

Université de Montréal

Contribution relative des sous-types 1 et 5 des récepteurs métabotropes du  
glutamate dans la potentialisation à long terme des interneurons  
hippocampiques chez la souris

par  
Maxence Le Vasseur

Département de physiologie  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences neurologiques

Mars 2006

© Maxence Le Vasseur, 2006





## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Contribution relative des sous-types 1 et 5 des récepteurs métabotropes du  
glutamate dans la potentialisation à long terme des interneurons  
hippocampiques chez la souris

présenté par :

Maxence Le Vasseur

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Louis-Éric Trudeau  
président-rapporteur

Dr Jean-Claude Lacaille  
directeur de recherche

Dr Richard Robitaille  
membre du jury

En effet, lorsqu'on commence à s'instruire réellement sur un sujet, on a quelque répugnance à écrire tout de suite; on voudrait plutôt continuer d'apprendre toujours. À aucun moment on ne se sent en mesure de dire : maintenant, je sais tout ce qu'il faut savoir sur mon sujet, écrivons donc; à moins qu'on ne soit très infatué de soi [...]. Certes, je ne dis pas aujourd'hui que j'en sais suffisamment. Chaque année, je vois qu'il y a toujours plus à apprendre. Mais je sais dès maintenant certaines choses qui peuvent être intéressantes à dire [...].

Ernest Hemingway, *Mort dans l'après-midi*, 1938

## RÉSUMÉ

L'hippocampe joue un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Au niveau cellulaire et moléculaire, les modifications de l'efficacité de la transmission synaptique, comme la potentialisation à long terme (PLT), semblent constituer l'un des mécanismes par lesquels l'encodage et l'entreposage de l'information s'effectuent dans les différentes structures du système nerveux. Des études récentes ont démontré que l'expression de la PLT n'est pas unique aux cellules principales de l'hippocampe puisque les synapses excitatrices des interneurons inhibiteurs peuvent également exprimer une PLT. De plus, il a été démontré que la PLT aux synapses excitatrices des interneurons est essentielle à la discrimination temporelle des entrées et peut réguler l'inhibition des cellules principales. Des études récentes ont démontré l'existence d'une forme hebbienne de PLT et dépendante des récepteurs métabotropes du glutamate de type 1 (mGluR1) aux synapses excitatrices des interneurons de l'oriens/alvéus (O/A) de la région CA1 de l'hippocampe. Plusieurs études suggèrent que les mGluR1 et mGluR5 sont co-exprimés dans les interneurons O/A. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a toutefois examiné la contribution des mGluR5 dans la PLT exprimée aux synapses excitatrices des interneurons (O/A). Le but de ce projet de recherche était d'étudier l'implication relative des mGluR1/5 dans la PLT exprimée aux synapses excitatrices des interneurons (O/A). Les résultats ont démontré que l'application de DHPG, un agoniste des mGluR1/5, induit une PLT aux synapses étudiées. Le blocage des mGluR1 et mGluR5 à l'aide d'antagonistes spécifiques a empêché l'induction d'une PLT par le DHPG. Toutefois, la PLT n'était pas supprimée lorsque le DHPG était appliqué seulement en présence de l'antagoniste des mGluR1 ou sur des tranches de cerveau issues de souris transgéniques n'exprimant plus le mGluR1. À l'inverse, l'application de DHPG en présence d'un antagoniste des mGluR5 a bloqué l'induction de la PLT. Ces résultats indiquent que l'activation des mGluR5 est essentielle et suffisante pour l'induction d'une PLT par le DHPG aux synapses excitatrices des interneurons O/A. Dans son ensemble, ce travail présente une nouvelle forme de PLT, dépendante des mGluR5, aux synapses excitatrices des interneurons O/A et démontre la multiplicité des mécanismes de plasticité synaptique qui existent dans ces interneurons.

**Mots-clés :** hippocampe, transmission inhibitrice, interneurone, plasticité synaptique, potentialisation à long terme, mGluR1, mGluR5

## SUMMARY

The hippocampal formation plays an important role in learning and memory processes. At the cellular and molecular level, long-lasting activity-dependent modifications in strength of synaptic transmission, such as long-term potentiation (LTP), are assumed to be one of the mechanisms by which encoding and storage of memory traces occur in brain structures. Recent studies have shown that LTP is not unique to hippocampal principal cells, but is also expressed at excitatory synapses onto inhibitory interneurons. Furthermore, it has been shown that LTP at certain interneurone excitatory synapses might regulate inhibition of principal cells and is essential for the fidelity of temporal input discrimination. Previous studies showed a hebbian form of LTP dependent on metabotropic glutamate receptor type 1 (mGluR1) at excitatory synapses onto oriens/alveus (O/A) interneurons in the CA1 hippocampal region. Many studies suggested that mGluR1/5 are co-localised in O/A interneurons. To date, no study has examined the contribution of mGluR5 in LTP at interneurone excitatory synapses in hippocampus. Thus, the aim of the present work was to investigate the relative implication of mGluR1/5 in LTP induced at excitatory synapses onto O/A interneurons. Results showed that bath-application of the selective mGluR1/5 agonist DHPG successfully induced LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. Blocking mGluR1 and mGluR5 with specific antagonists prevented DHPG-induced LTP. However, LTP was not suppressed when DHPG was applied in the presence of a mGluR1 antagonist or in brain slices from mGluR1 knockout mice. In contrast, application of DHPG in the presence of a mGluR5 antagonist blocked the induction of LTP. These results indicate that activation of mGluR5 is essential and sufficient for DHPG-induced LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. These findings uncover a new mGluR5 dependant form of LTP at O/A interneurone excitatory synapses and demonstrate the multiplicity of long-term synaptic plasticity mechanisms that exist in these interneurons.

**Key words :** hippocampus, inhibitory transmission, interneurone, synaptic plasticity, long-term potentiation, mGluR1, mGluR5

## REMERCIEMENTS

Je tiens à témoigner de ma profonde gratitude envers le Dr Jean-Claude Lacaille pour m'avoir offert l'opportunité d'entreprendre mes études supérieures dans son laboratoire. Sa grande disponibilité, son souci du détail et sa rigueur scientifique sont des qualités qui m'ont fait apprécier d'évoluer sous sa direction.

Je ne pourrais formuler trop de remerciements à l'égard de Dr Patrice Congar pour les innombrables heures qu'il a consacrées à me diriger dans le laboratoire et à m'apprendre et m'expliquer plusieurs techniques d'électrophysiologie. Son dynamisme, sa passion et son dévouement ont grandement facilité mon insertion et mon cheminement dans le milieu de la recherche scientifique.

J'aimerais également remercier la Dre France Morin et le Dr Christian Patenaude. Ils m'ont permis de perfectionner mon apprentissage des techniques utilisées dans le laboratoire et ont répondu à mes questions avec bienveillance.

Je conserverai d'agréables souvenirs de mon séjour au laboratoire. J'oublierai peut-être certaines des expériences effectuées et assurément plusieurs éléments de ce mémoire, mais jamais je n'oublierai la façon dont chacun des membres du laboratoire a su contribuer à la convivialité, la générosité et l'entraide qui régnaient au sein de l'équipe dirigée par le Dr Lacaille. Je n'aurai pu espérer meilleurs collègues qu'eux tous et leur exprime une sincère reconnaissance.

C'est avec fierté que je voudrais remercier ma famille et en particulier mes parents qui m'ont inculqué la valeur et l'importance de l'éducation. En cherchant toujours réponses à mes innombrables questions, ils ont su dès mon plus jeune âge m'initier aux fondements même de la science.

Finalement, j'exprime des remerciements particuliers à Josée Nina Bouchard avec qui chaque jour je partage ma vie. Elle a su me supporter dans les moments les plus difficiles, s'enthousiasmer de chacune de mes petites réussites et m'orienter dans la poursuite de mes études en me donnant de précieux et judicieux conseils.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>ii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>iii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>viii</b>
<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</b>	<b>ix</b>
<b>CHAPITRE 1</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS DU MÉMOIRE</b>	<b>1</b>
<b>1.1 L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE</b>	<b>2</b>
<b>1.2 LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE MÉMOIRE</b>	<b>3</b>
1.2.1 <i>La mémoire implicite</i>	3
1.2.2 <i>La mémoire explicite</i>	4
<b>1.3 LA CONTRIBUTION DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET DE L'HIPPOCAMPE DANS LES PROCESSUS MNÉSQUES</b>	<b>5</b>
1.3.1 <i>Contribution des études neuropsychologiques dans la caractérisation des processus mnésiques dépendant du lobe temporal médian</i>	5
1.3.2 <i>Contribution des études expérimentales dans la caractérisation de l'implication de l'hippocampe dans les processus mnésiques</i>	7
1.3.3 <i>Contribution de l'hippocampe à la consolidation et à l'entreposage des informations</i>	8
1.3.3.1 <i>L'hippocampe et la théorie traditionnelle de la mémoire déclarative</i>	9
1.3.3.2 <i>L'hippocampe et la théorie des traces de mémoire multiples</i>	10
1.3.4 <i>La latéralisation fonctionnelle de l'hippocampe</i>	11
1.3.5 <i>L'implication de l'hippocampe dans les autres types de mémoire</i>	13
<b>1.4 L'ARCHITECTURE MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE DE L'HIPPOCAMPE</b>	<b>14</b>
1.4.1 <i>L'arrangement structuré des neurones de l'hippocampe forme des couches cellulaires distinctes</i>	14
1.4.2 <i>Les caractéristiques morphologiques des cellules excitatrices de l'hippocampe</i>	16
1.4.2.1 <i>Les cellules granulaires du gyrus dentelé</i>	16
1.4.2.2 <i>Les cellules pyramidales de la région du CA3</i>	17
1.4.2.3 <i>Les cellules pyramidales de la région du CA1</i>	17
1.4.3 <i>L'organisation du réseau trisynaptique excitateur</i>	18
1.4.3.1 <i>Les projections du cortex entorhinal</i>	19
1.4.3.2 <i>Les projections du gyrus dentelé aux cellules pyramidales du CA3</i>	21
1.4.3.3 <i>Les projections des cellules pyramidales du CA3 aux cellules pyramidales du CA1</i>	22
1.4.3.4 <i>Les projections des cellules pyramidales du CA1</i>	23
1.4.4 <i>L'organisation tridimensionnelle du réseau trisynaptique excitateur</i>	23
1.4.5 <i>Le réseau inhibiteur de l'hippocampe</i>	24
1.4.5.1 <i>La classification des interneurons de l'hippocampe</i>	24
1.4.5.2 <i>Les interneurons de la couche lacunosum-moléculaire (LM)</i>	26
1.4.5.3 <i>Les interneurons de la couche radiatum</i>	27
1.4.5.4 <i>Les interneurons de la couche pyramidale</i>	30
1.4.5.5 <i>Les interneurons de la couche oriens</i>	33
1.4.6 <i>La fonction des interneurons dans le réseau de l'hippocampe</i>	39
1.4.6.1 <i>L'inhibition proactive</i>	40
1.4.6.2 <i>L'inhibition rétroactive</i>	41
1.4.6.3 <i>L'inhibition mixte</i>	41
1.4.6.4 <i>La régulation de l'activité oscillatoire de l'hippocampe</i>	42
1.4.7 <i>Les afférences extrinsèques de l'hippocampe</i>	43

1.4.7.1	<i>L'innervation GABAergique et cholinergique de la voie septohippocampique</i>	44
1.4.7.3	<i>L'innervation noradrénergique du locus coeruleus</i>	49
1.4.7.4	<i>L'innervation des noyaux de l'amygdale</i>	50
1.4.7.5	<i>L'innervation thalamohippocampique : le noyau reuniens</i>	51
1.4.7.6	<i>L'innervation de l'aire supramillaire</i>	52
<b>1.5</b>	<b>LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE DANS LA RÉGION CA1 DE L'HIPPOCAMPE</b>	<b>53</b>
1.5.1	<i>Les récepteurs ionotropes du glutamate</i>	53
1.5.2	<i>Les récepteurs métabotropes du glutamate</i>	56
1.5.3	<i>Les récepteurs ionotropes au GABA</i>	58
1.5.4	<i>Les récepteurs métabotropes au GABA</i>	59
<b>1.6</b>	<b>LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE COMME MÉCANISME CELLULAIRE DE L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE</b>	<b>60</b>
1.6.1	<i>La potentialisation à long terme dans le réseau de l'hippocampe</i>	61
1.6.1.1	<i>La PLT du circuit trisynaptique excitateur</i>	62
1.6.1.1.1	<i>La PLT associative et dépendante des récepteurs NMDA</i>	62
1.6.1.1.2	<i>La PLT non associative et indépendante des récepteurs NMDA</i>	65
1.6.1.2	<i>La PLT du réseau inhibiteur de l'hippocampe</i>	66
<b>1.7</b>	<b>IMPLICATION DES mGluRs DANS LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE</b>	<b>67</b>
<b>1.8</b>	<b>OBJECTIFS DU MÉMOIRE</b>	<b>70</b>
<b>1.9</b>	<b>CONTRIBUTION DE L'ÉTUDIANT</b>	<b>71</b>
<b>2.</b>	<b>LES SYNAPSES EXCITATRICES DES INTERNEURONES O/A DE L'HIPPOCAMPE EXPRIME UNE NOUVELLE FORME DE POTENTIALISATION À LONG TERME DÉPENDANTE DE L'ACTIVATION DES mGluR5</b>	<b>72</b>
<b>2.1</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>74</b>
<b>2.2</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>75</b>
<b>2.3</b>	<b>METHODS</b>	<b>77</b>
2.3.1	<i>Hippocampal slice preparation</i>	77
2.3.2	<i>Electrophysiological recording and stimulation procedure</i>	77
2.3.3	<i>Measurements and statistical analysis</i>	78
2.3.4	<i>Morphological identification</i>	79
<b>2.4</b>	<b>RESULTS</b>	<b>80</b>
2.4.1	<i>Pairing group I mGluR activation with postsynaptic depolarization induces LTP</i>	80
2.4.2	<i>Activation of mGluR 1/5 is sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons</i>	80
2.4.3	<i>Block of DHPG effects by mGluR1 and mGluR5 antagonists</i>	81
2.4.4	<i>Activation of mGluR5 is sufficient to induce LTP in O/A interneurons</i>	81
2.4.5	<i>Activation of mGluR1 failed to induce LTP at excitatory synapses of O/A interneurons</i>	82
2.4.6	<i>Morphological cell types</i>	83
<b>2.5</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>84</b>
2.5.1	<i>The excitatory synapses onto O/A interneurons express a mGluR5-dependent form of LTP</i>	84
2.5.2	<i>Is the DHPG-induced LTP occurring directly at excitatory synapses on O/A interneurons?</i>	85
2.5.3	<i>Differences between DHPG-induced and synaptically-evoked LTP</i>	86
<b>2.6</b>	<b>REFERENCES</b>	<b>89</b>
<b>2.7</b>	<b>FIGURE LEGENDS</b>	<b>97</b>
<b>2.8</b>	<b>FIGURES</b>	<b>101</b>

<b>3. DISCUSSION GÉNÉRALE</b>	<b>108</b>
3.1 RÉCAPITULATIF DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	109
3.2 PLASTICITÉ DIRECTE ET PASSIVE DES SYNAPSES EXCITATRICES SUR LES INTERNEURONES	109
3.3 LES DIFFÉRENCES ENTRE LA PLT INDUITE PAR LE DHPG ET PAR STIMULATION EN BOUFFÉE THÊTA	111
3.3.1 <i>Les mGluR1 et mGluR5 présentent des distributions membranaires distinctes</i>	111
3.3.2 <i>L'impact de la distribution membranaire des mGluR1/5 sur l'induction de la PLT</i>	112
3.4 L'ACTIVATION DES mGluRs PÉRISYNAPTiques ET EXTRASYNAPTiques POURRAIT IMPLIQUER LES ASTROCYTES	113
3.5 L'ACTIVITÉ DES mGluRs DE GROUPE I EST MODULÉE PAR DES INTERACTIONS FONCTIONNELLES ENTRE LES RÉCEPTEURS	114
3.5.1 <i>Les interactions fonctionnelles entre les mGluR1 et mGluR5</i>	114
3.5.2 <i>Les interactions entre les mGluR5 et les récepteurs NMDA pourraient moduler la PLT</i>	115
3.6 LA PLT DÉPENDANTE DES mGluR1 ET LA PLT DÉPENDANTE DES mGluR5 IMPLIQUERAIENT DES MÉCANISMES D'INDUCTION DIFFÉRENTS	118
3.7 IMPLICATION FONCTIONNELLE DE LA PLT AUX SYNAPSES EXCITATRICES DES INTERNEURONES	121
3.8 PERSPECTIVES FUTURES	122
<b>4. BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE</b>	<b>124</b>

## LISTE DES FIGURES

**CHAPITRE 1**

- Figure 1.1 Illustration d'une tranche d'hippocampe de rat marquée à l'aide d'un anticorps spécifique dirigé contre les mGluR5. \_\_\_\_\_ 15
- Figure 1.2 Illustration schématique du circuit trisynaptique de l'hippocampe. \_\_\_\_\_ 19
- Figure 1.3 Représentation schématisée des principaux modes d'inhibition des cellules pyramidales de l'hippocampe. \_\_\_\_\_ 40

**CHAPITRE 2**

- Figure 2.1 Agonist activation of group I mGluRs paired with postsynaptic depolarization induced LTP at excitatory synapses of O/A interneurons. \_\_\_\_\_ 101
- Figure 2.2 Activation of mGluR1/5 is sufficient to induce LTP. \_\_\_\_\_ 102
- Figure 2.3 DHPG-induced potentiation of EPSPs is completely blocked by mGluR1 and mGluR5 antagonists. \_\_\_\_\_ 103
- Figure 2.4 DHPG can induce LTP in presence of mGluR1 antagonist. \_\_\_\_\_ 104
- Figure 2.5 DHPG-induced LTP in transgenic mGluR1 (-/-) mice. \_\_\_\_\_ 105
- Figure 2.6 mGluR5 are necessary for DHPG-induced LTP. \_\_\_\_\_ 106
- Figure 2.7 Comparison of DHPG-induced LTP in different pharmacological conditions. \_\_\_\_\_ 107

**CHAPITRE 3**

- Figure 3.1 Représentation des mécanismes suggérés de la PLT dépendante des mGluR1 et des mGluR5. \_\_\_\_\_ 120

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

5-HT :	5-hydroxytryptophane
AA :	acide arachidonique
ACh :	acétylcholine
ASCF :	<i>artificial cerebrospinal fluid</i>
AMPc :	adénosine monophosphate cyclique
AMPA :	acide $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique
AMPA-CI :	récepteur AMPA imperméable au calcium
AMPA-CP :	récepteur AMPA perméable au calcium
AP-5 :	acide ( $\pm$ )-amino-5-phosphopentanoïque
CA1 :	corne d'Ammon 1
CA3 :	corne d'Ammon 3
CaMKII :	protéine kinase $\text{Ca}^{2+}$ -calmoduline II
CB :	calbindine
CCK :	cholécystokinine
CPSI :	courant postsynaptique inhibiteur
DAG :	diacylglycérol
DLT :	dépression à long-terme
EPSP :	<i>excitatory postsynaptic potential</i>
GABA :	acide $\gamma$ -aminobutyrique
GAD :	décarboxylase de l'acide glutamique
GD :	gyrus dentelé
IP <sub>3</sub> :	inositol triphosphate
IRMf :	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
KA :	kainate
LM :	couche lacunosum-moleculare
LTP :	<i>long-term potentiation</i>
luc :	couche lucidum
mGluR :	récepteur métabotrope au glutamate
MMT :	<i>multiple memory trace</i>
NA :	noradrénaline
NMDA :	N-méthyl-D-aspartate

NO :	oxyde nitrique
O/A :	couche oriens/alvéus
PIV :	polypeptide intestinal vasoactif
PKA :	protéine kinase A
PKC :	protéine kinase C
PLC :	phospholipase C
PLT :	potentialisation à long terme
PPSE :	potentiel postsynaptique excitateur
PPSI :	potentiel postsynaptique inhibiteur
Pyr :	couche pyramidale
Rad :	couche radiatum
SBT :	stimulation en bouffée thêta
TBS :	theta-burst stimulation
TRP :	<i>transient receptor potential channel</i>
VGLUT :	<i>vesicular glutamate transporter</i>
VP :	voie perforante

## **CHAPITRE 1**

### **1. INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS DU MÉMOIRE**

## 1.1 L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE

Il est généralement reconnu que l'apprentissage est le procédé par lequel les nouvelles connaissances sont acquises. Il faut toutefois spécifier que l'apprentissage n'est pas strictement académique et ne concerne pas uniquement l'acquisition de connaissances des faits ou des événements. En réalité, la notion d'apprentissage est beaucoup plus inclusive et s'applique également aux comportements puisque ces derniers doivent être appris afin de permettre à l'individu de maîtriser et d'évoluer dans l'environnement qui l'entoure (Kandel *et al.* 2000). L'être humain apprend par exemple à marcher, à développer ses habilités motrices et à utiliser un langage afin de communiquer avec ses semblables.

