T.C., Malenka R.C. & Nicoll R.A., Postsynaptic membrane fusion and long-term potentiation. *Science*, 1998, 279, 399–403.
- Lynch G., Larson J., Kelso S., Barrionuevo G. & Schottler F., Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*, 1983, 305, 719–721.
- Lynch M.A., Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev.*, 2004, 84, 87–136.
- MacDermott A.B., Mayer M.L., Westbrook G.L., Smith S.J. & Barker J.L., NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 1986, 321, 519–522.
- Maffei A., Nelson S.B. & Turrigiano G.G., Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat. Neurosci.*, 2004, 7, 1353–1359.
- Maffei A., Nataraj K., Nelson S.B. & Turrigiano G.G., Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature*, 2006, 443, 81–84.
- Magee J.C. & Johnston D., A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 1997, 275, 209–213.
- Malenka R.C. & Nicoll R.A., Long-term potentiation—a decade of progress? *Science*, 1999, 285, 1870–1874.
- Malenka R.C. & Bear M.F., LTP and LTD : an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004, 44, 5–21.
- Maletic-Savatic M., Koothan T. & Malinow R., Calcium-evoked dendritic exocytosis in cultured hippocampal neurons. Part II : mediation by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 6814–6821.
- Malinow R. & Miller J.P., Postsynaptic hyperpolarization during conditioning reversibly blocks induction of long-term potentiation. *Nature*, 1986, 320, 529–530.
- Malinow R., Mainen Z.F. & Hayashi Y., LTP mechanisms : from silence to four-lane traffic. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2000, 10, 352–357.
- Malinow R. & Malenka R.C., AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2002, 25, 103–126.
- Marder E., Prinz A.A., Modeling stability in neuron and network function : the role of activity in homeostasis. *Bioessays*, 2002, 24, 1145–1154.

- Markram H., Lubke J., Frotscher M. & Sakmann B., Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 1997, 275, 213–215.
- Massey P.V., Johnson B.E., Moulton P.R., Auberson Y.P., Brown M.W., Molnar E., Collingridge G.L. & Bashir Z.I., Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci.*, 2004, 24, 7821–7828.
- Matsuda K., Kamiya Y., Matsuda S., Yuzaki M., Cloning and characterization of a novel NMDA receptor subunit NR3B : a dominant subunit that reduces calcium permeability. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2002, 100, 43–52.
- Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G.C. & Kasai H., Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 2004, 429, 761–766.
- McBain C.J. & Fisahn A., Interneurons unbound. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, 2, 11–23.
- McLean H.A., Caillard O., Ben-Ari Y. & Gaiarsa J.L., Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J. Physiol.*, 1996, 496 (Pt 2), 471–477.
- Meltzer L.A., Yabaluri R., Deisseroth K., A role for circuit homeostasis in adult neurogenesis. *Trends Neurosci.*, 2005, 28, 653–660.
- Mendoza E., Galarraga E., Tapia D., Laville A., Hernandez-Echeagaray E. & Bargas J., Differential induction of long term synaptic plasticity in inhibitory synapses of the hippocampus. *Synapse*, 2006, 60, 533–542.
- Monier C., Chavane F., Baudot P., Graham L.J. & Fregnac Y., Orientation and direction selectivity of synaptic inputs in visual cortical neurons : a diversity of combinations produces spike tuning. *Neuron*, 2003, 37, 663–680.
- Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J., Sakmann B. & Seeburg P.H., Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, 1994, 12, 529–540.
- Morales B., Choi S.Y. & Kirkwood A., Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 8084–8090.
- Morishita W., Connor J.H., Xia H., Quinlan E.M., Shenolikar S. & Malenka R.C., Regulation of synaptic strength by protein phosphatase 1. *Neuron*, 2001, 32, 1133–1148.
- Morishita W. & Sastry B.R., Postsynaptic mechanisms underlying long-term depression of GABAergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei. *J. Neurophysiol.*, 1996, 76, 59–68.
- Moulder K.L., Meeks J.P. & Mennerick S., Homeostatic regulation of glutamate release in response to depolarization. *Mol. Neurobiol.*, 2006, 33, 133–153.
- Mulkey R.M., Endo S., Shenolikar S., Malenka R.C., Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. *Nature*, 1994, 369, 486–488.
- Mulkey R.M. & Malenka R.C., Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 1992, 9, 967–975.
- Nicoll R.A. & Malenka R.C., Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1995, 377, 115–118.
- Nishimune A., Isaac J.T., Molnar E., Noel J., Nash S.R., Tagaya M., Collingridge G.L., Nakanishi S. & Henley J.M., NSF binding to GluR2 regulates synaptic transmission. *Neuron*, 1998, 21, 87–97.
- Nishiyama M., Hong K., Mikoshiba K., Poo M.M. & Kato K., Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature*, 2000, 408, 584–588.
- Nusser Z., Lujan R., Laube G., Roberts J.D., Molnar E. & Somogyi P., Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron*, 1998a, 21, 545–559.
- Nusser Z., Hajos N., Somogyi P. & Mody I., Increased number of synaptic GABA(A) receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature*, 1998b, 395, 172–177.
- O'Brien R.J., Kamboj S., Ehlers M.D., Rosen K.R., Fischbach G.D. & Huganir R.L., Activity-dependent modulation of synaptic AMPA receptor accumulation. *Neuron*, 1998, 21, 1067–1078.