Si l'apprentissage représente l'acquisition de nouvelles connaissances, la mémoire réfère quant à elle aux procédés par lesquels ces connaissances sont entreposées dans les structures cérébrales particulières, les rendant ainsi accessibles pour une réutilisation subséquente. L'être humain n'a pas à réapprendre le langage à chaque fois qu'il désire prononcer une phrase. La façon de prononcer les sons et les mots ainsi que la signification particulière de chacun des mots est mémorisée et la réactivation inconsciente des bons réseaux neuronaux permet de s'exprimer correctement sans qu'une telle action nécessite un réapprentissage constant. La mise en mémoire des connaissances nécessite un traitement complexe qui est habituellement subdivisé en un minimum de quatre étapes distinctes : l'encodage, la consolidation, l'entreposage et la réactivation des souvenirs qui permet de rendre accessible les connaissances mémorisées (Kandel *et al.* 2000). L'encodage représente les procédés par lesquels le sujet prête attention et traite l'information perçue pour la première fois. Souvent, une nouvelle information est intégrée en la mettant en relation avec des connaissances qui sont déjà bien acquises et mémorisées. La consolidation regroupe les étapes d'un traitement qui permet de rendre les connaissances nouvellement acquises plus stables en vue d'un entreposage à long terme. Ces étapes se caractérisent au niveau moléculaire par l'expression de gènes et la synthèse de protéines qui induisent des changements structuraux dans les réseaux neuronaux permettant ainsi d'entreposer de façon stable les connaissances nouvellement acquises. L'entreposage constitue le mécanisme par lequel les informations et les connaissances peuvent être retenues et les souvenirs perdurer dans le temps. Il n'existe pas un site d'entreposage commun pour tous les types d'informations ou de connaissances mémorisées. Par exemple, les structures cérébrales

constituant les sites d'entreposage de comportements moteurs appris et de souvenirs olfactifs ne sont pas les mêmes. Finalement, la réactivation des souvenirs constitue le phénomène par lequel il est possible de se remémorer et d'utiliser les informations ou les connaissances qui étaient entreposées. Cette remémoration s'effectue par la réactivation des réseaux neuronaux ayant subi les changements structuraux et qui constituent le site d'entreposage des connaissances.

## **1.2 LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE MÉMOIRE**

Donc la mémoire ne constitue pas une entité unitaire monolithique mais est plutôt formée d'un ensemble de systèmes distincts qui agissent en interaction. La mémoire à long terme a donc été classifiée par les psychologues en deux grandes catégories (Milner *et al.* 1998): la mémoire implicite (aussi nommée mémoire non déclarative) et la mémoire explicite (également appelée mémoire déclarative). La distinction principale entre ces deux types de mémoire concerne le niveau de conscience qu'elles impliquent.

### ***1.2.1 La mémoire implicite***

La mémoire implicite est généralement remémorée de façon inconsciente et réfère principalement aux informations et connaissances qu'il faut mémoriser afin d'effectuer une tâche ou une action donnée. La mémoire implicite est subdivisée en plusieurs sous-types de mémoires (Milner *et al.* 1998) dont : la mémoire procédurale, la mémoire d'amorce ainsi que la mémoire associative et non associative. La mémoire non associative permet d'apprendre et de retenir les propriétés qui proviennent de la présentation d'un seul stimulus alors que la mémoire associative permet d'apprendre la relation qui existe entre deux stimuli (conditionnement classique) ou encore entre un stimulus et un comportement (conditionnement opérant). L'habituation et la sensibilisation constituent des exemples patents de mémoire non associative. L'habituation représente le phénomène par lequel la réponse à un stimulus donné s'atténue au cours d'applications successives de ce même stimulus. La perception olfactive est particulièrement sujette à l'habituation chez l'être humain et peut être facilement observée lorsque l'on peine à discerner ou à percevoir une odeur qui était particulièrement tenace seulement quelques minutes plus tôt. La sensibilisation est à l'opposé de l'habituation et est caractérisée par une augmentation de la réponse d'un stimulus suite à l'application précédente d'un stimulus particulièrement

intense ou douloureux. C'est ce qui se produit lorsqu'un stimulus tactile habituellement bénin engendre une réponse douloureuse lorsqu'il est appliqué sur une brûlure. L'habituation et la sensibilisation constituent des formes de mémoires implicites non associatives qui reposent généralement sur l'intégrité des réseaux neuronaux à l'origine des réflexes. Les types de mémoires associatives requièrent la présentation de deux stimuli ou l'association d'un comportement particulier avec un stimulus donné. La réponse engendrée par l'association des deux stimuli peut être purement musculaire (clignement de paupières par exemple) ou encore émotionnelle (une sensation de peur par exemple). La mémorisation d'un conditionnement qui engendre une réponse émotionnelle nécessite l'intégrité de l'amygdale (LeDoux 1995; Cahill *et al.* 1996; Davis *et al.* 1997) alors qu'un conditionnement qui engendre une réponse musculaire repose sur une circuiterie neuronale qui implique le cervelet et le tronc cérébral (Thompson et Kim 1996). La mémoire implicite procédurale concerne principalement la mémoire des habitudes et des habiletés. La capacité à pratiquer le cyclisme longtemps après avoir appris à faire de la bicyclette constitue un exemple de mémorisation d'une habileté motrice. Il a été démontré que la mémoire procédurale n'est pas affectée par les lésions du lobe temporal médian chez l'humain (Corkin 1968; voir aussi Milner 2005) alors qu'elle est affectée par des lésions des ganglions de la base (Packard *et al.* 1989; Knowlton *et al.* 1996). La mémoire d'amorce est caractérisée par un changement de la vitesse ou de la précision avec laquelle un stimulus est traité suite à son exposition précédente ou à la présentation antérieure d'un stimulus qui lui est relié. L'évaluation de ce type de mémoire peut par exemple s'effectuer en mesurant la rapidité ou l'habileté d'un individu à identifier et reconnaître un objet ou un item suite à son exposition précédente. La mémoire d'amorce est relativement indépendante du lobe temporal médian (Milner 1968). Les études d'imagerie semblent démontrer que la mémoire d'amorce implique les mêmes aires corticales qui assurent le traitement perceptuel et conceptuel du stimulus présenté (Henson 2003).

### ***1.2.2 La mémoire explicite***

La mémoire explicite nécessite un effort conscient pour que les informations entreposées puissent être remémorées et se réfère aux faits, aux événements, aux lieux et à toute autre connaissance factuelle. La mémoire explicite a été subdivisée en deux catégories : la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La mémoire épisodique regroupe l'ensemble des mémoires des événements et expériences personnels (e.g. un voyage) alors

que la mémoire sémantique constitue plutôt la mémoire des faits (e.g. le nom de la capitale d'un pays). La performance des tâches nécessitant l'utilisation de la mémoire explicite, tant épisodique que sémantique, est dépendante de l'intégrité du lobe temporal médian et en particulier de l'hippocampe (Scoville et Milner 1957).

L'apprentissage et la mémorisation sont des procédés complexes relativement interdépendants. Un bon apprentissage nécessite qu'il y ait mémorisation. Comme il est possible de le constater, les différentes structures cérébrales impliquées dans les différentes étapes de la mémorisation varient en fonction du type d'information à mémoriser. D'un point de vue neuropsychologique, la mémoire est donc hautement diversifiée et elle nécessite un nombre important de structures cérébrales. L'importance relative des différentes structures cérébrales varie toutefois en fonction du type d'informations, de connaissances ou de comportements à mémoriser.

### **1.3 LA CONTRIBUTION DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET DE L'HIPPOCAMPE DANS LES PROCESSUS MNÉSIQUES**

#### ***1.3.1 Contribution des études neuropsychologiques dans la caractérisation des processus mnésiques dépendant du lobe temporal médian***

L'hippocampe constitue l'une des structures les plus étudiées du système nerveux central. Son implication dans les processus mnésiques et dans certaines formes d'apprentissage constitue l'une des raisons majeures ayant contribué à l'essor des recherches sur l'hippocampe. Les premiers indices qui laissent supposer une contribution fondamentale de l'hippocampe dans diverses tâches d'apprentissage et de mémorisation proviennent d'études neuropsychologiques menées dans le début des années 1950 sur des patients ayant subi une ablation unilatérale ou bilatérale plus ou moins localisée de l'hippocampe et d'autres structures du lobe temporal médian (Scoville et Milner 1957). Scoville et Milner publient dans cette étude le cas d'un patient désigné par ces initiales H.M. qui s'avère particulièrement étonnant. Ce patient, souffrant d'épilepsie intractable par la médication habituelle, a dû subir une intervention chirurgicale dans le but d'éliminer les foyers épileptiques. Cette intervention chirurgicale pratiquée par le neurochirurgien Wilder Penfield a nécessité l'ablation bilatérale du cortex temporal médian, incluant la moitié antérieure de la formation hippocampique le long de son axe rostrocaudal, de l'amygdale et

des régions corticales adjacentes à l'hippocampe soit : le cortex périrhinal et entorhinal (Corkin *et al.* 1997). Le cortex parahippocampique est par contre demeuré relativement intact (Corkin *et al.* 1997). Cette ablation a engendré chez H.M. un déficit permanent de sa capacité à effectuer des tâches nécessitant une mémoire déclarative antérograde à long terme, c'est-à-dire qu'il était incapable de retenir de nouvelles informations au-delà de quelques minutes ou de former de nouveaux souvenirs permanents. Sa mémoire rétrograde, cette partie des souvenirs et des informations qui était acquise et retenue avant l'intervention chirurgicale, a par contre été relativement peu affectée en comparaison des dommages infligés à sa mémoire antérograde.

Un second cas célèbre est venu corroborer l'hypothèse stipulant que le lobe temporal médian était impliqué dans la formation de la mémoire. En 1960, un patient nommé par ses initiales N.A. est conduit à l'hôpital à la suite d'un accident plutôt malencontreux. Alors qu'un camarade de chambre s'exerçait avec un fleuret miniature, N.A. s'est retourné subitement et a reçu la lame du fleuret dans la narine droite. La lame traversa le cerveau puis vint se loger dans l'hémisphère antérieur gauche. Tout comme c'était le cas pour H.M., les examens neuropsychologiques effectués après l'accident ont démontré que N.A. souffrait d'une profonde amnésie antérograde portant sur la mémoire déclarative (Teuber *et al.* 1968; Kaushall *et al.* 1981). Des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) effectués plus tard ont permis de révéler chez N.A. des lésions importantes du thalamus, des corps mamillaires des deux hémisphères et du lobe temporal médian, principalement du côté droit (Mennemeir *et al.* 1992).

Les études neuropsychologiques effectuées sur les patients ayant subi l'ablation d'une partie du lobe temporal médian ont tout d'abord identifié l'hippocampe comme étant la structure responsable de la formation de la mémoire puisque des déficits mnésiques n'étaient observés que lorsque la résection était effectuée assez postérieurement pour endommager l'hippocampe (Scoville et Milner 1957). Toutefois, puisque les chirurgies du lobe temporal affectaient plusieurs structures autres que l'hippocampe (Scoville et Milner 1957; Corkin *et al.* 1997) il était impossible de déterminer si l'hippocampe était la seule structure impliquée dans les processus mnésiques ou si l'intégrité fonctionnelle de la mémoire reposait aussi sur l'implication d'autres structures du lobe temporal médian. Par exemple, l'intervention chirurgicale pratiquée sur H.M. a nécessité l'ablation bilatérale de

plusieurs structures du lobe temporal médian (Corkin *et al.* 1997) et l'accident de N.A. a provoqué d'importantes lésions au thalamus et aux corps mamillaires en plus des lésions au lobe temporal médian (Mennemeir *et al.* 1992). Toutefois, l'étude d'un autre cas d'amnésie antérograde a permis de démontrer que des dommages limités à l'hippocampe étaient suffisants pour induire des déficits mnésiques (Zola-Morgan *et al.* 1986). Au cours d'un pontage cardiaque, le patient R.B. a subi un épisode ischémique. À la suite de cette intervention, R.B. présenta une amnésie antérograde affectant la mémoire déclarative alors que sa mémoire rétrograde était intacte (Zola-Morgan *et al.* 1986). Le cerveau de R.B. s'est révélé étonnamment intact lors de son observation à l'auprosie. Toutefois, un examen histologique approfondi a permis de démontrer que la seule lésion pouvant expliquer son amnésie était très localisée et circonscrite à la couche pyramidale de la région du CA1 le long de l'axe rostrocaudal de l'hippocampe (Zola-Morgan *et al.* 1986). Ces résultats ont permis d'affirmer que l'hippocampe constitue une structure intégrante du système de mémoire du lobe temporal médian et que son rôle est critique pour le bon fonctionnement de ce système. Toutefois, puisque les déficits mnésiques présentés par R.B. n'étaient pas aussi sévères que ceux observés chez H.M., cela indique que d'autres régions de l'hippocampe, ou encore d'autres structures du lobe temporal médian, sont importantes pour les fonctions associées à la mémoire.

### ***1.3.2 Contribution des études expérimentales dans la caractérisation de l'implication de l'hippocampe dans les processus mnésiques***

Des études expérimentales effectuées chez le singe et les rongeurs ont permis une analyse plus systématique des structures directement impliquées dans le système de la mémoire déclarative (pour une revue, consulter Squire et Zola-Morgan 1991). Les chercheurs ont d'abord démontré que l'ablation bilatérale du lobe temporal médian chez le singe induisait une amnésie similaire à celle observée chez H.M. (Squire et Zola-Morgan 1991), réaffirmant ainsi l'importance du lobe temporal médian dans le système de mémoire déclarative. En limitant l'étendue des lésions pratiquées, il a été possible de mieux caractériser l'implication spécifique des différentes structures du lobe temporal médian dans les processus mnésiques. Il a ainsi été possible de démontrer que l'ablation du complexe amygdaloïde chez le singe et les rongeurs n'engendrait pas de déficit apparent dans l'exécution de tâches testant l'intégrité de la mémoire déclarative (Squire et Zola-Morgan 1991). Par contre, la résection bilatérale de l'hippocampe chez ces espèces est

suffisante pour induire des déficits de mémoire (Zola-Morgan et Squire 1986; Zola-Morgan *et al.* 1992), corroborant ainsi les observations recueillies chez le patient R.B. Une ablation de l'hippocampe associée à une lésion des structures corticales adjacentes (soit le cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique) contribue cependant à exacerber l'importance des déficits mnésiques. Cette constatation semble démontrer qu'il existe une forte corrélation positive entre l'étendue de la zone lésée et la gravité du déficit mnésique observé. En fait, des études menées chez les rongeurs (Morris *et al.* 1990), chez les singes (Zola-Morgan *et al.* 1994) et chez l'humain (Rempel-Clower *et al.* 1996) ont effectivement démontré que la sévérité du déficit observé augmentait en fonction de l'étendue de la lésion et du nombre de structures endommagées dans le lobe temporal médian (Squire et Zola-Morgan 1991). Des études effectuées chez le rat ont par ailleurs démontré qu'un accroissement de l'étendue de la lésion au sein même de l'hippocampe causait une augmentation des déficits mnésiques (Moser *et al.* 1993, 1995), confirmant ainsi l'importance de l'intégrité de l'hippocampe pour un fonctionnement adéquat du système de la mémoire déclarative. Cette corrélation entre l'étendue des lésions au sein de l'hippocampe et la gravité des déficits mnésiques n'a toutefois pas été observée chez le singe (Zola et Squire 2001).

L'ensemble de ces études a permis d'identifier les principales structures cérébrales impliquées dans le système de mémoire du lobe temporal médian. Ainsi, bien que l'hippocampe occupe une place importante dans le système de mémoire déclarative, d'autres régions cérébrales sont également impliquées, dont le cortex entorhinal, le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique.

### ***1.3.3 Contribution de l'hippocampe à la consolidation et à l'entreposage des informations***

Les études cliniques menées sur des patients et les études expérimentales effectuées sur les animaux démontrent clairement que l'hippocampe est impliqué dans la mémoire déclarative antérograde. Les études ont également démontré que des lésions de l'hippocampe ou du lobe temporal médian pouvaient causer une légère amnésie rétrograde. Cette amnésie rétrograde impliquait par contre des déficits largement inférieurs à ceux encourus par le système de mémoire antérograde. Par exemple, les patients ayant subi une résection bilatérale de l'hippocampe ou du lobe temporal médian pouvaient présenter une amnésie

rétrograde partielle pour les événements survenus quelques mois, voire quelques années avant l'intervention chirurgicale alors qu'un tel déficit n'était pas apparent pour les souvenirs plus anciens (Scoville et Milner 1957 ; Squire *et al.* 1989 ; Rempel-Clower *et al.* 1996). L'ampleur de l'amnésie rétrograde semble proportionnelle à l'étendue des lésions : un patient ayant subi une lésion limitée à la région CA1 de l'hippocampe peut être affecté d'une amnésie rétrograde limitée aux souvenirs formés au cours des deux années précédant la lésion alors qu'un patient ayant subi une résection bilatérale du lobe temporal médian peut produire une amnésie rétrograde couvrant les 40 à 50 années qui précèdent la résection (Squire *et al.* 2001). Cette observation suggère que l'hippocampe occupe une importance temporaire dans les processus mnésiques et que les aires corticales adjacentes (périorhinale, entorhinal et parahippocampique) sont impliquées sur une plus longue période (Squire *et al.* 2001).

#### *1.3.3.1 L'hippocampe et la théorie traditionnelle de la mémoire déclarative*

L'ensemble de ces constatations ont contribué à l'émergence de la théorie selon laquelle l'hippocampe était uniquement nécessaire à l'encodage et à la consolidation initiale de la mémoire déclarative (tant épisodique que sémantique), mais que d'autres structures cérébrales, probablement certaines régions du néocortex, devaient être impliquées dans l'entreposage des informations et la remémoration. Selon cette théorie qui représente la théorie traditionnelle de la mémoire déclarative, les informations épisodiques et sémantiques seraient encodées par des réseaux neuronaux hippocampiques et néocorticaux. L'encodage des différentes caractéristiques d'un événement ou d'une information (e.g. couleurs, odeurs, bruits) impliquerait des régions physiquement séparées du néocortex. Ainsi, la formation d'une mémoire nécessiterait l'établissement de connexions entre ces différentes structures corticales afin de parvenir à l'unification d'un souvenir global constitué d'une multitude d'informations différentes. L'hippocampe jouerait un rôle important dans cette fonction en permettant d'établir des connexions entre les différentes régions corticales impliquées. Toutefois, selon cette théorie, le rôle assuré par l'hippocampe dans la formation de la mémoire est temporaire. Puisque l'établissement de la mémoire dans le néocortex constitue un processus lent, l'hippocampe permettrait un apprentissage rapide et une rétention temporaire des informations jusqu'à ce que les informations soient entreposées de façon permanente dans les différentes aires du néocortex. Cette théorie suggère que lors du processus de consolidation, les informations sont d'abord

temporairement stockées dans l'hippocampe, permettant ainsi un apprentissage rapide, et qu'elles sont ensuite transférées ou répliquées dans des structures extrahippocampiques. La durée de la phase de consolidation varierait en fonction du type d'information à mémoriser, mais pourrait s'échelonner sur des semaines ou des années, ce qui expliquerait l'amnésie rétrograde partielle observée chez certains patients dont l'hippocampe a été endommagé. Bontempi et ses collègues (1999) ont en ce sens démontré par imagerie cérébrale fonctionnelle que le métabolisme de l'hippocampe de souris variait en fonction de la durée de la phase de rétention qui suit l'apprentissage d'une tâche. L'activité métabolique de l'hippocampe des souris était supérieure lorsqu'elle était mesurée lorsqu'un test de rétention était réalisé 5 jours après l'apprentissage d'une tâche de discrimination spatiale. L'activité métabolique de l'hippocampe mesurée lors d'un test de rétention réalisé 25 jours après l'apprentissage de cette même tâche était beaucoup plus faible (Bontempi *et al.* 1999). De plus, un recrutement de certaines aires corticales concomitant à la diminution de l'activité métabolique de l'hippocampe a été observé lorsque le test de rétention était réalisé 25 jours après la période d'apprentissage. Ceci suggère que l'établissement d'une mémoire à long terme nécessite une réorganisation temporelle des circuits neuronaux basée sur une interaction transitoire entre l'hippocampe et le néocortex, aboutissant finalement à une mémoire corticale permanente (Bontempi *et al.* 1999). L'hippocampe servirait alors uniquement à l'encodage des nouvelles informations et au stockage temporaire de ces nouvelles informations jusqu'à ce que le processus de consolidation soit terminé et que les informations soient stockées de façon permanente dans le néocortex.

### 1.3.3.2 *L'hippocampe et la théorie des traces de mémoire multiples*

Une seconde théorie s'oppose toutefois à l'exclusion systématique de l'hippocampe des processus d'entreposage de l'information et de réactivation des souvenirs. En effet, la théorie des traces de mémoire multiples (MMT pour *multiple memory trace*) stipule que l'hippocampe conserve en permanence une trace de la mémoire et que cette structure est toujours impliquée dans les processus de stockage et de remémoration des informations épisodiques et spatiales (Nadel *et al.* 2000). En l'absence d'hippocampe, suite à une ablation par exemple, le processus de remémoration des informations épisodiques réside dans la réactivation de réseaux neuronaux alternatifs différents de ceux réactivés chez un sujet sain, impliquant ainsi une mémoire qualitativement différente de la mémoire du sujet sain (Nadel et Moscovitch 1997; Nadel et Bohbot 2001). Nadel et Bohbot (2001) suggèrent

ainsi que la mémoire épisodique est partiellement stockée dans l'hippocampe et partiellement dans des structures extrahippocampiques et que le processus de remémoration chez un sujet sain nécessite la réactivation de ces deux structures. Par contre, les informations sémantiques pourraient être entreposées dans le néocortex et pourraient ainsi persister en présence de lésions à l'hippocampe si un délai suffisamment long est alloué pour leur consolidation et leur stockage (Nadel *et al.* 2000). Ainsi, selon le modèle des traces de mémoire multiples, les mémoires sémantique et épisodique sont traitées différemment. La mémoire épisodique nécessiterait une implication constante de l'hippocampe et indépendante de l'ancienneté des informations entreposées (Nadel *et al.* 2000), ce qui s'oppose à la théorie traditionnelle. Toutefois, la mémoire sémantique serait effectivement formée par des interactions complexes entre l'hippocampe et le néocortex, aboutissant finalement à la stabilisation permanente de la mémoire sémantique dans le néocortex (Nadel *et al.* 2000). La formation de la mémoire sémantique s'accorderait bien à la théorie traditionnelle puisque ce type de mémoire deviendrait au fil du temps indépendant de l'hippocampe.

Des études d'imagerie cérébrale semblent corroborer cette théorie puisqu'elles ont montré que le rappel de souvenirs même anciens engendrait l'activation de l'hippocampe (Ryan *et al.* 2000; Maguire et Frith 2003). Les résultats d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) démontrent toutefois que l'hippocampe est principalement impliqué dans le processus conscient de remémoration des souvenirs épisodiques et peu impliqué dans la remémoration de souvenirs non-épisodiques (Eldridge *et al.* 2000). Maguire et Frith (2003) ont toutefois démontré que la remémoration d'événements autobiographiques pouvait impliquer une ségrégation fonctionnelle des hippocampes situés dans chacun des hémisphères du cerveau. En effet, alors que le niveau d'activation de l'hippocampe gauche demeurait constant lors de la remémoration, le niveau d'activation de l'hippocampe droit était inversement proportionnel à l'âge du souvenir autobiographique remémoré (plus le souvenir était vieux, moins le niveau d'activation de l'hippocampe droit était élevé).

#### ***1.3.4 La latéralisation fonctionnelle de l'hippocampe***

Cette asymétrie latérale dans le métabolisme des hippocampes semble indiquer qu'une tâche spécifique peut activer préférentiellement l'hippocampe d'un hémisphère particulier. D'autres études ont également observé une ségrégation fonctionnelle de l'hippocampe des

deux hémisphères dans l'accomplissement de diverses tâches. Il a par exemple été démontré que les patients ayant subi une résection du lobe temporal droit performaient moins bien que les patients ayant subi une résection du lobe temporal gauche ou de sujets sains lors d'un test basé sur la reconnaissance des visages (Milner 1968). De plus, les patients dont l'hippocampe de l'hémisphère droit avait été fortement endommagé lors de la résection du lobe temporal droit accusaient une performance inférieure aux patients dont l'hippocampe droit avait été relativement peu endommagé (Milner 1968). D'ailleurs, les patients ayant subi une amygdalo-hippocampectomie localisée à l'hémisphère droit présentent également un déficit marqué dans la reconnaissance de visages en comparaison aux patients ayant subi la même intervention du côté gauche du cerveau (Crane et Milner 2002). Ce déficit ne semble pas être dépendant de l'ablation de l'amygdale puisque les patients ayant subi une résection du lobe temporal droit (incluant l'amygdale) mais dont l'hippocampe avait été peu endommagé n'ont pas démontré de déficit apparent lors de l'exécution de cette tâche de reconnaissance de visages (Crane et Milner 2002). Les patients ayant subi une résection du lobe temporal droit avec atteinte de l'hippocampe ou une amygdalo-hippocampectomie dans l'hémisphère droit démontrent également des déficits dans l'exécution de tâches requérant la mémorisation de l'association existant entre un objet et sa localisation spatiale (Smith et Milner 1981,1989; Crane et Milner 2005). De plus, l'ampleur du déficit semble être corrélé à l'étendue de la lésion de l'hippocampe droit (Crane et Milner 2005). Ces résultats suggèrent donc une implication préférentielle de l'hippocampe de l'hémisphère droit dans la reconnaissance des visages et la mémorisation visuo-spatiale.

L'hippocampe de l'hémisphère gauche serait quant à lui préférentiellement impliqué dans la mémorisation verbale et narrative (Frisk et Milner 1990). Les études d'imagerie fonctionnelle ont en effet démontré une activation préférentielle de l'hippocampe gauche lors de tests de reconnaissance de mots alors que la reconnaissance d'objets activait principalement l'hippocampe droit (Stark et Squire 2001). De plus, la méthode de stimulation électrique unilatérale de l'hippocampe, employée pour simuler temporairement une lésion, a permis l'obtention de résultats probants quant à l'implication de l'hippocampe gauche dans la mémorisation verbale. Il a été démontré qu'une stimulation électrique administrée par une électrode implantée dans l'hippocampe gauche de patients épileptiques engendrait un déficit dans une tâche de reconnaissance de mots, mais ne perturbait pas la

reconnaissance de visages (Coleshill *et al.* 2004). Inversement, lorsque la stimulation était administrée à l'hippocampe droit, les patients performaient moins bien à un test de reconnaissance de visages, mais ne présentaient aucun déficit apparent pour la reconnaissance des mots (Coleshill *et al.* 2004). L'ensemble de ces résultats démontrent clairement qu'il existe une latéralisation importante des fonctions mnésiques de l'hippocampe et que des lésions unilatérales localisées à l'hippocampe sont susceptibles d'engendrer une symptomatologie dépendante de l'hémisphère impliqué.

### ***1.3.5 L'implication de l'hippocampe dans les autres types de mémoire***

Comme il est possible de le constater, l'hippocampe constitue une structure du lobe temporal médian importante pour le système de mémoire déclarative et des lésions localisées à cette structure sont suffisantes pour engendrer des déficits mnésiques notables. Il est toutefois incontestable que d'autres structures du lobe temporal (dont le cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique) occupent des fonctions essentielles dans la mémorisation d'informations sémantiques ou épisodiques et qu'une lésion très étendue du lobe temporal engendre des déficits mnésiques d'une sévérité supérieure. Toutefois, en dépit de lésions importantes du lobe temporal médian et de l'hippocampe, certains types d'apprentissage indépendants de la mémoire déclarative peuvent être effectués. Par exemple, les patients ayant subi une résection du lobe temporal médian peuvent performer à un niveau équivalent à celui des sujets sains dans l'acquisition d'habiletés motrices impliquant le système de mémoire implicite (Corkin 1968). Ainsi, des lésions localisées à des régions particulières du cerveau peuvent entraîner des déficits pour un système de mémoire particulier et laisser les autres systèmes de mémoire intacts. Cette constatation a favorisé la notion d'indépendance de chacun des systèmes de mémoire. Il a été suggéré que chacun des systèmes de mémoire impliquait un certain nombre de structures cérébrales particulières et que les fonctions assurées par un système de mémoire étaient indépendantes des fonctions assurées par les autres systèmes de mémoire. Les études subséquentes ont toutefois permis de constater que les différentes structures associées à des systèmes de mémoire particuliers peuvent s'influencer mutuellement, remettant ainsi en question la notion d'indépendance des différents systèmes de mémoire (Abe 2001; Shu *et al.* 2003). Cette propriété des différents systèmes de mémoire de s'influencer mutuellement provient des nombreuses connexions qui relient les différentes structures cérébrales impliquées dans chacun des systèmes de mémoire. Afin de parvenir à une meilleure compréhension des

divers rôles de l'hippocampe et de son importance dans les processus mnésiques, il faudra nécessairement que les études futures prennent en considération la façon dont les autres structures cérébrales modulent l'activité et le fonctionnement de l'hippocampe.

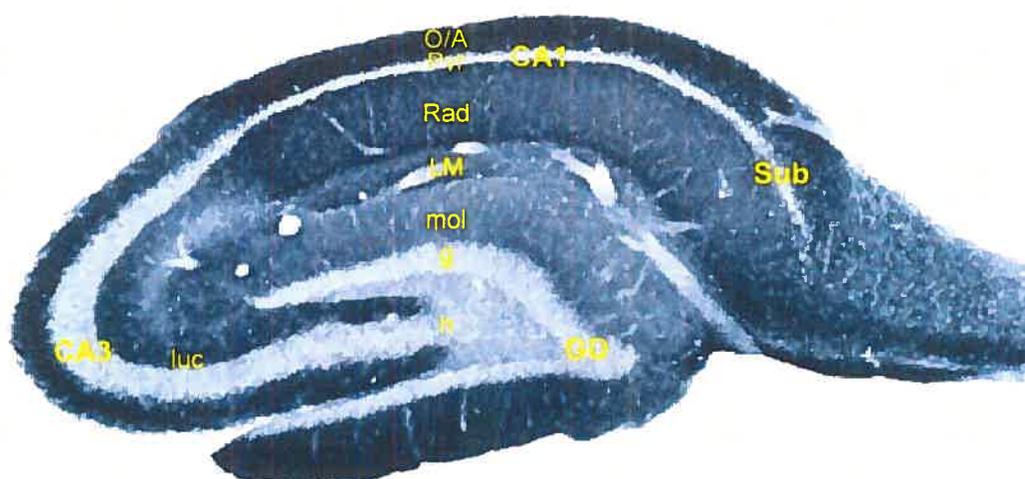
#### **1.4 L'ARCHITECTURE MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE DE L'HIPPOCAMPE**

L'hippocampe doit son nom à la ressemblance qui existe entre la conformation de la structure cérébrale et la forme de l'hippocampe de mer aussi nommé cheval de mer. L'origine du terme provient du grec *hippo* qui signifie cheval et *kamos* qui désigne monstre marin. En fait, la structure de l'hippocampe adopte un peu une forme de banane qui s'étend le long d'un axe rostrocaudal chez les rongeurs, mais qui est strictement localisée dans le lobe temporal médian chez les primates. Puisque l'hippocampe des rongeurs s'étend du noyau septal au cortex temporal, l'axe rostrocaudal est également appelé axe septotemporal. Selon une caractérisation neuroanatomique stricte, l'hippocampe, également appelé corne d'Ammon, est constitué des régions CA1, CA2 et CA3 uniquement. Souvent, la région CA3 est subdivisée en CA3a, CA3b et CA3c. La région CA3c correspond à la région du CA3 qui juxtapose le gyrus dentelé, la région CA3a représente la région adjacente au CA1 et la région CA3b constitue la région comprise entre le CA3a et le CA3c (Freund et Buzsáki 1996). L'hippocampe est une structure incluse dans un système plus global nommé formation hippocampique et qui comprend, outre l'hippocampe lui-même, le gyrus dentelé, le complexe subiculaire (formé du subiculum, présubiculum et parasubiculum) et le cortex entorhinal (Amaral et Witter 1989). Par soucis de simplification et pour se conformer à une appellation plus courante, le terme d'hippocampe sera cependant utilisé dans cet ouvrage pour désigner la structure formée de la corne d'Ammon et du gyrus dentelé.

##### ***1.4.1 L'arrangement structuré des neurones de l'hippocampe forme des couches cellulaires distinctes***

L'observation d'une coupe transversale d'hippocampe permet d'apprécier l'organisation très structurée et l'arrangement stratifié des corps cellulaires et des zones de connexions qui se présentent en couches superposées (Fig. 1.1). Le gyrus dentelé est subdivisé en trois couches : moléculaire (ou dendritique), granulaire et polymorphique (aussi appelée région du hile) (Amaral et Witter 1989; Lopes da Silva *et al.* 1990). L'organisation des régions

CA1, CA2 et CA3 de l'hippocampe est plus complexe et se subdivise en sept strates superposées qui sont définies ainsi (Lopes da Silva *et al.* 1990) : 1) La couche moléculaire ou *stratum moleculare* qui juxtapose la fissure hippocampique et contient principalement des fibres et les terminaisons dendritiques des cellules principales. 2) La couche lacunosum qui contient principalement des fibres parallèles. Certaines fibres proviennent des collatérales émises par les cellules pyramidales alors que d'autres sont extrinsèques à l'hippocampe. Les couches moléculaire et lacunosum sont parfois difficiles à distinguer et sont souvent combinées sous l'appellation lacunosum-moléculaire (ou LM). 3) La couche radiatum qui est composée de quelques corps cellulaires dispersés et de nombreuses fibres parallèles dont les collatérales de Schaffer. 4) La couche pyramidale qui constitue une strate où sont regroupés et compactés les corps cellulaires des cellules pyramidales. 5) La couche oriens qui contient les dendrites basales des cellules pyramidales, les corps cellulaires de différents types de neurones qui y sont dispersés et un certain nombre de collatérales des



**Figure 1.1**

**Illustration d'une tranche d'hippocampe de rat marquée à l'aide d'un anticorps spécifique dirigé contre les mGluR5.** Le marquage permet de visualiser les différentes couches cellulaires de l'hippocampe. GD : gyrus dentelé, Sub : subiculum, m : couche moléculaire, g : couche granulaire h : hile, luc : lucidum, LM : couche lacunosum/moléculaire, Rad : couche radiatum, Pyr : couche pyramidale, O/A : couche oriens/alvéus. Figure adaptée de Shigemoto *et al.* 1997.

cellules pyramidales. 6) La couche alvéus regroupant les axones des cellules pyramidales et aussi quelques corps cellulaires. Les axones qui projettent vers le subiculum et le cortex

entorhinal sont principalement rassemblés dans cette couche. Les couches oriens et alvéus sont souvent regroupées en une seule couche sous l'abréviation de couche O/A. 7) La couche épithéliale qui forme une délimitation entre l'hippocampe et le ventricule à sa surface. Certains auteurs ajoutent une huitième strate à l'organisation histologique de l'hippocampe proposée par Lopes da Silva et ses collègues (1990). La strate lucidum qui comprend les axones des cellules granulaires et qui forme une mince couche entre la couche pyramidale et la couche radiatum le long de la région CA3 de l'hippocampe (Fig. 1.1) (Freund et Buzsáki 1996).

#### ***1.4.2 Les caractéristiques morphologiques des cellules excitatrices de l'hippocampe***

L'observation sous microscope d'une tranche de cerveau sectionné selon l'axe transversal au niveau de la formation hippocampique permet d'identifier facilement la couche granulaire du gyrus dentelé et la couche pyramidale des trois régions qui constituent la corne d'Ammon. Ces couches constituent un regroupement très dense et compact de corps cellulaires de cellules principales et forment le réseau glutamatergique excitateur de l'hippocampe. Les cellules principales de chacune des régions de l'hippocampe présentent une morphologie commune et une organisation très uniforme des arborescences dendritiques et synaptiques. De plus, les propriétés électrophysiologiques des cellules principales de chacune des sous-régions de l'hippocampe sont très similaires.

##### ***1.4.2.1 Les cellules granulaires du gyrus dentelé***

La couche granulaire du gyrus dentelé est facilement remarquable par sa forme en V ou en U et est constituée de 4 à 8 rangées de petits corps cellulaires ovoïdes (8 à 12  $\mu\text{m}$  de diamètre) de cellules granulaires empilés les uns sur les autres. Ces cellules sont monopolaires puisqu'elles n'émettent des dendrites qu'à leur pôle apical. Ces dendrites recouvertes d'épines s'orientent perpendiculairement à la couche granulaire et s'arborescent uniquement dans la couche moléculaire du gyrus dentelé (Freund et Buzsáki 1996; Johnston et Amaral 1998). Les axones de ces neurones sont également nommés fibres moussues car ils sont recouverts de protubérances qui sont en réalité des terminaisons synaptiques particulières appelées boutons en passant. Ces axones émergent du côté basal et pénètrent le hile où ils émettent de nombreuses collatérales et établissent plusieurs contacts synaptiques avec différents types cellulaires avant de finalement se regrouper dans la strate lucidum (Freund et Buzsáki 1996; Johnston et Amaral 1998).

#### 1.4.2.2 Les cellules pyramidales de la région du CA3

Les cellules principales de la région du CA3 de l'hippocampe possèdent des corps cellulaires triangulaires beaucoup plus imposants que ceux des cellules granulaires. Ces neurones sont considérés comme étant bipolaires puisque leurs dendrites forment des arborescences complexes qui émergent des deux pôles. Les dendrites apicales se propagent dans la couche radiatum et lacunosum-moleculare perpendiculairement à la couche pyramidale, alors que les dendrites basales, plus nombreuses, se distribuent abondamment dans la couche oriens et selon une orientation oblique par rapport à la couche pyramidale (Freund et Buzsáki 1996). La totalité de l'arborisation dendritique est recouverte de petites épines, mais la portion des dendrites qui se situe dans la couche lucidum possède de larges épines complexes appelées excroissances épineuses (*thorny excrescences*) qui reçoivent les contacts synaptiques des fibres moussues (Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules pyramidales de la région CA3, également désignés par le nom de collatérales de Schaffer, émergent du pôle basal du corps cellulaire ou d'une dendrite proximale. Ils cheminent principalement dans la couche radiatum où ils forment des synapses avec les cellules pyramidales du CA1. Toutefois, une proportion non négligeable de collatérales de Schaffer courent dans la couche oriens et forment des contacts synaptiques dans cette couche (Freund et Buzsáki 1996).