- Oda Y., Charpier S., Murayama Y., Suma C. & Korn H., Long-term potentiation of glycinergic inhibitory synaptic transmission. *J. Neurophysiol.*, 1995, 74, 1056–1074.
- Oliet S.H., Malenka R.C. & Nicoll R.A., Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron*, 1997, 18, 969–982.
- Ouardouz M. & Sastry B.R., Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei. *J. Neurophysiol.*, 2000, 84, 1414–1421.
- Patenaude C., Chapman C.A., Bertrand S., Congar P. & Lacaille J.C., GABAB receptor- and metabotropic glutamate receptor-dependent cooperative long-term potentiation of rat hippocampal GABAA synaptic transmission. *J. Physiol.*, 2003, 553, 155–167.
- Philpot B.D., Cho K.K. & Bear M.F., Obligatory Role of NR2A for Metaplasticity in Visual Cortex. *Neuron*, 2007, 53, 495–502.
- Poo M.M., Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, 2, 24–32.
- Rao A. & Craig A.M., Activity regulates the synaptic localization of the NMDA receptor in hippocampal neurons. *Neuron*, 1997, 19, 801–812.
- Rutherford L.C., Nelson S.B. & Turrigiano G.G., BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*, 1998, 21, 521–530.
- Sanes J.R. & Lichtman J.W., Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, 22, 389–442.
- Scharfman H.E., Sollas A.L., Berger R.E. & Goodman J.H., Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells

- after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J. Neurophysiol.*, 2003, 90, 2536–2547.
- Schnell E., Sizemore M., Karimzadegan S., Chen L., Brecht D.S. & Nicoll R.A., Direct interactions between PSD-95 and stargazin control synaptic AMPA receptor number. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, 99, 13902–13907.
- Sheng M., Molecular organization of the postsynaptic specialization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, 98, 7058–7061.
- Sheng M. & Hyoung Lee S., AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity : major unanswered questions. *Neurosci. Res.*, 2003, 46, 127–134.
- Sheng M. & Kim M.J., Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science*, 2002, 298, 776–780.
- Shi S., Hayashi Y., Esteban J.A. & Malinow R., Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell*, 2001, 105, 331–343.
- Shu Y., Hasenstaub A. & McCormick D.A., Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, 2003, 423, 288–293.
- Sjostrom P.J., Turrigiano G.G. & Nelson S.B., Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*, 2001, 32, 1149–1164.
- Soderling T.R. & Derkach V.A., Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci.*, 2000, 23, 75–80.
- Song I. & Huganir R.L., Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 578–588.
- Steele P.M. & Mauk M.D., Inhibitory control of LTP and LTD : stability of synapse strength. *J. Neurophysiol.*, 1999, 81, 1559–1566.
- Sudhof T.C., The synaptic cleft and synaptic cell adhesion. In *Synapses*, W.M.Cowan, T.C. Sudhof, and C.F. Stevens, eds. (Baltimore, MD : Johns Hopkins University Press), 2001, 275–313.
- Sweatt J.D., Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2004, 14, 311–317.
- Tang Y.P., Shimizu E., Dube G.R., Rampon C., Kerchner G.A., Zhuo M., Liu G. & Tsien J.Z., Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 1999, 401, 63–69.
- Thomas G.M. & Huganir R.L., MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, 5, 173–183.
- Turrigiano G.G., Leslie K.R., Desai N.S., Rutherford L.C. & Nelson S.B., Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, 1998, 391, 892–896.
- Turrigiano G.G. & Nelson S.B., Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2000, 10, 358–364.
- Turrigiano G.G. & Nelson S.B., Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, 5, 97–107.
- Wang J.H. & Stelzer A., Shared calcium signaling pathways in the induction of long-term potentiation and synaptic disinhibition in CA1 pyramidal cell dendrites. *J. Neurophysiol.*, 1996, 75, 1687–1702.
- Wehr M. & Zador A.M., Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature*, 2003, 426, 442–446.
- Williams J.H., Errington M.L., Lynch M.A. & Bliss T.V., Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. *Nature*, 1989, 341, 739–742.
- Woodin M.A., Ganguly K. & Poo M.M., Coincident pre- and postsynaptic activity modifies GABAergic synapses by postsynaptic changes in Cl⁻ transporter activity. *Neuron*, 2003, 39, 807–820.
- Yang S.N., Tang Y.G. & Zucker R.S., Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺]_i elevation. *J. Neurophysiol.*, 1999, 81, 781–787.
- Yasuda H., Barth A.L., Stellwagen D. & Malenka R.C., A developmental switch in the signaling cascades for LTP induction. *Nat. Neurosci.*, 2003, 6, 15–16.
- Yoshimura Y., Ohmura T. & Komatsu Y., Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex. *J. Neurosci.*, 2003, 23, 6557–6566.
- Yuste R. & Bonhoeffer T., Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001, 24, 1071–1089.
- Yuste R. & Denk W., Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 1995, 375, 682–684.
- Zakharenko S.S., Patterson S.L., Dragatsis I., Zeitlin S.O., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. & Morozov A., Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. *Neuron*, 2003, 39, 975–990.
- Zhang M. & Linden D.J., The other side of the engram : experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, 4, 885–900.
- Zhao M.G., Toyoda H., Lee Y.S., Wu L.J., Ko S.W., Zhang X.H., Jia Y., Shum F., Xu H., Li B.M., Kaang B.K. & Zhuo M., Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron*, 2005, 47, 859–872.
- Zucker R.S. & Regehr W.G., Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.*, 2002, 64, 355–405.