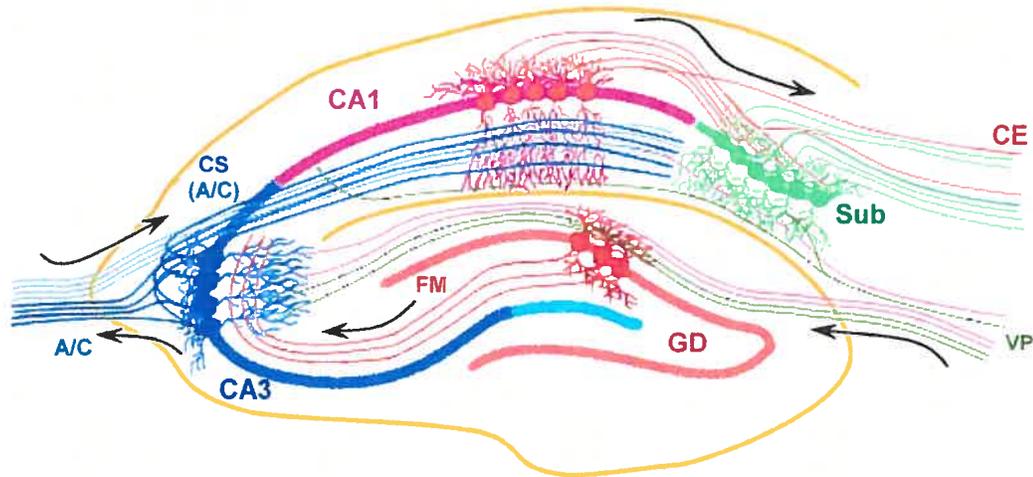
#### 1.4.2.3 Les cellules pyramidales de la région du CA1

Les caractéristiques morphologiques du corps cellulaire et de l'arbre dendritique des cellules de la région du CA1 et du CA3 sont sensiblement équivalentes. Le diamètre du corps cellulaire des cellules pyramidales du CA1 est cependant légèrement plus petit (Freund et Buzsáki 1996). De plus, les dendrites des cellules pyramidales du CA1, bien que largement recouvertes de petites épines, ne possèdent pas les excroissances épineuses qui sont présentes sur les dendrites des cellules pyramidales du CA3 (Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules pyramidales du CA1 forment moins de collatérales que les axones des cellules pyramidales du CA3 et projettent dans la couche oriens, puis se regroupent dans la couche alvéus pour finalement projeter majoritairement au subiculum et au cortex entorhinal.

### ***1.4.3 L'organisation du réseau trisynaptique excitateur***

L'anatomie macroscopique particulière de la formation hippocampique, l'organisation microscopique de l'hippocampe caractérisée par la superposition de couches cellulaires très distinctes d'un point de vue histologique et l'identification facile des corps cellulaires des cellules pyramidales constituent trois raisons qui ont favorisé l'étude de cette structure et facilité la caractérisation de la circuiterie intrinsèque de l'hippocampe. Il est maintenant bien établi que l'organisation du réseau excitateur principal de l'hippocampe forme un circuit trisynaptique en boucle par lequel l'information qui provient majoritairement du cortex entorhinal retourne finalement au cortex entorhinal après avoir emprunté le réseau de l'hippocampe (Fig. 1.2). Le contact des cellules granulaires du gyrus dentelé par les terminaisons des axones du cortex entorhinal, également appelés axones de la voie perforante (VP), constitue la première étape de ce circuit. Les axones de la voie perforante établissent en effet des synapses excitatrices sur les épines dendritiques des cellules granulaires qui s'arborescent dans la couche moléculaire du gyrus dentelé (Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules granulaires, appelés fibres moussues, quittent le hile, courent dans la couche lucidum qui juxtapose la couche pyramidale de la région CA3 et forment des terminaisons synaptiques particulières nommées boutons en passant sur les excroissances épineuses des dendrites proximales des cellules pyramidales de la région CA3 de l'hippocampe (Freund et Buzsáki 1996). La connexion synaptique entre les axones des cellules granulaires et les cellules pyramidales de la région CA3 constitue le deuxième relais de la circuiterie de l'hippocampe. À leur tour, les cellules pyramidales de la région CA3 émettent des axones, appelés collatérales de Schaffer, qui courent majoritairement dans la couche radiatum, mais également dans la couche oriens (Freund et Buzsáki 1996). Les collatérales de Schaffer établissent une troisième connexion synaptique en contactant principalement les cellules pyramidales de la région CA1 de l'hippocampe et terminent ainsi le circuit intrahippocampique (Freund et Buzsáki 1996). Finalement, les cellules pyramidales de la région CA1 émettent des axones qui cheminent le long de la couche alvéus et projettent leurs terminaisons dans le subiculum et le cortex entorhinal. Cette description du circuit trisynaptique constitue une représentation hautement simplifiée d'un réseau qui présente en réalité une organisation beaucoup plus complexe. Dans la représentation du circuit trisynaptique, plusieurs connexions importantes sont omises afin de simplifier le réseau. Par exemple, les contacts qu'établissent les afférences du cortex entorhinal avec les dendrites distales des cellules pyramidales du CA3 et du CA1 ne sont

pas incorporés dans la représentation classique du circuit trisynaptique. Les connexions de rétroaction et les connexions associationnelles et commissurales des différents types cellulaires du réseau excitateur sont également omises. Les sections qui suivent présentent donc de façon plus détaillée les principales étapes du circuit de l'hippocampe.



**Figure 1.2**

**Illustration schématique du circuit trisynaptique de l'hippocampe.** Les axones de la voie perforante (VP) du cortex entorhinal (CE) contactent principalement les cellules granulaires du gyrus dentelé (GD) (rouge), mais également les cellules pyramidales du CA3 (bleu) et du CA1 (mauve). Les cellules granulaires du GD émettent des axones nommés fibres moussues (FM) qui contactent les cellules pyramidales du CA3. Les axones des cellules pyramidales du CA3 contactent les cellules pyramidales ipsilatérales et controlatérales du CA1, respectivement par la voie des collatérales de Schaffer (CS) et des fibres associationnelles/commissurales (A/C). Finalement, les cellules pyramidales du CA1 constituent des neurones de projection et émettent des axones qui retournent au cortex entorhinal. Plusieurs axones innervent en passant les neurones du subiculum (Sub) (vert). Les flèches indiquent la direction dans laquelle se propagent les fibres. La figure a été modifiée à partir d'une figure provenant du site suivant : <http://www.bris.ac.uk/depts/Synaptic/info/pathway/hippocampal.htm>.

#### 1.4.3.1 Les projections du cortex entorhinal

Le cortex entorhinal constitue la principale source d'afférences de l'hippocampe. En fait, le cortex entorhinal établit de nombreuses connexions réciproques avec d'autres aires néocorticales associatives (uni- ou plurimodales) et constitue donc une structure qui permet d'établir des connexions et de transférer l'information entre les différentes aires corticales et l'hippocampe. Il est généralement assumé que la principale voie permettant le transfert des informations du néocortex à l'hippocampe s'effectue de façon très ordonnée selon la séquence suivante : des aires corticales uni- et plurimodales à l'aire 36 (ou cortex périrhinal

latéral), de l'aire 36 à l'aire 35 (ou cortex périrhinal médian), de l'aire 35 au cortex entorhinal et finalement du cortex entorhinal à l'hippocampe (de Curtis et Paré 2004). Les axones des neurones du cortex entorhinal se regroupent pour former le faisceau angulaire et donne ainsi naissance à la voie perforante qui pénètre (ou perfore) le subiculum pour se distribuer dans l'hippocampe. Les projections du cortex entorhinal émergent principalement des couches superficielles II et III du cortex (Lopes da Silva *et al.* 1990; Johnston et Amaral 1998). Les axones de la voie perforante se distribuent principalement dans la couche moléculaire du gyrus dentelé et constitue, tel que mentionné précédemment, la première étape du circuit trisynaptique. Toutefois, les axones du cortex entorhinal se distribuent également dans la couche lacunosum-moleculaire de l'hippocampe ainsi que dans la couche moléculaire du subiculum (Amaral et Witter 1989; Deller *et al.* 1996a), formant ainsi des contacts synaptiques qui ne sont pas considérés dans la représentation classique du circuit trisynaptique de l'hippocampe. La couche II du cortex entorhinal projette principalement au gyrus dentelé et à la région CA3 de l'hippocampe alors que la couche superficielle III projette plutôt à la région CA1 et au subiculum (Johnston et Amaral 1998). Les terminaisons excitatrices se forment principalement dans les deux-tiers externes de la couche moléculaire, c'est-à-dire dans la portion de la couche moléculaire qui est juxtaposée à la fissure hippocampique (Lopes da Silva *et al.* 1990). Toutefois, il a également été démontré que certains neurones des couches IV à VI du cortex entorhinal peuvent contacter les dendrites plus proximales et le corps cellulaire des cellules granulaires en innervant le tiers intérieur de la couche moléculaire du gyrus dentelé (Deller *et al.* 1996b). Les projections du cortex entorhinal adoptent une organisation topographique particulière. Les fibres issues de la couche II du cortex entorhinal médian forment des terminaisons synaptiques dans une région limitée au tiers médian (portion centrale) de la couche moléculaire du gyrus dentelé, alors que les axones de la couche II du cortex entorhinal latéral projettent plutôt au tiers extérieur de la couche moléculaire (Lopes da Silva *et al.* 1990; Johnston et Amaral 1998). L'organisation topographique est différente pour les axones de la couche III du cortex entorhinal. Les axones issus de la couche III du cortex entorhinal médian terminent dans la couche lacunosum-moleculaire de la portion du CA1 adjacente au CA3 et également dans la couche moléculaire de la région du subiculum qui juxtapose le présubiculum (Lopes da Silva *et al.* 1990; Johnston et Amaral 1998). Les axones de la couche III du cortex entorhinal latéral se terminent par contre dans la couche lacunosum-moleculaire de la région CA1 qui borde le subiculum (Lopes da Silva *et al.*

1990; Johnston et Amaral 1998). La voie perforante ne constitue cependant pas l'unique voie de projection du cortex entorhinal à la région CA1 de l'hippocampe. En fait, certains neurones du cortex entorhinal donnent naissance à une seconde voie : la voie temporo-ammonique alvéaire (Ramón y Cajal 1911; Deller *et al.* 1996a). Les axones de ces neurones courent dans l'alvéus de la région CA1, bifurquent à angle droit, traversent les couches oriens, pyramidale et radiatum pour finalement se ramifier dans la couche lacunosum-moléculaire de la région CA1 de l'hippocampe (Deller *et al.* 1996a). Plusieurs de ces neurones émettent également une collatérale qui emprunte la fimbria, court dans l'alvéus controlatéral, bifurque à quatre-vingt-dix degrés et se distribue dans la couche lacunosum-moléculaire de la région CA1 controlatérale (Deller *et al.* 1996a). La contribution de la voie temporo-ammonique alvéaire par rapport à la voie perforante est négligeable dans la portion temporale et majoritaire dans la portion septale de la région CA1 de l'hippocampe (Deller *et al.* 1996a).

#### *1.4.3.2 Les projections du gyrus dentelé aux cellules pyramidales du CA3*

Les projections axonales des cellules granulaires du gyrus dentelé, appelées fibres moussues, s'organisent également selon une topographie bien précise. Les cellules granulaires de la branche suprapyramidale du gyrus dentelé contactent les cellules pyramidales du CA3 les plus distantes (i.e. près du CA1). Les cellules granulaires de la portion suprapyramidale adjacente au croissant et du croissant lui-même, de même que les cellules de la branche infrapyramidale du gyrus dentelé contactent les cellules pyramidales du CA3 les plus rapprochées du hile (Lopes da Silva *et al.* 1990). Tel que précédemment mentionné, cette étape constitue le deuxième relais du circuit trisynaptique de l'hippocampe. Il faut toutefois préciser que les fibres moussues du gyrus dentelé ne contactent pas uniquement les cellules pyramidales du CA3, mais émettent également plusieurs collatérales dans la région du hile où elles établissent des connexions synaptiques avec une variété de neurones (Freund et Buzsáki 1996). Plusieurs de ces neurones sont inhibiteurs, mais les principales cibles des collatérales des fibres moussues dans la région du hile sont formées d'un sous-groupe particulier de neurones, regroupés sous le nom de cellules moussues et qui possèdent des terminaisons glutamatergiques et donc excitatrices (Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules moussues innervent les cellules granulaires du gyrus dentelé en se ramifiant dans le tiers interne de la couche moléculaire (Freund et Buzsáki 1996). Les cellules moussues et les autres interneurons contactés par

les fibres moussues peuvent innover le gyrus dentelé ipsilatéral, par la voie associationnelle, ou le gyrus dentelé controlatéral, par la voie commissurale (Deller *et al.* 1996c; Freund et Buzsáki 1996). Les cellules pyramidales de la région du CA3 qui se situe entre les deux branches du gyrus dentelé émettent également des collatérales qui innervent le tiers intérieur de la couche moléculaire des cellules granulaires (Freund et Buzsáki 1996). Les cellules pyramidales du CA3 peuvent donc agir rétroactivement sur les cellules granulaires.

#### *1.4.3.3 Les projections des cellules pyramidales du CA3 aux cellules pyramidales du CA1*

L'établissement de connexions synaptiques entre les cellules pyramidales du CA3 et du CA1 représente le troisième relais de la circuiterie trisynaptique intrinsèque de l'hippocampe. Les projections des cellules pyramidales du CA3, appelées collatérales de Schaffer, ne se distribuent pas aléatoirement dans la région du CA1, mais s'organisent de façon très structurée. Les cellules pyramidales du CA1 reçoivent des contacts synaptiques non seulement des collatérales de Schaffer ipsilatérales, mais également controlatérales (Freund et Buzsáki 1996). Les études de marquage démontrent que les collatérales de Schaffer des cellules pyramidales de la région CA3a courent dans les couches radiatum et oriens et contactent préférentiellement les cellules pyramidales de la région CA1 adjacente à la région CA3a (Lopes da Silva 1990; Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules pyramidales du CA3b courent principalement dans la couche radiatum et accessoirement dans la couche oriens et contactent les cellules pyramidales de la région intermédiaire du CA1 (Freund et Buzsáki 1996). Finalement, les collatérales de Schaffer des cellules pyramidales du CA3c cheminent presque exclusivement dans la couche radiatum et contactent préférentiellement les cellules pyramidales de la portion du CA1 qui juxtapose le subiculum (Lopes da Silva 1990; Freund et Buzsáki 1996). Les cellules pyramidales du CA3 établissent également des contacts synaptiques avec d'autres cellules pyramidales du CA3 de l'hippocampe ipsilatéral et controlatéral par le biais de collatérales associationnelles et commissurales, respectivement (Amaral et Witter 1989; Lopes da Silva 1990; Freund et Buzsáki 1996). Ces collatérales associationnelles et commissurales se distribuent dans les couches radiatum et oriens (Freund et Buzsáki 1996).

#### *1.4.3.4 Les projections des cellules pyramidales du CA1*

Les cellules pyramidales de la région CA1 de l'hippocampe sont principalement connectées par les collatérales de Schaffer ipsilatérales et controlatérales, mais également par les afférences du cortex entorhinal qui proviennent de la voie temporo-ammonique alvéaire (voir ci-haut). Une autre source d'afférences provient directement des collatérales des cellules pyramidales du CA1. Toutefois, contrairement aux cellules pyramidales du CA3, les cellules pyramidales du CA1 émettent peu de collatérales et il y a conséquemment moins d'interactions excitatrices entre les cellules pyramidales du CA1 (Freund et Buzsáki 1996). Les axones des cellules pyramidales du CA1 ne projettent pas uniquement du côté ipsilatéral, mais également à la région du CA1 et du subiculum de l'hippocampe controlatéral (Lopes da Silva *et al.* 1990).

#### *1.4.4 L'organisation tridimensionnelle du réseau trisynaptique excitateur*

Comme il est possible de le constater, la circuiterie intrinsèque de l'hippocampe représente un réseau hautement organisé. Il a d'abord été postulé que l'organisation tridimensionnelle du circuit trisynaptique était lamellaire (Andersen *et al.* 1971). Il était alors présumé que l'hippocampe était divisé en une multitude de fines lamelles le long de son axe septotemporal et que l'information transmise dans le circuit trisynaptique par une région définie du cortex entorhinal était confinée à l'intérieure d'une seule lamelle. Selon le principe d'organisation lamellaire, les neurones d'une zone très délimitée du cortex entorhinal contactaient par la voie perforante les cellules granulaires situées dans une fine lamelle et les fibres mossues et les collatérales de Schaffer contactaient respectivement les cellules pyramidales du CA3 et du CA1 tout en demeurant exclusivement dans cette lamelle. Il est vrai que les projection des fibres mossues aux cellules pyramidales du CA3 semblent adopter une organisation principalement lamellaire (Amaral et Witter 1989; Lopes da Silva *et al.* 1990). Toutefois, diverses études de marquage antérograde ont par la suite réfuté le principe d'organisation lamellaire pour les autres connexions du circuit en démontrant que les axones de la voie perforante, les collatérales de Schaffer, les axones de rétroaction des cellules mossues et des cellules pyramidales du CA3, ainsi que les fibres associationnelles et commissurales du CA3 et du CA1 se distribuent et se ramifient sur une étendue importante de l'hippocampe le long de son axe septotemporal et ne sont pas confinés à l'intérieur de lamelles délimitées (Amaral et Witter 1989).

### ***1.4.5 Le réseau inhibiteur de l'hippocampe***

L'hippocampe n'est pas uniquement constitué d'un réseau trisynaptique excitateur, mais comprend également un vaste réseau inhibiteur qui module l'activité du circuit excitateur en contrôlant le niveau d'excitabilité des cellules granulaires et pyramidales. L'utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre l'enzyme de synthèse du GABA (la GAD ou décarboxylase de l'acide glutamique) ou directement contre le neurotransmetteur GABA a permis de démontrer la nature GABAergique de ces neurones et de mettre en évidence l'importance du réseau inhibiteur dans l'hippocampe (Ribak *et al.* 1978; Storm-Mathisen *et al.* 1983; Somogyi *et al.* 1985). Puisque les neurones formant le réseau inhibiteur n'émettent généralement pas de projections axonales qui s'étendent à l'extérieur de l'hippocampe, ces neurones inhibiteurs constituent la classe des interneurones de l'hippocampe (Ramón y Cajal 1911; Lorente de Nó 1934). Il existe toutefois des exceptions à cette classification puisque certains types spécifiques de neurones inhibiteurs émettent des axones qui se dirigent vers des structures extrahippocampiques (Freund et Buzsáki 1996). Ces neurones sont cependant tout de même classifiés dans le groupe des interneurones et pour une meilleure compréhension, il est généralement considéré que les interneurones de l'hippocampe constituent l'ensemble des cellules GABAergiques qui ne sont pas des cellules principales (Freund et Buzsáki 1996). Contrairement à l'uniformité plutôt généralisée des propriétés des cellules principales de l'hippocampe, les interneurones regroupent un ensemble très diversifié et hétérogène de neurones inhibiteurs qui diffèrent selon leur morphologie, leur physiologie, la nature de leurs marqueurs moléculaires et leur réseau d'interconnexions (Freund et Buzsáki 1996; Maccaferri et Lacaille 2003).

#### ***1.4.5.1 La classification des interneurones de l'hippocampe***

La classification des interneurones repose souvent sur les distinctions morphologiques qui existent entre différents types d'interneurones. La caractérisation morphologique des interneurones de l'hippocampe repose principalement sur la localisation du corps cellulaire, de la région de distribution et de l'orientation de l'étendue de l'arborescence dendritique ainsi que sur l'organisation des ramifications axonales et leur lieu de distribution. L'observation de l'ensemble de ces paramètres permet de dresser un aperçu des fonctions et de l'impact de chaque classe d'interneurone au sein des circuits neuronaux. En effet, puisque les différentes afférences de l'hippocampe sont généralement confinées à une ou quelques couches spécifiques, l'étude de la distribution de l'arborescence dendritique permet

de déterminer quelles sont les principales afférences susceptibles de contacter l'interneurone et de moduler son activité. Par exemple, un interneurone dont les dendrites s'arborescent dans la couche oriens de la région CA1 est susceptible d'être contacté par les collatérales des cellules pyramidales du CA1 alors qu'un interneurone du CA1 dont les dendrites se ramifient dans la couche radiatum pourra recevoir les terminaisons synaptiques des collatérales de Schaffer. La caractérisation du lieu et de l'étendue des ramifications axonales d'une classe d'interneurones permet de déterminer la nature des neurones susceptibles de recevoir des contacts de cette classe d'interneurones et renseigne sur la distribution des domaines postsynaptiques ciblés. Certaines classes d'interneurones présentent une spécialisation dans la distribution de leurs terminaisons synaptiques en contactant préférentiellement les dendrites ou encore la région périsonomatique (Buhl *et al.* 1994; Miles *et al.* 1996). Cette spécialisation influence directement la fonction des interneurones puisqu'il est maintenant admis qu'une inhibition dendritique permet de contrôler l'efficacité des entrées synaptiques excitatrices et de réguler la plasticité synaptique alors qu'une inhibition périsonomatique permet de contrôler les sorties et de synchroniser la décharge de populations de cellules pyramidales (Freund 2003).

Certains auteurs suggèrent que l'ensemble des caractéristiques morphologiques et des propriétés physiologiques que possède un interneurone fait de chaque interneurone une entité cellulaire unique (Parra *et al.* 1998). Par exemple, en procédant à une étude exhaustive des interneurones localisés dans la région CA1 de l'hippocampe, Parra et ses collègues (1998) sont parvenus à identifier 16 différents sous-types morphologiques d'interneurones, 3 modes de décharges distincts et au moins 25 combinaisons possibles d'expression de récepteurs pour différents neurotransmetteurs. Toutefois, il s'est avéré impossible d'établir une corrélation entre les différentes classifications effectuées (Parra *et al.* 1998). En fait, l'hétérogénéité des interneurones de l'hippocampe est tellement importante qu'il devient difficile d'établir une classification efficace qui n'engendre pas une simplification outrageuse de l'implication fonctionnelle des interneurones. Toutefois, l'utilisation de techniques telles que la visualisation de cellules en tranche par la lumière infrarouge, l'enregistrement intracellulaire ou en *patch-clamp*, la détection immunocytochimique, la transcription inverse par réaction en chaîne de la polymérase effectuée sur le contenu cytoplasmique d'une seule cellule (*single cell RT-PCR*) et l'utilisation d'animaux transgéniques a permis d'établir une caractérisation des

interneurones basée sur une multitude de paramètres, offrant ainsi une définition plus consistante des différentes classes d'interneurones (Maccaferri et Lacaille 2003). La présentation exhaustive de tous les types d'interneurones répertoriés dépasserait largement l'objectif visé par ce mémoire, d'autant plus que ce travail a déjà été accompli de façon remarquable (Freund et Buzsáki 1996). Pour les besoins de l'ouvrage, la caractérisation des interneurones s'intéressera principalement à la région CA1 de l'hippocampe.

#### *1.4.5.2 Les interneurones de la couche lacunosum-moleculare (LM)*

Les interneurones dont le corps cellulaire est localisé dans la couche lacunosum-moleculare possèdent des dendrites dépourvues d'épines qui s'étendent horizontalement et qui se ramifient surtout dans les couches lacunosum-moleculare et radiatum, mais parfois dans la couche oriens (Lacaille et Schwartzkroin 1988a,b; Parra *et al.* 1998). L'axone projette quant à lui aux couches lacunosum-moleculare, radiatum, pyramidale et à l'occasion à la couche oriens (Lacaille et Schwartzkroin 1988a,b; Parra *et al.* 1998). En regroupant les interneurones LM selon la localisation de leur terminaison axonale, Parra et ses collègues (1998) sont parvenus à distinguer au moins cinq sous-types différents d'interneurones. Deux sous-types dont les axones et leurs terminaisons sont confinés à une seule couche et trois sous-types dont les axones et leurs collatérales s'arborisent sur plusieurs couches. Les deux premiers sous-types regroupent les interneurones dont les axones se confinent à la couche radiatum et ceux dont les axones projettent uniquement à la couche lacunosum-moleculare. Deux autres sous-types comprennent les interneurones qui émettent des axones qui projettent à deux couches, soit à la couche lacunosum-moleculare et radiatum ou encore à la couche radiatum et pyramidale. Le dernier sous-type morphologique est formé des interneurones dont les axones s'arborisent dans les couches lacunosum-moleculare, radiatum ainsi qu'oriens. Il faut toutefois préciser que cette classification ne prend pas en considération les caractéristiques de l'arborisation dendritique dans la différenciation des sous-types d'interneurones. Or des études ont démontré que certains interneurones LM possédaient des branches dendritiques qui se ramifiaient dans la couche moléculaire du gyrus dentelé après avoir traversé la fissure hippocampique (Lacaille et Schwartzkroin 1988a). De plus, certains interneurones LM émettent également des collatérales axonales qui pénètrent dans la couche moléculaire du gyrus dentelé et projettent vers les cellules granulaires (Lacaille et Schwartzkroin 1988a). Puisque l'identification morphologique de ces interneurones a principalement été effectuée *in vitro*, il est possible que certaines

ramifications dendritiques ou axonales aient été sectionnées lors de la préparation des tranches de cerveau, engendrant ainsi une surestimation par Parra et ses collègues (1998) de la diversité des interneurons situés dans cette couche. Les études immunocytochimiques n'ont pas permis d'identifier un marqueur moléculaire spécifique aux interneurons de la couche lacunosum-moleculare. Il semble toutefois que certains interneurons de cette couche expriment la cholécystokinine (Pawelzik *et al.* 2002) et la calbindine (Freund et Buzsáki 1996).

Les caractéristiques morphologiques des interneurons LM suggèrent que les sources d'afférences et d'efférences de ces interneurons sont multiples. En fait, des potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI) ont été enregistrés dans les interneurons LM suite à la stimulation des principales afférences de l'hippocampe (Lacaille et Schwartzkroin 1988a). Il a été proposé que les afférences excitatrices qui passent par les couches alvéus, oriens, radiatum, lacunosum-moleculare de la région CA1 et par la couche moléculaire du gyrus dentelé forment des jonctions synaptiques avec les interneurons LM (Lacaille et Schwartzkroin 1988b). Quant aux afférences inhibitrices, elles proviendraient probablement en partie des interneurons O/A. Il faut toutefois préciser que les études d'enregistrement de paires de cellules connectées n'ont pas permis de démontrer que les interneurons LM reçoivent les contacts synaptiques des cellules pyramidales de la région CA1 de l'hippocampe et des cellules granulaire du gyrus dentelé (Lacaille et Schwartzkroin 1988b). Il est cependant clairement établi que l'activation des interneurons LM engendre non seulement une inhibition dendritique et somatique des cellules pyramidales du CA1, mais également l'inhibition d'interneurons localisés dans la couche pyramidale du CA1 (Lacaille et Schwartzkroin 1988b). Ces interneurons seraient donc impliqués dans l'inhibition proactive des cellules pyramidales du CA1.

#### *1.4.5.3 Les interneurons de la couche radiatum*

Selon l'architecture somatodendritique et la localisation des terminaisons axonales, Parra et ses collègues (1998) sont parvenus à identifier au moins six sous-types différents d'interneurons dans la couche radiatum. Ces interneurons sont généralement multipolaires et les dendrites, qui se ramifient dans plusieurs couches de la région du CA1, émergent du corps cellulaire en adoptant une organisation verticale ou encore étoilée (Parra *et al.* 1998; Christie *et al.* 2000). Il est toutefois probable que la couche radiatum contienne

plus de six sous-types d'interneurones. En fait, en étudiant uniquement les interneurones du radiatum dont les corps cellulaires sont localisés à la jonction de la couche lacunosum-moléculaire (communément appelés interneurones R-LM), au moins quatre sous-types différents d'interneurones ont été distingués selon les caractéristiques de leurs projections axonales (Vida *et al.* 1998). Les somas de plusieurs de ces interneurones ne sont toutefois pas confinés à la jonction R-LM, mais peuvent se retrouver dans toute l'étendue de la couche radiatum (Cope *et al.* 2002). Ces différents sous-types d'interneurones ne semblent pas être innervés principalement par les cellules pyramidales de la région CA1 (Pawelzik *et al.* 2002). Toutefois, leur localisation et l'organisation de leur arborisation dendritique en font des cibles stratégiques pour les collatérales de Schaffer, les fibres commissurales et les afférences du cortex entorhinal. Il est donc fort probable que ces interneurones soient excités par les cellules pyramidales du CA3 et inhibent de façon proactive les dendrites des cellules pyramidales du CA1 (McBain et Fisahn 2001).

Les **cellules à panier du radiatum** possèdent un soma ovoïde ou fusiforme orienté perpendiculairement aux couches et leurs dendrites s'étendent verticalement en traversant généralement toutes les couches cellulaires de la région du CA1 (Vida *et al.* 1998; Cope *et al.* 2002). Comparativement aux cellules à panier de la couche pyramidale (voir ci-dessous), les cellules à panier du radiatum possèdent une arborisation dendritique plus dense dans la couche lacunosum-moléculaire, ce qui pourrait indiquer une contribution plus importante des afférences du cortex entorhinal chez ces interneurones (Vida *et al.* 1998). Les axones des cellules à panier se ramifient profusément dans la couche pyramidale, mais également à l'occasion dans la portion de l'oriens et du radiatum qui juxtapose la couche pyramidale (Vida *et al.* 1998; Cope *et al.* 2002). La microscopie électronique a permis de démontrer que les terminaisons synaptiques s'établissent à la fois sur le soma et les dendrites proximales des cellules pyramidales, mais évitent le segment initial de l'axone (Vida *et al.* 1998). Il semble que l'expression de la cholécystokinine soit une caractéristique de ce sous-type d'interneurones (Cope *et al.* 2002; Pawelzik *et al.* 2002).

Le corps cellulaire des **interneurones associés aux collatérales de Schaffer** peut être rond ou encore ovoïde ou fusiforme. Lorsqu'il est fusiforme, le soma est préférentiellement orienté selon un axe parallèle aux différentes couches de l'hippocampe (Cope *et al.* 2002). Ces interneurones possèdent une arborisation dendritique étoilée, mais les dendrites

demeurent principalement confinée dans les couches radiatum et lacunosum-moleculare et progressent souvent parallèlement à ces couches (Hájos et Mody 1997; Vida *et al.* 1998; Cope *et al.* 2002). L'axone de ces interneurons innerve principalement la couche radiatum, mais quelques collatérales innervent parfois partiellement l'oriens (Hájos et Mody 1997; Cope *et al.* 2002). Souvent, l'axone émerge d'une dendrite proximale et court à la jonction de la couche radiatum et lacunosum-moleculare en émettant des prolongements descendants qui se dirigent vers le radiatum (Vida *et al.* 1998). Il semble que la quasi-totalité des terminaisons synaptiques se forment sur les dendrites apicales de petits calibres des cellules pyramidales et d'autres interneurons (Vida *et al.* 1998). En plus d'exprimer la cholécystokinine (Cope *et al.* 2002; Pawelzik *et al.* 2002), certains interneurons associés aux collatérales de Schaffer peuvent exprimer la calbindine (Cope *et al.* 2002). Il semblerait toutefois que ces interneurons n'expriment pas la somatostatine et le neuropeptide Y (Somogyi et Klausberger 2005).

L'architecture somatodendritique des **interneurons associés à la voie perforante** et des interneurons associés aux collatérales de Schaffer est très similaire (Hájos et Mody 1997). C'est principalement par leurs projections axonales que ces deux sous-types d'interneurons se différencient. Les axones des interneurons associés à la voie perforante sont préférentiellement confinés dans la couche lacunosum-moleculare (Hájos et Mody 1997; Vida *et al.* 1998; Pawelzik *et al.* 2002). Il arrive cependant qu'à l'occasion l'axone innerve partiellement l'oriens ou encore traverse la fissure hippocampique et se ramifie dans la couche moléculaire du gyrus dentelé (Vida *et al.* 1998). Outre la localisation de leurs axones, il semble que certains paramètres électrophysiologiques soient différents entre les interneurons associés aux collatérales de Schaffer et ceux associés à la voie perforante (Hájos et Mody 1997). En fait, les courants postsynaptiques inhibiteurs (CPSI) spontanés enregistrés dans les interneurons associés à la voie perforante sont de plus faibles amplitudes et ont une cinétique plus lente que les CPSI enregistrés dans les interneurons associés aux collatérales de Schaffer (Hájos et Mody 1997). Certaines études immunocytochimiques ont révélé l'expression de la cholécystokinine dans un interneurone associé à la voie perforante (Pawelzik *et al.* 2002). Toutefois, puisqu'il est impossible de considérer ce résultat comme représentatif de l'ensemble des interneurons associés à la voie perforante, il est plutôt considéré que l'expression de cholécystokinine est probable dans ce sous-type d'interneurons (Somogyi et Klausberger 2005).

Les **interneurones de forme neurogliale** (*neurogliaform cell*) se caractérisent par un petit champ dendritique étoilé ainsi que par une arborisation axonale très dense et compacte dont les terminaisons synaptiques sont majoritairement confinées dans la couche radiatum et partiellement dans la couche lacunosum-moleculare (Khazipov *et al.* 1995; Vida *et al.* 1998). Jusqu'à maintenant, aucun marqueur moléculaire n'a été identifié pour cette catégorie d'interneurones (Somogyi et Klausberger 2005).

Les interneurones de la couche radiatum ne doivent pas être confondus avec les cellules géantes qui sont également localisées dans cette couche (Gulyás *et al.* 1998; Christie *et al.* 2000). En fait, d'un point de vue morphologique ou physiologique, les cellules géantes de la couche radiatum sont considérées comme étant excitatrices et sont plus apparentées aux cellules pyramidales qu'aux interneurones (Gulyás *et al.* 1998). Elles possèdent un gros soma triangulaire, de grosses dendrites apicales recouvertes d'épines qui se prolongent jusqu'à la couche lacunosum-moleculare et possèdent des axones qui forment des terminaisons synaptiques asymétriques et donc vraisemblablement excitatrices (Gulyás *et al.* 1998; Christie *et al.* 2000). Les interneurones possèdent quant à eux un corps cellulaire plus petit de forme ovoïde ou circulaire ainsi que des dendrites plus fines majoritairement dépourvues d'épines qui se ramifient principalement dans la couche radiatum (Christie *et al.* 2000). Les cellules géantes du radiatum ne sont donc pas considérées comme étant des interneurones, mais plutôt comme des cellules pyramidales ectopiques.

#### *1.4.5.4 Les interneurones de la couche pyramidale*

De façon générale, trois types morphologiques d'interneurones dont le corps cellulaire est localisé dans la couche pyramidale ont été répertoriés dans la région CA1 de l'hippocampe, soit : les interneurones axo-axoniques (ou chandeliers), les cellules à panier et les interneurones bistratifiés (Buhl *et al.* 1994; Han 1996). L'architecture somatodendritique de ces interneurones est plutôt similaire. Le soma de ces différents groupes d'interneurones présente une forme légèrement elliptique et est orienté verticalement dans la couche pyramidale. Ils possèdent généralement des dendrites radiales qui se ramifient sur plusieurs couches. Les interneurones axo-axoniques et les cellules à panier possèdent des dendrites basales qui se ramifient dans la couche oriens et des dendrites apicales qui s'arborisent dans les couches radiatum et lacunosum-moleculare (Buhl *et al.* 1994; Freund et Buzsáki 1996;

Pawelzik *et al.* 2002). Contrairement aux interneurones axo-axoniques, les ramifications dendritiques des cellules à panier sont plus denses dans la couche radiatum que dans la couche lacunosum-moleculare (Sik *et al.* 1995). L'architecture de l'arbre dendritique des interneurones bistratifiés se distingue de celle des deux autres types d'interneurones par une arborisation plus large et par le fait qu'il est très rare que les dendrites des cellules bistratifiés pénètrent dans la couche lacunosum-moleculare (Pawelzik *et al.* 2002). Les particularités souvent très subtiles de l'organisation somatodendritique de chacune des trois classes d'interneurones ne permettent pas leur différenciation. C'est donc principalement sur les différences qui existent dans l'organisation de leurs ramifications axonales et dans la distribution spécialisée de leurs terminaisons synaptiques que repose la ségrégation des trois sous-types d'interneurones (Buhl *et al.* 1994).

Les axones des **cellules axo-axoniques** se ramifient abondamment dans la couche pyramidale et quelques fois dans la couche oriens à la jonction de la couche pyramidale (Buhl *et al.* 1994; Han 1996). Ces interneurones établissent des contacts synaptiques GABAergiques presque exclusivement (plus de 90 % des synapses observées) sur le segment initial de l'axone des cellules pyramidales (Buhl *et al.* 1994). Les études immunocytochimiques démontrent que ces interneurones expriment la parvalbumine dans leurs somas, leurs dendrites et leurs terminaisons (Katsumaru *et al.* 1988; Pawelzik *et al.* 2002).

Les **cellules à panier** émettent également des projections axonales qui s'arborescent principalement dans la couche pyramidale et plutôt parcimonieusement dans les couches proximales du radiatum et de l'oriens (Buhl *et al.* 1994; Sik *et al.* 1995; Han 1996; Pawelzik *et al.* 2002). Puisque l'architecture somatodendritique et axonale des cellules à panier et des interneurones axo-axoniques est similaire, il est parfois difficile de distinguer ces deux sous-types d'interneurones par une simple observation des caractéristiques morphologiques. Toutefois, des études de microscopie électronique démontrent que les cellules à panier établissent des terminaisons synaptiques principalement sur la région périsonmatique des cellules pyramidales et non sur le segment initial de l'axone. En fait, la quasi-totalité des contacts synaptiques des cellules à panier se répartissent presque également sur le soma et les dendrites des cellules pyramidales (Buhl *et al.* 1994). Les cellules à panier contactent également des interneurones dont le marquage pour la

parvalbumine est positif (probablement d'autres cellules à panier et des interneurons axo-axoniques) (Sik *et al.* 1995). Les cellules à panier expriment plusieurs marqueurs moléculaires qui peuvent ou non co-localiser au sein d'une même cellule. Selon les différents agencements possibles d'expression de différents marqueurs moléculaires, les cellules à panier de la couche pyramidale sont divisées en au moins trois groupes (Somogyi et Klausberger 2005). Certaines cellules à panier expriment la parvalbumine, mais révèlent un marquage négatif pour la cholécystokinine (Pawelzik *et al.* 2002; Somogyi et Klausberger 2005). Il n'existe pour l'instant aucun marqueur moléculaire pour différencier cette catégorie de cellules à panier des interneurons axo-axoniques (Somogyi et Klausberger 2005). Les autres types de cellules à panier expriment la cholécystokinine (Somogyi et Klausberger 2005), mais n'expriment pas la parvalbumine puisqu'il est rare que ces deux marqueurs co-localisent au sein d'un même interneurone (Pawelzik *et al.* 2002). Certaines des cellules à panier qui expriment la cholécystokinine expriment également le polypeptide intestinal vasoactif (PIV) (Ascády *et al.* 1996). De plus, puisque certaines cellules à panier expriment le transporteur vésiculaire du glutamate 3 (VGLUT3) et que l'expression du PIV et de VGLUT3 semble exclusive (Somogyi *et al.* 2004), il est donc probable que les cellules à panier exprimant la cholécystokinine appartiennent à deux groupes différents d'interneurones. La signification fonctionnelle de l'expression du transporteur VGLUT3 dans les cellules GABAergiques demeure obscure. Des marqueurs phénotypiques glutamatergiques et GABAergiques peuvent être co-exprimés dans les cellules granulaires du gyrus dentelé et il a été démontré que l'activation de ces neurones pouvait générer simultanément des réponses GABAergiques et glutamatergiques (Gutiérrez 2005; Treviño et Gutiérrez 2005). Il est donc possible que les cellules à panier exprimant le VGLUT3 contiennent également du glutamate et que ces interneurons puissent donc entraîner une co-libération de GABA et de glutamate. À cet égard, il est intéressant de noter que la libération de GABA est modulée par des récepteurs kainates présynaptiques (Kullmann 2001) et des récepteurs métabotropes du glutamate présynaptiques de groupe II et III (Poncer *et al.* 2000; Semyanov et Kullmann 2001). Il est donc possible que les cellules à panier exprimant le VGLUT3 puissent contrôler leur propre libération de neurotransmetteurs par l'activation d'autorécepteurs glutamatergiques présynaptiques.

Les **interneurones bistratifiés** de la couche pyramidale possèdent des axones qui se distribuent et se ramifient dans deux couches, soit la couche radiatum et oriens. Bien que

leurs axones traversent la couche pyramidale, ils n'établissent que très peu de terminaisons dans cette couche où sont regroupés les corps cellulaires des cellules pyramidales (Buhl *et al.* 1994; Han 1996; Pawelzik *et al.* 2002). En fait, les études de microscopie électronique démontrent que seulement 2 % des synapses formées par les interneurons bistratifiés contactent le soma des cellules pyramidales alors qu'environ 98 % contactent les dendrites des cellules pyramidales ou d'autres interneurons (Buhl *et al.* 1994). Les études immunocytochimiques ont démontré que les interneurons bistratifiés peuvent exprimer la parvalbumine et la cholécystokinine (Pawelzik *et al.* 2002). Il n'a toutefois pas été démontré que ces deux marqueurs moléculaires pouvaient être co-localisés dans le même interneurone. De plus, les interneurons bistratifiés pourraient exprimer la somatostatine et le neuropeptide Y (Somogyi et Klausberger 2005).

#### *1.4.5.5 Les interneurons de la couche oriens*

La structure somatodendritique des interneurons de la couche oriens est plutôt uniforme. Ces interneurons, dont le corps cellulaire fusiforme est localisé dans la couche oriens, sont bipolaires ou multipolaires et émettent des dendrites qui courent parallèlement à la couche oriens et demeurent confinées dans cette couche (Lacaille *et al.* 1987; Maccaferri 2005). Puisque les dendrites sont majoritairement parallèles à la couche oriens, les interneurons de cette couche sont souvent regroupés sous l'appellation d'interneurons horizontaux. Toutefois, certains sous-types d'interneurons émettent à l'occasion une ou quelques branches dendritiques qui traversent perpendiculairement la couche pyramidale et se ramifient dans la couche radiatum et parfois même dans la couche lacunosum-moleculare (Lacaille *et al.* 1987; Lacaille et Williams 1990). Ces interneurons sont alors regroupés sous l'appellation de neurones verticaux. Malgré un arrangement somatodendritique homogène, il est possible de distinguer au moins huit sous-types différents d'interneurons selon l'organisation des projections et la localisation des terminaisons axonales (Maccaferri 2005).

Le sous-type d'interneurons le plus représenté est probablement celui des **O-LM** dont le corps cellulaire est localisé dans l'oriens, mais dont l'axone chemine perpendiculairement à cette couche pour se ramifier presque exclusivement dans la couche lacunosum-moleculare en formant un champ de terminaisons axonales très localisé, mais très dense (Sik *et al.* 1995). Les interneurons O-LM forment des contacts synaptiques GABAergiques avec les

dendrites distales des cellules pyramidales (Maccaferri *et al.* 2000). Il a été démontré que les interneurones O-LM régulaient l'efficacité de transmission de la voie temporoammonique, i.e des afférences du cortex entorhinal qui contactent directement les cellules pyramidales du CA1 (Maccaferri et McBain 1995). Les interneurones O-LM inhibent également plusieurs types d'interneurones (Katona *et al.* 1999). Les études immunocytochimiques révèlent un marquage positif pour la parvalbumine (Somogyi et Klausberger 2005) et pour la somatostatine (Katona *et al.* 1999; Somogyi et Klausberger 2005). Les interneurones O-LM possèdent des caractéristiques particulières qui contribuent à leur classification en un sous-type unique d'interneurones. Ils expriment un haut niveau de récepteurs mGluR1a pérисynaptiques (Baude *et al.* 1993) et leurs afférences glutamatergiques et GABAergiques possèdent un haut taux de récepteurs mGluR7 présynaptiques (Shigemoto *et al.* 1996; Somogyi *et al.* 2003).

Un deuxième sous-type largement représenté est constitué des **interneurones oriens-bistratifiés** (O-Bi). Les corps cellulaires de ces interneurones sont localisés dans l'oriens et possèdent des dendrites principalement horizontales qui s'étendent parallèlement à la couche oriens, mais également des dendrites radiales qui traversent la couche pyramidale, se ramifient dans la couche radiatum mais pénètrent rarement dans la couche lacunosum-moleculaire (Buhl *et al.* 1994; Sik *et al.* 1995). La totalité de la structure somatodendritique de certains interneurones O-Bi est entièrement confinée dans la couche oriens (Maccaferri *et al.* 2000). Toutefois, les deux types d'interneurones O-Bi émettent des axones qui se ramifient abondamment dans deux couches, soit : la couche oriens et la couche radiatum. Il n'est donc pas certain que les particularités de l'arborisation dendritique justifient la ségrégation de ces interneurones en deux classes fonctionnelles distinctes. Les interneurones O-Bi contactent les dendrites basales et apicales des cellules pyramidales (Buhl *et al.* 1994; Sik *et al.* 1995) et également certains interneurones (Halasy *et al.* 1996). Les interneurones O-Bi ne forment pas de terminaisons synaptiques dans la couche pyramidale. Les études immunocytochimiques démontrent que ces interneurones peuvent exprimer diverses protéines liant le calcium, dont la calbindine (Sik *et al.* 1995) et la parvalbumine (Pawelzik *et al.* 2002), ainsi que certains neuropeptides dont la cholécystokinine (Pawelzik *et al.* 2002), la somatostatine (Maccaferri *et al.* 2000) et le neuropeptide Y (Freund et Buzsáki 1996).

Les six autres sous-types d'interneurones sont beaucoup moins représentés dans les études *in vitro* (Maccaferri 2005). Il est cependant possible que les manipulations nécessaires pour effectuer des études *in vitro* (e.g. tranchage) puissent endommager sélectivement certains types d'interneurones et ainsi biaiser les résultats de représentativité. Les **interneurones trilaminaires** constituent l'un des sous-types d'interneurones qui sont moins représentés dans les conditions *in vitro*. Ces interneurones possèdent de longs dendrites horizontales principalement confinées dans la couche oriens et un axone duquel émergent des collatérales qui innervent trois couches soit : oriens, radiatum et pyramidale (Sik *et al.* 1995). Il est possible que ces interneurones projettent également au subiculum et à des structures extrahippocampiques (Somogyi et Klausberger 2005). Ce sous-type d'interneurones se distingue non seulement des interneurones O-Bi par leurs collatérales qui innervent la couche pyramidale, mais également par des caractéristiques immunocytochimiques et physiologiques. Par exemple, il semble que les cellules trilaminaires soient immunonégatives pour la calbindine alors que les interneurones O-Bi sont immunopositifs pour cette protéine (Sik *et al.* 1995). Il a été démontré que des sous-types distincts d'interneurones présentent une distribution différentielle du récepteur muscarinique m2. Certains sous-types présentent une distribution principalement somatodendritique du récepteur alors que pour d'autres interneurones, la localisation du récepteur semble être préférentiellement axonale (Hájos *et al.* 1998). Il semblerait que les interneurones trilaminaires démontrent une expression somatodendritique particulièrement élevée du récepteur m2 (Somogyi et Klausberger 2005).

Les **axones des interneurones de rétroprojection** du CA1 ont la particularité d'émettre des collatérales qui innervent non seulement la région du CA1, mais également le CA3 et l'hile (Sik *et al.* 1994,1995). Les longues dendrites qui émergent du corps cellulaire de ces interneurones semblent principalement confinées dans la couche oriens (Sik *et al.* 1994,1995). Toutefois, l'axone émet des collatérales qui innervent en grande partie la région du CA1, traversent la fissure hippocampique puis se ramifient dans les couches oriens et radiatum de la région CA3 de l'hippocampe, de même que dans la région du hile du gyrus dentelé (Sik *et al.* 1994,1995). Il ne semble pas y avoir de marqueurs moléculaires spécifiques qui permettent l'identification des interneurones de rétroprojection (Somogyi et Klausberger 2005).

Une autre catégorie d'interneurones de la couche oriens est apparentée au sous-type des interneurones de rétroprojection. Cette autre catégorie regroupe les **interneurones de projection hippocamposeptal** dont les axones ciblent des neurones GABAergiques de régions extrahippocampiques, principalement le septum médian, ainsi que d'autres interneurones de l'hippocampe (Jinno et Kosaka 2002). Les corps cellulaires des interneurones de projection hippocamposeptal de la région CA1 de l'hippocampe sont presque exclusivement situés dans la couche oriens alors qu'ils peuvent être distribués dans plusieurs couches dans la région CA3 (Jinno et Kosaka 2002). Ces neurones possèdent des dendrites horizontales ainsi qu'un axone local qui innerve les couches oriens, pyramidale et radiatum (Gulyás *et al.* 2003). Dans la région CA1 de la souris, plus de 95 % des interneurones identifiés par marquage rétrograde expriment la somatostatine, alors qu'environ 57 % révèlent un marquage positif pour la calbindine et 10 % pour la parvalbumine (Jinno et Kosaka 2002). Le pourcentage d'interneurones de projection hippocamposeptal marqué positivement pour la calbindine est plus élevé chez le rat et peut atteindre environ 80 % (Tóth et Freund 1992). Aucun des interneurones identifiés ne présente de marquage positif pour la calrétinine ou la n-NOS (l'enzyme de synthèse neuronale pour l'oxide nitrique) (Jinno et Kosaka 2002).

Dans la région CA1 de l'hippocampe, les corps cellulaires des interneurones axo-axoniques sont généralement repérés dans la couche pyramidale et leurs dendrites sont typiquement caractérisées par une arborisation radiale qui se ramifie dans toutes les couches de l'hippocampe et particulièrement dans la couche lacunosum-moleculare (Buhl *et al.* 1994; Freund et Buzsaki 1996; Pawelzik *et al.* 2002). Toutefois, un sous-type particulier d'**interneurones axo-axoniques horizontaux** a été décrit récemment (Ganter *et al.* 2004). Ces interneurones horizontaux possèdent un axone très similaire aux interneurones axo-axoniques de la couche pyramidale. En effet, l'axone des interneurones axo-axoniques horizontaux s'arborise principalement dans la couche pyramidale et partiellement dans la couche oriens et forme des terminaisons synaptiques exclusivement avec le segment initial de l'axone des cellules qu'il contacte (Ganter *et al.* 2004). Les interneurones axo-axoniques horizontaux se distinguent cependant par la localisation de leurs corps cellulaires et l'organisation de leurs dendrites. Leurs corps cellulaires plutôt elliptiques sont localisés dans la couche oriens et les dendrites émergent des deux pôles du soma et courent dans l'oriens, parallèlement à la couche pyramidale (Ganter *et al.* 2004). Ce confinement de

l'arbre dendritique dans la couche oriens suggère que les collatérales des cellules pyramidales du CA1 constituent la source principale d'afférences de ces interneurons. Les enregistrements de paires de cellules ont effectivement démontré que les cellules pyramidales du CA1 contactent directement les interneurons axo-axoniques horizontaux (Ganter *et al.* 2004). Toutefois, il est impossible de déterminer si les interneurons axo-axoniques horizontaux reçoivent sélectivement leurs afférences des collatérales des cellules pyramidales, et il se peut que les interneurons axo-axoniques horizontaux et de la couche pyramidale partagent les mêmes afférences. Par conséquent, il est encore impossible de déterminer si ces interneurons appartiennent au même sous-type ou à des sous-types distincts d'interneurons.

Certains interneurons horizontaux de la couche oriens possèdent un axone qui demeure principalement confiné dans la couche oriens et qui n'émet pas de collatérales innervant d'autres couches (Hájos et Mody 1997; Cossart *et al.* 1998; Martina *et al.* 2000; Lien *et al.* 2002, Pawelzik *et al.* 2002). L'ensemble des études ayant identifié ces interneurons ont été effectuées sur des tranches et il est donc possible qu'ils représentent en réalité des interneurons trilaminaires ou O-Bi dont une partie des collatérales axonales a été sectionnée lors de la préparation des tranches. Toutefois, certains auteurs considèrent que ces interneurons représentent un sous-type indépendant d'interneurons, soit celui des **interneurons SO-SO** (pour stratum oriens-stratum oriens) (Maccaferri 2005). Jusqu'à maintenant, aucun marquage moléculaire ne fournit de caractéristiques particulières pouvant permettre l'identification de ce sous-type d'interneurons. Il semble toutefois que les interneurons SO-SO puissent exprimer la cholécystokinine (Pawelzik *et al.* 2002).

La couche oriens contient également des **cellules à panier** qui diffèrent légèrement des cellules à panier de la couche pyramidale par la localisation du soma et parfois par l'organisation de l'arborisation dendritique. Dans la couche oriens, le corps cellulaire des cellules à panier peut présenter une arborisation dendritique horizontale ou encore une arborisation verticale qui est typique des cellules en panier de la couche pyramidale (Maccaferri *et al.* 2000; Losoncsy *et al.* 2002; Pawelzik *et al.* 2002). L'arborisation dendritique horizontale est caractérisée par des prolongements dendritiques qui demeurent confinés dans la couche oriens et qui courent parallèlement à la couche pyramidale. Lorsqu'elles se ramifient verticalement, les dendrites peuvent s'étendre dans la couche

oriens, la couche radiatum et souvent jusque dans la couche lacunosum-moleculaire (Maccaferri *et al.* 2000; Losoncsy *et al.* 2002; Pawelzik *et al.* 2002). Toutefois, les deux types de cellules à panier émettent un axone qui se ramifie abondamment dans la couche pyramidale et à la jonction de la couche oriens (Maccaferri *et al.* 2000; Losoncsy *et al.* 2002; Pawelzik *et al.* 2002). Les études de marquage immunocytochimique démontrent qu'à l'instar des cellules à panier de la couche pyramidale, les cellules à panier de l'oriens expriment la parvalbumine ou la cholécystokinine (Maccaferri *et al.* 2000; Pawelzik *et al.* 2002). Une seule cellule à panier dans la couche oriens a démontré une co-expression de parvalbumine et de cholécystokinine, mais il semble que la co-localisation de ces deux marqueurs moléculaires au sein d'un même interneurone soit très rare (Pawelzik *et al.* 2002). Certains auteurs ségrègent les cellules à panier en différents sous-types en fonction du niveau d'expression de différents marqueurs moléculaires (Somogyi et Klausberger 2005).

Il faut remarquer que les corps cellulaires des interneurones bistratifiés, en panier et axo-axoniques se retrouvent dans plusieurs couches de la région CA1 de l'hippocampe, dont les couches pyramidale, radiatum et oriens. Bien que l'arrangement de leurs projections axonales soit semblable, la localisation de leurs corps cellulaires et l'organisation des ramifications dendritiques sont différentes, ce qui nécessite leur classification dans des sous-types différents. En effet, alors que l'arborisation dendritique des interneurones de l'oriens est principalement horizontale et localisée dans la couche oriens, les interneurones de la couche pyramidale possèdent des dendrites qui présentent un arrangement plutôt vertical et qui s'étendent sur plusieurs couches de l'hippocampe (oriens, radiatum et lacunosum-moleculaire). Cette différence suggère que les interneurones des couches pyramidale et oriens ne sont pas contactés par les mêmes afférences et qu'ils n'ont, par conséquent, pas les mêmes implications fonctionnelles.

En procédant à des enregistrements de paires de cellules, Lacaille et ses collègues (1987) ont été les premiers à démontrer que les cellules pyramidales de la région CA1 excitaient directement les interneurones horizontaux de la couche oriens. Par la suite, des études de dégénération sélective des cellules pyramidales du CA1 par ischémie ont permis de démontrer que plus de 60 % des synapses excitatrices contactant les interneurones horizontaux O-LM provenaient des collatérales des cellules pyramidales (Blasco-Ibañez et

Freund 1995). Parmi les autres types d'afférences contactant les interneurons horizontaux de l'oriens, les afférences localisées dans la couche radiatum (probablement les collatérales de Schaffer) ainsi que des collatérales des cellules en panier sont suspectées (Lacaille *et al.* 1987). Il ne faut cependant pas exclure une contribution probable du cortex entorhinal et de l'amygdale puisque ces deux structures émettent des projections dans la couche oriens de la région CA1 de l'hippocampe (Deller *et al.* 1996a; Pikkarainen *et al.* 1999). La décharge des interneurons horizontaux de l'oriens génère des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSIs) dans les cellules pyramidales et dans certains interneurons de la couche pyramidale du CA1 (Lacaille *et al.* 1987).

La classification des interneurons de la région CA1 de l'hippocampe a également été effectuée selon le mode de décharge des interneurons (Parra *et al.* 1998). Trois modes de décharge ont été distingués, soit : la décharge régulière, la décharge irrégulière et la décharge en bouffée. Contrairement aux interneurons de l'oriens ou aux cellules en panier (voir ci-dessus), les interneurons LM n'ont pas un haut niveau d'activité spontanée (Lacaille et Schwartzkroin 1988a). Toutefois, lorsqu'ils sont maintenus dépolarisés par l'injection d'un faible courant, les interneurons LM peuvent présenter les trois types de décharge, mais la décharge irrégulière semble être adoptée avec une probabilité légèrement supérieure (Parra *et al.* 1998). Les interneurons LM de la région CA1 de l'hippocampe possèdent une caractéristique électrophysiologique particulière. Lorsque ces interneurons sont dépolarisés à un potentiel près du seuil de déclenchement des potentiels d'action, ils génèrent de façon intrinsèque des oscillations du potentiel membranaire dans la gamme de fréquence thêta (Chapman et Lacaille 1999a). Ces oscillations ne sont pas induites par les contacts synaptiques, mais reposent plutôt sur les propriétés membranaires des interneurons LM (Chapman et Lacaille 1999a).

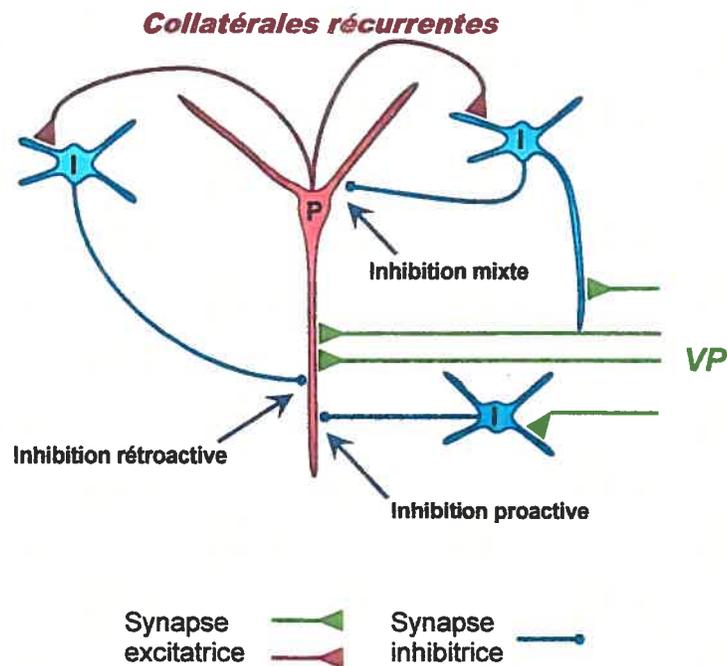
#### ***1.4.6 La fonction des interneurons dans le réseau de l'hippocampe***

Les interneurons GABAergiques de l'hippocampe assurent un rôle primordial dans le contrôle de l'excitabilité des cellules pyramidales et granulaires (Buhl *et al.* 1994; Freund et Buzsáki 1996). En fait, les interneurons de l'hippocampe causent une hyperpolarisation et/ou augmentent la conductance des courants sortants des cellules pyramidales de façon tonique ou phasique et diminuent ainsi l'efficacité des afférences excitatrices qui contactent ces cellules pyramidales (Freund et Buzsáki 1996). Selon l'organisation du réseau

inhibiteur, trois principaux types d'inhibition sont répertoriés : l'inhibition proactive, l'inhibition rétroactive et l'inhibition mixte qui se révèle être une combinaison d'inhibition proactive et rétroactive (Fig. 1.3).

#### 1.4.6.1 L'inhibition proactive

L'inhibition proactive, également qualifiée d'inhibition directe, représente un type d'inhibition où les afférences excitatrices (e.g. la voie perforante ou VP) contactent l'arborisation dendritique d'une cellule principale (P) et d'un interneurone inhibiteur (I). L'interneurone contacte à son tour de façon unidirectionnelle la cellule principale (P) (Fig. 1.3). Ce type de circuit inhibiteur permet de retarder l'inhibition par rapport à l'arrivée de l'excitation et génère une réponse combinée de type excitation-inhibition (Nurse et Lacaille 1997; Shepherd et Koch 1998). L'inhibition proactive permettrait de limiter la durée de l'excitation des cellules principales et favoriserait ainsi la différenciation temporelle des



**Figure 1.3**

**Représentation schématisée des principaux modes d'inhibition des cellules pyramidales de l'hippocampe.** Les interneurons (I) effectuent une inhibition proactive lorsqu'ils sont contactés par des afférences excitatrices (e.g. voie perforante VP), mais ne reçoivent pas de collatérales récurrentes provenant des cellules principales (P) qui sont ciblées. À l'inverse, l'inhibition est rétroactive lorsque la principale source d'afférences des interneurons provient des collatérales récurrentes des cellules principales ciblées. Lorsque les interneurons reçoivent des afférences excitatrices des deux sources (e.g. VP et P), alors l'inhibition est mixte.

entrées synaptiques (Shepherd et Koch 1998; Pouille *et al.* 2001; Lamsa *et al.* 2005). L'inhibition proactive est particulièrement importante dans l'hippocampe et peut être observée par la stimulation des principales voies de l'hippocampe (Freund et Buzsáki 1996). Les interneurons dont l'organisation somatodendritique se localise principalement dans les couches radiatum et lacunosum-moleculare constituent de bons exemples d'interneurones impliqués dans l'inhibition proactive. Ces interneurons inhibent principalement les cellules pyramidales du CA1, mais reçoivent leurs afférences principalement des collatérales de Schaffer et du cortex entorhinal et non des cellules granulaires ou des cellules pyramidales du CA1 (Schwartzkroin et Mathers 1978; Lacaille et Schwartzkroin 1988b).

#### *1.4.6.2 L'inhibition rétroactive*

L'inhibition rétroactive, aussi appelée inhibition récurrente, est observée lorsqu'une cellule principale (P) excite, par une collatérale excitatrice, un interneurone inhibiteur (I) qui contacte à son tour le neurone excitateur (P) (Fig. 1.3). Dans ce cas, les connexions entre le neurone excitateur et l'interneurone sont réciproques (Nurse et Lacaille 1997; Shepherd et Koch 1998). Certains interneurons horizontaux localisés dans la couche oriens du CA1 effectuent principalement une inhibition rétroactive (Blasco-Ibáñez et Freund 1995; Maccaferri 2005). Lacaille et ses collègues (1987) ont été les premiers à démontrer que les interneurons de l'oriens étaient directement contactés par les cellules pyramidales. Plus tard, les études ont démontré qu'en fait, la majorité des afférences contactant ces interneurons proviennent des collatérales des cellules pyramidales du CA1 (Blasco-Ibáñez et Freund 1995). Ces interneurons effectuent donc une inhibition rétroactive puisqu'ils reçoivent leurs afférences majoritairement des cellules pyramidales du CA1 et ciblent préférentiellement les dendrites de ces mêmes cellules pyramidales.

#### *1.4.6.3 L'inhibition mixte*

Enfin, les interneurons qui recourent au mode d'inhibition mixte effectuent à la fois de l'inhibition proactive et rétroactive (Fig. 1.3). Ces interneurons possèdent une arborisation somatodendritique qui se ramifie sur plusieurs couches cellulaires et sont donc contactés par les diverses afférences des cellules pyramidales du CA1 (voie perforante, collatéral de Schaffer par exemple), mais également par des collatérales issues des cellules pyramidales du CA1. Dans la région du CA1, les interneurons de l'oriens qui ont une organisation

somatodendritique verticale (Lacaille *et al.* 1987; Lacaille et Williams 1990), les cellules à panier et les interneurons axo-axoniques (Buhl *et al.* 1994; Sik *et al.* 1995; Han 1996) figurent parmi les interneurons qui reçoivent des afférences excitatrices locales (collatérales des cellules pyramidales du CA1) et extérieures (e.g. collatérales de Schaffer). Ces interneurons exercent donc une inhibition mixte en inhibant de façon proactive et rétroactive les cellules pyramidales du CA1.

#### *1.4.6.4 La régulation de l'activité oscillatoire de l'hippocampe*

Différents rythmes oscillatoires peuvent être enregistrés dans l'hippocampe. Ces rythmes oscillatoires sont générés par l'activation synchrone de grandes populations de cellules pyramidales. Il a été proposé que l'activité oscillatoire synchronisée de populations de neurones pouvait être essentielle à l'intégration neuronale, à la détection de coïncidences dans l'arrivée des entrées synaptiques, de même qu'à la discrimination des entrées qui ne sont pas reliées et à l'association des différentes entrées synaptiques qui caractérisent une information (Singer 1999). Dans le réseau de l'hippocampe, plusieurs modes oscillatoires de fréquences différentes sont observés et sont corrélés avec des comportements spécifiques. Les interneurons sont impliqués de façon primordiale dans l'induction et le maintien de ces différents modes oscillatoires (Freund et Buzsáki 1996).

Les oscillations thêta (4-10 Hz) surviennent principalement chez les rongeurs pendant l'exécution de mouvements volontaires, l'exploration d'un nouvel environnement, l'exécution de tâches de mémorisation, le sommeil paradoxal ou encore dans des conditions plus émotionnelles comme la confrontation de prédateurs ou de stimuli nocifs (Seidenbecher *et al.* 2003; Hasselmo 2005).

Les oscillations gamma (30-80 Hz) représentent un autre mode oscillatoire qui peut être observé soit chez l'animal éveillé ou anesthésié ou encore durant le sommeil paradoxal (Bragin *et al.* 1995; Traub *et al.* 1998). Toutefois, les oscillations gamma peuvent également survenir simultanément aux oscillations thêta, en se superposant sur les vagues successives d'oscillations thêta (Bragin *et al.* 1995; Chrobak et Buzsáki 1998; Traub *et al.* 1998). Les oscillations gamma sont alors modulées par les oscillations thêta (Bragin *et al.* 1995).

Finalement, les oscillations rapides (120-200 Hz) sont principalement enregistrées lors de périodes d'immobilité, de comportement de consommation et durant le sommeil à ondes lentes (Chrobak et Buzsáki 1998; Freund et Buzsáki 1996). Il semblerait que les oscillations rapides originent de la région CA3 puis que ces oscillations sont par la suite transmises au CA1 par les collatérales de Schaffer. En fait, plusieurs cellules pyramidales de la région CA3 sont caractérisées par un rythme oscillatoire rapide de type intrinsèque puisqu'elles déchargent à haute fréquence lorsqu'elles sont libérées de l'inhibition associée à l'oscillation thêta (Chrobak et Buzsáki 1998; Freund et Buzsáki 1996).

Les interneurones joueraient un rôle important dans l'établissement de l'activité oscillatoire en permettant de définir des fenêtres temporelles durant lesquelles les cellules pyramidales pourront atteindre un niveau d'excitabilité suffisant pour déclencher des potentiels d'action (Chrobak et Buzsáki 1998). En hyperpolarisant de façon rythmique le compartiment somatodendritique des cellules pyramidales, les interneurones déterminent l'intervalle de temps durant lequel il pourra y avoir sommation des PPSE. Par exemple, un signal du cortex entorhinal qui arrive de façon désynchronisée par rapport au rythme oscillatoire du gyrus dentelé sera probablement inefficace pour engendrer un potentiel d'action, ce qui empêchera l'information véhiculée par ce signal d'entrer dans le circuit de l'hippocampe. La contribution des différents sous-types d'interneurones à l'inhibition des cellules pyramidales n'est pas nécessairement équivalente d'un mode oscillatoire à l'autre. Les divers sous-types d'interneurones peuvent présenter des modes de décharge différents durant un même mode oscillatoire et entre des modes oscillatoires distincts (Somogyi et Klausberger 2005). Ceci suggère que les interneurones n'inhibent pas de façon globale et généralisée les cellules pyramidales. En fait, les interneurones structurent finement l'activité du réseau excitateur en inhibant de façon très orchestrée les différents compartiments postsynaptiques des cellules pyramidales, ce qui permet de synchroniser leur décharge à un rythme déterminé (Somogyi et Klausberger 2005).

#### ***1.4.7 Les afférences extrinsèques de l'hippocampe***

Comme il est possible de le constater, l'hippocampe est constitué d'un réseau excitateur très organisé où l'information en provenance des aires corticales est envoyée par le cortex entorhinal dans le circuit trisynaptique de l'hippocampe. La transmission de l'information n'est toutefois pas purement unidirectionnelle puisque les connexions rétroactives et

associationnelles assurent la communication entre les différents relais de la circuiterie trisynaptique. De plus, les hippocampes de chacun des hémisphères cérébraux ne fonctionnent pas indépendamment l'un de l'autre, mais sont mis en relation par des réseaux de fibres commissurales qui permettent le transfert d'informations d'un hémisphère à l'autre. Ce circuit excitateur est contrôlé par un réseau inhibiteur constitué d'interneurones hautement diversifiés et hétérogènes. Ces différents types d'interneurones assurent un contrôle très précis de l'excitabilité des cellules pyramidales en établissant des synapses GABAergiques inhibitrices sur des régions très localisées des compartimentations somatodendritique ou axonale des cellules pyramidales ou d'autres interneurones. Toutefois, l'hippocampe ne fonctionne pas indépendamment des autres régions cérébrales et l'activité de son réseau excitateur-inhibiteur intrinsèque est modulé par des afférences extrinsèques qui proviennent non seulement de régions néocorticales, mais aussi de structures sous-corticales. La section suivante traitera des principales afférences extrinsèques de l'hippocampe et de leur impact sur l'activité et le fonctionnement de l'hippocampe.

#### *1.4.7.1 L'innervation GABAergique et cholinergique de la voie septohippocampique*

L'hippocampe constitue l'une des principales cibles des projections du septum (Lopes da Silva *et al.* 1990). Les fibres de projection du septum pénètrent dans l'hippocampe principalement par la voie fimbria-fornix et provient majoritairement du noyau du septum médian ainsi que du noyau de la bande diagonale de Broca (Mesulam *et al.* 1983; Lopes da Silva *et al.* 1990). Les études de marquage antérograde ont révélé deux types de fibres septohippocampiques (Freund et Buzsáki 1996). Les axones de type 1 sont marqués positivement pour le GABA, alors que les axones de type 2 ne sont pas marqués pour le GABA, mais sont marqués positivement pour l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (ACh), soit la choline acétyltransférase (ChAT) (Freund et Buzsáki 1996). Il est à noter que des travaux récents combinant des techniques d'électrophysiologie et de transcription inverse par réaction en chaîne de la polymérase effectuée sur le contenu cytoplasmique d'une seule cellule (*single cell RT-PCR*) ont permis d'identifier des afférences glutamatergiques en provenance du septum et innervant l'hippocampe (Sotty *et al.* 2003).

Les afférences GABAergiques du septum terminent presque exclusivement sur les interneurones GABAergiques de l'hippocampe (Freund et Antal 1988; Gulyás *et al.* 1990).

Tous les types d'interneurones étudiés semblent recevoir des terminaisons des afférences septohippocampiques GABAergiques (Freund et Buzsáki 1996). Les interneurones de la région CA3 de l'hippocampe, particulièrement ceux localisés dans les couches oriens et pyramidale semblent être les plus ciblés par les afférences GABAergiques septohippocampiques (Freund et Buzsáki 1996). Une plus faible proportion d'interneurones de la région du CA1 reçoit des afférences GABAergiques du septum (Freund et Buzsáki 1996).

Bien que la cible principale des fibres affichant un marquage positif pour la ChAT soit les cellules principales du gyrus dentelé et de l'hippocampe, environ 5 à 10 % des neurones contactés sont des interneurones ou encore des cellules moussues du gyrus dentelé (Deller *et al.* 1999; Freund et Buzsáki 1996). Les fibres cholinergiques se retrouvent à proximité des couches granulaire et pyramidale où elles établissent des contacts avec les cellules principales, mais également dans la région du hile et dans les couches lacunosum-moleculaire, radiatum et oriens où elles contactent les interneurones. En plus des contacts synaptiques classiques, les fibres cholinergiques possèdent des terminaisons qui ne sont pas associées à des domaines de spécialisations postsynaptiques (Umbriaco *et al.* 1995; Vizi et Kiss 1998). Ceci suggère que les afférences cholinergiques peuvent moduler l'activité de grandes populations de neurones par une libération synaptique et non synaptique d'ACh.

L'acétylcholine agit sur les cellules principales majoritairement par l'activation des récepteurs muscariniques  $m_1$  et  $m_3$  et non par l'activation des récepteurs nicotiques (McQuiston et Madison 1999; Cobb et Davies 2005). Les effets causés par l'acétylcholine sont principalement excitateurs (Cole et Nicoll 1983; Cobb et Davies 2005). Par exemple, l'activation des récepteurs muscariniques bloque plusieurs conductances ioniques potassiques dans les cellules principales, dont les courants  $I_M$ ,  $I_{AHP}$  et  $I_{leak}$  et augmente les courants cationiques mixtes ( $I_H$  et  $I_{cat}$ ) (Gulyás *et al.* 1999; Cobb et Davies 2005). L'activation des récepteurs muscariniques module également les courants calciques dépendants du voltage ainsi que l'activité de plusieurs canaux ioniques activés par un ligand (Gulyás *et al.* 1999; Cobb et Davies 2005). Il a par exemple été démontré que l'ACh pouvait réduire le courant calcique HVA (*high voltage-activated*) par un mécanisme dépendant de l'activation des protéines G sensibles à la toxine pertussique (Toselli *et al.* 1989). L'action de l'acétylcholine sur les interneurones est plus complexe puisqu'il semble

que l'activation des récepteurs muscariniques et nicotiniques puisse exciter directement les interneurons tout en modulant négativement la libération de GABA (Cobb et Davies 2005). Cette modulation dans des sens opposés de l'inhibition GABAergique ne semble cohérente que si elle survient dans des populations distinctes d'interneurones (Gulyás *et al.* 1999). En ce sens, il a été démontré que la majorité des interneurons semblent être excités par l'activation des récepteurs nicotiniques, à l'exception des interneurons dont les terminaisons axonales ciblent principalement la couche pyramidale qui ne démontrent pas de réponses dépendantes des récepteurs nicotiniques (Hájos *et al.* 1998). Les études démontrent de plus qu'il y a une expression différentielle des récepteurs muscariniques  $m_2$  au niveau somatodendritique et axonal entre les différents types d'interneurones (Hájos *et al.* 1998). Les interneurons à panier et axo-axoniques expriment le récepteur  $m_2$  dans leurs terminaisons axonales (Hájos *et al.* 1998). Ceci suggère que, par son action sur les récepteurs présynaptiques  $m_2$ , l'acétylcholine pourrait engendrer une diminution de la libération de GABA par les cellules à panier et axo-axoniques, mais augmenter l'activité des interneurons qui ciblent principalement les dendrites des cellules principales (Hájos *et al.* 1998; Gulyás *et al.* 1999). En ce sens, il a été démontré que les interneurons de la couche lacunosum-moleculare sont dépolarisés par l'activation directe des récepteurs muscariniques postsynaptiques et produisent une inhibition rythmique des dendrites des cellules pyramidales (Chapman et Lacaille 1999b). Ainsi, l'acétylcholine augmenterait l'inhibition dendritique, mais réduirait l'inhibition périsomatique (Gulyás *et al.* 1999).

#### *1.4.7.2 L'innervation sérotonergique des noyaux du raphé*

L'hippocampe est également innervé par des afférences sérotonergiques qui proviennent principalement des noyaux médian et dorsal du raphé qui sont situés dans le tronc cérébral (Wyss *et al.* 1979; Lidov *et al.* 1980; Lopes da Silva *et al.* 1990; Freund et Buzsáki 1996; Gulyás *et al.* 1999). Il existe deux types d'afférences sérotonergiques qui diffèrent par leur origine (noyau médian vs noyau dorsal du raphé), leur morphologie et leur physiologie (Freund et Buzsáki 1996; Gulyás *et al.* 1999). Les afférences du noyau médian du raphé empruntent la voie fimbria-fornix ou le fasciculus cinguli pour parvenir à l'hippocampe tandis que les afférences du noyau dorsal passe par la voie amygdaloïde (Mongeau *et al.* 1997). Les projections du noyau dorsal du raphé innervent principalement la couche lacunosum-moleculare et la région du hile, bien qu'elles se ramifient également dans d'autres couches. Leurs axones sont minces et uniformément recouverts de petites

protubérances variqueuses (Freund et Buzsáki 1996; Gulyás *et al.* 1999). Il a été estimé qu'au moins 70 % des protubérances variqueuses relâchaient la sérotonine de façon diffuse à des sites non synaptiques (Freund et Buzsáki 1996; Vizi et Kiss 1998), ce qui suggère que les projections du noyau dorsal du raphé exerce principalement une transmission volumétrique plutôt que synaptique. Les axones du noyau médian du raphé possèdent de larges boutons synaptiques distribués irrégulièrement sur l'axone, mais qui se regroupent en amas le long des branches dendritiques des cellules cibles, principalement dans la couche radiatum de la région CA1 et dans le hile (Freund et Buzsáki 1996; Gulyás *et al.* 1999). Les terminaisons des axones du noyau médian du raphé forment des synapses conventionnelles (Freund et Buzsáki 1996; Gulyás *et al.* 1999).

Les effets de la sérotonine sur les cellules pyramidales ont été caractérisés par stimulation directe des noyaux du raphé ou par application de sérotonine ou de divers agonistes. Il semble que l'activation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> de la sérotonine cause l'ouverture de canaux potassiques indépendants du calcium et engendre ainsi une hyperpolarisation des cellules pyramidales (Lopes da Silva *et al.* 1990; Parra *et al.* 1998; Gulyás *et al.* 1999). Toutefois, parallèlement à la plus grande perméabilité membranaire pour le potassium, la sérotonine peut causer une augmentation de la fréquence de décharge lorsque les cellules sont dépolarisées suffisamment pour générer des potentiels d'action (Gulyás *et al.* 1999). Cet effet serait vraisemblablement causé par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1C</sub> ou 5-HT<sub>4</sub> qui engendrerait une suppression du courant I<sub>AHP</sub> lent (Gulyás *et al.* 1999).

Les afférences sérotonergiques du noyau médian du raphé établissent des contacts synaptiques de façon sélective avec certains sous-types spécifiques d'interneurones (Freund et Buzsáky 1996; Gulyás *et al.* 1999). Les interneurones exprimant la calbindine (CB<sup>+</sup>) situés principalement dans la couche radiatum, mais également dans l'oriens et à la jonction de la couche lacunosum-moleculare sont préférentiellement ciblés par les afférences sérotonergiques du noyau médian du raphé (Freund et Buzsáky 1996; Gulyás *et al.* 1999). Les cellules à panier exprimant la cholécystokinine et le polypeptide intestinal vasoactif (CCK<sup>+</sup>/PIV<sup>+</sup>) constituent un autre sous-type important d'interneurones ciblé par les afférences sérotonergiques (Gulyás *et al.* 1999). Les afférences du noyau médian du raphé contactent également certains interneurones exprimant la calrétinine, la somatostatine et le neuropeptide Y, mais aucun interneurone axo-axonique ou à panier exprimant la

parvalbumine (Freund et Buzsáky 1996). Il semble donc que l'action des afférences sérotonergiques sur le réseau inhibiteur de l'hippocampe dépend des différents sous-types d'interneurones ciblés (Gulyás *et al.* 1999). En fait, la sérotonine peut engendrer une excitation, une inhibition ou encore aucune réponse selon le type d'interneurone étudié (Parra *et al.* 1998). De plus, la sérotonine peut exercer un effet différentiel sur les réponses inhibitrices générées par les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> (Gulyás *et al.* 1999). Les courants postsynaptiques inhibiteurs (CPSI) générés par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> sont diminués par l'application de sérotonine (Segal 1990; Oleskevich et Lacaille 1992; Schmitz *et al.* 1995). Puisque les études d'électrophysiologie et d'immunocytochimie démontrent que la couche lacunosum-moleculare représente la principale zone où l'inhibition est induite par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> (William et Lacaille 1992; Gulyás *et al.* 1999), il est probable que la sérotonine contribue à diminuer l'inhibition des dendrites distales des cellules pyramidales (Gulyás *et al.* 1999). L'action de la sérotonine sur les CPSI engendrés par les récepteurs GABA<sub>A</sub> semble plus complexe. Alors que certaines études démontrent que la sérotonine ou un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> réduisent substantiellement les CPSI évoqués par les récepteurs GABA<sub>A</sub> (Segal 1990; Schmitz *et al.* 1995), d'autres études démontrent que la fréquence des CPSI évoqués par les récepteurs GABA<sub>A</sub> augmente suite à l'activation des récepteurs sérotonergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> (Ropert et Guy, 1991; Shen et Andrade, 1998). Des études ont démontré que plusieurs interneurones CB<sup>+</sup> et CCK<sup>+</sup>/PIV<sup>+</sup> exprimaient également le récepteur 5-HT<sub>3</sub> (Morales et Bloom 1997) et que l'activation du récepteur 5-HT<sub>3</sub> excitait les interneurones du radiatum et augmentait leur fréquence de décharge (McMahon et Kauer 1997). Puisque la distribution des ramifications axonales des interneurones excités par le récepteur 5-HT<sub>3</sub> semble se superposer à la distribution lamellaire des collatérales de Schaffer (McMahon et Kauer 1997), il est probable que la sérotonine réduise l'excitation des cellules pyramidales du CA1 par les cellules pyramidales du CA3 (Gulyás *et al.* 1999). En résumé, la particularité des diverses classes d'interneurones de répondre différemment à la sérotonine pourrait permettre une régulation sélective de l'inhibition des différents compartiments des cellules pyramidales (Gulyás *et al.* 1999). La sérotonine augmenterait l'inhibition périsomatique et proximale dépendante des récepteurs GABA<sub>A</sub> et diminuerait l'inhibition plus distale dépendante des récepteurs GABA<sub>B</sub> (Gulyás *et al.* 1999).

#### 1.4.7.3 L'innervation noradrénergique du locus coeruleus

Les afférences noradrénergiques de l'hippocampe proviennent exclusivement du locus coeruleus (Loy *et al.* 1980). Les projections du locus coeruleus parviennent à l'hippocampe en empruntant trois voies possibles : la voie fimbria-fornix, le fasciculus cinguli et la voie amygdaloïde (Mongeau *et al.* 1997). L'arborisation des axones noradrénergiques est excessivement étendue, et bien que les axones puissent être visualisés dans toutes les couches de l'hippocampe, leur distribution n'est pas homogène (Oleskevich *et al.* 1989). L'innervation noradrénergique est particulièrement dense dans le gyrus dentelé où les projections se terminent principalement dans la région du hile et dans la couche lucidum de la région CA3 (Freund et Buzsáki 1996; Johnston et Amaral 1998; Vizi et Kiss 1998). La région du CA1 reçoit également des afférences noradrénergiques du locus coeruleus qui se distribuent principalement dans la couche du lacunosum-moleculare (Freund et Buzsáki 1996; Vizi et Kiss 1998). Les projections noradrénergiques établissent des synapses avec les interneurons GABAergiques et les cellules principales de l'hippocampe (Vizi et Kiss 1998). Toutefois, il faut noter que les afférences noradrénergiques exercent principalement leurs effets par transmission volumétrique non synaptique puisque seulement 15 % des terminaisons forment des contacts synaptiques classiques (Umbriaco *et al.* 1995; Vizi et Kiss 1998).

La noradrénaline exerce une inhibition souvent suivie d'une excitation des cellules pyramidales de l'hippocampe en diminuant leur fréquence de décharge (Mongeau *et al.* 1997). L'inhibition résulte de l'activation des récepteurs postsynaptiques  $\alpha_1$ -adrénergiques localisés à la synapse, mais pourrait aussi impliquer les récepteurs postsynaptiques  $\alpha_2$ -adrénergiques extrasynaptiques (Mongeau *et al.* 1997). L'excitation des cellules pyramidales est générée par l'activation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques qui entraîne une suppression du courant potassique dépendant du calcium  $I_{AHP}$  (Mongeau *et al.* 1997; Lancaster *et al.* 2001). Dans la région CA3 de l'hippocampe, l'augmentation de l'excitabilité induite par l'activation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques se caractérise par une augmentation de l'activité des cellules pyramidales (Jurgens *et al.* 2005). La dualité des effets de la noradrénaline permettrait la modulation du rapport signal/bruit : les signaux plus faibles seraient diminués par la réponse inhibitrice rapide de la noradrénaline alors que les réponses significatives qui persistent seraient amplifiées par l'effet excitateur plus lent de la noradrénaline (Mongeau *et al.* 1997). La noradrénaline peut également potentialiser la

transmission glutamatergique, un effet qui requiert l'activation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques couplés positivement à l'adénylate cyclase (Mongeau *et al.* 1997).

La noradrénaline exerce également un effet excitateur sur les interneurons de l'hippocampe et entraîne ainsi une augmentation de la fréquence des courants postsynaptiques inhibiteurs enregistrés dans les cellules pyramidales (Bergles *et al.* 1996; Nishikawa *et al.* 2005). La noradrénaline cause en effet une dépolarisation des interneurons qui est principalement dépendante de l'activation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques des interneurons et qui serait causée par une diminution de la conductance potassique de repos (Bergles *et al.* 1996). Toutefois, il semble que les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques puissent également contribuer à la dépolarisation de certains interneurons en augmentant le courant cationique  $I_h$  activé par une hyperpolarisation (Bergles *et al.* 1996).

#### 1.4.7.4 L'innervation des noyaux de l'amygdale

Antérieurement, le complexe amygdaloïde et la formation hippocampique n'étaient pas considérés comme étant reliés l'un à l'autre. Toutefois, les études anatomiques effectuées au cours des 30 dernières années ont démontré l'existence d'un important réseau de connexions bidirectionnelles entre ces deux structures (Lopes da Silva *et al.* 1990). Le complexe amygdaloïde est composé de plus d'une dizaine de noyaux dont chacun peut-être subdivisé en unités fonctionnelles plus petites ayant leurs propres caractéristiques (Pitkänen *et al.* 1997). Les études de marquage ont démontré que les principales projections de l'amygdale qui parviennent à l'hippocampe proviennent du noyau basal, latéral et basal accessoire (Pikkarainen *et al.* 1999). Il semble que les projections en provenance des noyaux de l'amygdale empruntent le faisceau angulaire afin de pénétrer dans l'hippocampe (Pikkarainen *et al.* 1999). Toutefois, aucun de ces trois noyaux n'innerve le gyrus dentelé, alors que les régions CA2 et CA3 de l'hippocampe ne sont innervées que par les projections en provenance du noyau basal (Pikkarainen *et al.* 1999). Les terminaisons synaptiques issues des projections du noyau basal se distribuent dans la portion plus temporale de l'hippocampe et majoritairement dans les couches oriens et radiatum de la région du CA3 et du CA1 (Pikkarainen *et al.* 1999). La région CA1 de l'hippocampe est la seule à recevoir des afférences des trois noyaux de l'amygdale. Les projections du noyau latéral semblent se distribuer principalement dans le tiers temporal de l'hippocampe, au

niveau de la région du CA1 qui juxtapose le subiculum (Pikkarainen *et al.* 1999). Dans cette région relativement délimitée de la région CA1, les afférences en provenance du noyau latéral innervent principalement la couche lacunosum-moléculaire (Pikkarainen *et al.* 1999). Les projections issues du noyau basal accessoire de l'amygdale projettent au deux tiers temporal de la région CA1 de l'hippocampe, en établissant des terminaisons principalement au niveau de la couche lacunosum-moléculaire (Pikkarainen *et al.* 1999).

Les projections amygdalo-hippocampiques seraient principalement glutamatergiques (Paré 2003; Pelletier et Paré 2004) et exprimeraient également un neuropeptide : la vasopressine (Caffé *et al.* 1987). Il semble donc que l'effet des projections de l'amygdale soit principalement excitateur. En ce sens, il faut également noter que la vasopressine augmente également le niveau d'excitabilité des cellules pyramidales de l'hippocampe (Chepkova *et al.* 1995). Le principal effet de l'interaction entre l'amygdale et l'hippocampe serait de favoriser la consolidation de mémoire chargée émotionnellement en facilitant la formation de la plasticité à long terme dans l'hippocampe et certaines régions du néocortex (Abe 2001; Paré 2003; Pelletier et Paré 2004). En fait, la synchronisation de l'activité thêta de l'hippocampe et de l'amygdale lors d'expériences émotionnelles faciliterait les interactions entre l'hippocampe et les différentes aires corticales associées au stockage de la mémoire, favorisant ainsi le processus de consolidation (Pelletier et Paré 2004).

#### *1.4.7.5 L'innervation thalamohippocampique : le noyau reuniens*

Le noyau reuniens est le noyau du thalamus qui représente la plus importante source d'afférences thalamiques pour l'hippocampe (Wouterlood *et al.* 1990). La distribution des terminaisons des neurones de projections du noyau reuniens dans l'hippocampe est toutefois très spécialisée. Les axones des neurones de projections du noyau reuniens innervent principalement la couche lacunosum-moléculaire de la région CA1 de l'hippocampe en établissant des synapses excitatrices, probablement de type glutamatergique (Wouterlood *et al.* 1990; Bokor *et al.* 2002). Les neurones du noyau reuniens établissent contacts principalement sur les dendrites apicales distales des cellules pyramidales, mais également sur les dendrites d'interneurones GABAergiques de la région du CA1 (Wouterlood *et al.* 1990; Dolleman-Van der Weel et Witter 2000). La distribution hautement spécifique des terminaisons synaptiques dans la couche lacunosum-moléculaire de la région CA1 de l'hippocampe suggère que les neurones de projections du noyau

reuniens agissent directement sur les cellules pyramidales du CA1 en évitant la circuiterie trisynaptique habituelle. En ce sens, il a d'ailleurs été démontré que la stimulation du noyau reuniens engendrait des potentiels de champs et des potentiels d'action de population de larges amplitudes dans la région du CA1 (Dolleman-Van der Weel *et al.* 1997; Bertram et Zhang 1999). Les expériences d'électrophysiologie ont de plus démontré que les interneurons des couches radiatum et oriens de la région CA1 de l'hippocampe pouvaient être directement excités par la stimulation du noyau reuniens (Dolleman-Van der Weel *et al.* 1997).

#### 1.4.7.6 L'innervation de l'aire supramammillaire

Les neurones de l'aire supramammillaire (SuM) qui projettent à l'hippocampe démontrent une sélectivité remarquable dans la distribution de leurs terminaisons (Freund et Buzsáki 1996). Les terminaisons des projections des neurones du SuM forment un plexus très dense dans la région de la couche granulaire qui juxtapose la couche moléculaire du gyrus dentelé ainsi que dans la couche oriens de la région CA2 et CA3a de l'hippocampe (Freund et Buzsáki 1996; Kiss *et al.* 2000; Vertes et McKenna 2000). Une certaine proportion des neurones du SuM émettent des collatérales qui projettent à la fois à l'hippocampe et au septum médian et pourrait ainsi jouer un rôle significatif dans la genèse de l'activité thêta dans l'hippocampe (Vertes et McKenna 2000). Les projections des neurones du SuM établissent des contacts synaptiques majoritairement avec les cellules principales, mais également avec certains sous-types d'interneurones de l'hippocampe (Pan et McNaughton 2004). Les observations morphologiques et physiologiques suggèrent que les projections du SuM qui parviennent à l'hippocampe sont excitatrices (Kiss *et al.* 2000). En ce sens, au moins un sous-groupe de neurones du SuM qui projettent à l'hippocampe ont été caractérisés comme étant glutamatergiques/aspartanergiques (Kiss *et al.* 2000), ce qui suggère en effet une modulation excitatrice de ces neurones sur le réseau de l'hippocampe. D'ailleurs, les études démontrent que l'activation des neurones du SuM potentialise la réponse des potentiels d'action de population enregistrés suite à la stimulation de la voie perforante (Carre and Harley 1991; Nakanishi *et al.* 2001). Il est possible qu'une partie de cet effet soit imputable à une inhibition de certains interneurons inhibiteurs (Pan et McNaughton 2004). Certains résultats suggèrent que le SuM puisse faciliter la transmission d'information au gyrus dentelé d'une façon dépendante du contexte comportemental (Dahl et Winson 1986).

## 1.5 LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE DANS LA RÉGION CA1 DE L'HIPPOCAMPE

Le réseau intrinsèque de l'hippocampe comprend deux principaux neurotransmetteurs : le glutamate qui constitue le principal neurotransmetteur excitateur et le GABA qui est le neurotransmetteur inhibiteur de l'hippocampe. Le glutamate est libéré par les terminaisons de la voie perforante, par les fibres moussues, par les fibres commissurales-associationnelles, les collatérales de Schaffer ainsi que certains interneurons non-GABAergiques (e.g. cellules moussues du gyrus dentelé), alors que le GABA est libéré par les interneurons (Freund et Buzsáki 1996; Johnston et Amaral 1998). Le glutamate et le GABA, comme plusieurs autres types de neurotransmetteurs, agissent sur deux principaux types de récepteurs : les récepteurs ionotropes et métabotropes.

### 1.5.1 *Les récepteurs ionotropes du glutamate*

Les récepteurs ionotropes du glutamate sont responsables de la transmission glutamatergique rapide puisque leur activation entraîne des changements rapides de conductances membranaires. Ils sont divisés en trois catégories de récepteurs qui se distinguent principalement selon leur affinité respective pour des molécules analogues du glutamate telle que le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Hammond 2001; Hille 2001). Parmi ces trois catégories de récepteurs, certains sont activés par le NMDA et sont donc qualifiés de récepteurs NMDA alors que les deux autres groupes ne répondent pas à l'application de NMDA (ce sont les récepteurs non-NMDA). Les deux types de récepteurs non-NMDA sont activés par l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA), un autre analogue du glutamate. Toutefois, puisqu'un groupe de récepteurs non-NMDA est également activé par de très faibles concentrations de kainate (de l'ordre du nanomolaire), les récepteurs non-NMDA sont donc divisés en deux catégories : les récepteurs kainates et les récepteurs AMPA (Johnston et Amaral 1998; Hammond 2001; Hille 2001). Ces trois groupes de récepteurs diffèrent également selon leur affinité respective pour le glutamate. Les récepteurs NMDA et kainate ont une affinité supérieure pour le glutamate ( $\sim 1 \mu\text{M}$ ) alors que les récepteurs AMPA ont une affinité beaucoup plus faible pour le glutamate (entre 250-1500  $\mu\text{M}$ ) (Hammond 2001). Ces trois groupes de récepteurs au glutamate sont donc caractérisés par des propriétés différentes qui induisent une implication fonctionnelle différentielle de chacun des groupes dans l'induction et la modulation des courants postsynaptiques excitateurs. La mise en évidence des caractéristiques particulières à chacun des groupes de récepteurs nécessite l'utilisation d'antagonistes pharmacologiques sélectifs.

Les courants générés par l'activation des récepteurs NMDA et non-NMDA peuvent être ségrégués par l'utilisation de l'acide ( $\pm$ )-2-amino-5-phosphonopentanoïque (AP5 ou D-APV) ou du 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX) qui sont respectivement des antagonistes des récepteurs NMDA et non-NMDA. La découverte du GYKI 53655, un antagoniste sélectif des récepteurs AMPA a permis de distinguer certaines propriétés des courants générés par l'activation des récepteurs AMPA et kainate (Frerking *et al.* 1998).

Jusqu'à maintenant, cinq sous-unités ont été identifiées pour les récepteurs NMDA (NR1, NR2A, NR2B, NR2C et NR2D), quatre pour les récepteurs AMPA (GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4) et cinq pour les récepteurs kainate (GluR5, GluR6, GluR7, KA1 et KA2) (Ozawa *et al.* 1998). La diversité des récepteurs est donc très considérable puisqu'ils peuvent être constitués de plusieurs combinaisons possibles de sous-unités et que l'ARNm de plusieurs de ces sous-unités peut subir de l'épissage alternatif ou des modifications post-transcriptionnelles (Hammond 2001; Riedel *et al.* 2003). Outre leurs affinités différentes pour le glutamate et divers analogue du glutamate, ces récepteurs se différencient également par leur perméabilité cationique.

Les récepteurs AMPA sont généralement perméables aux cations monovalents  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  et aux cations divalents  $\text{Ca}^{2+}$ . Toutefois, la perméabilité aux  $\text{Ca}^{2+}$  peut changer selon la structure de la sous-unité GluR2 (Hammond 2001; Riedel *et al.* 2003). La sous-unité GluR2 peut subir une modification post-transcriptionnelle qui entraîne la production d'une sous-unité dont la séquence d'acides aminés a été modifiée. Lorsque cette modification entraîne le remplacement de la glutamine (Q) pour l'arginine (R) la perméabilité aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  est changée. Les récepteurs AMPA qui possèdent la sous-unité modifiée GluR2(R) sont imperméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  (AMPA-CI) alors que les récepteurs possédant la sous-unité non modifiée GluR2(Q) ou ne possédant pas la sous-unité GluR2 sont perméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  (AMPA-CP). En général, l'amplitude de la conductance unitaire générée par l'ouverture d'un récepteur AMPA est d'environ 8 pS et cette conductance est peu ou pas sensible aux variations de potentiel membranaire (Cull-Candy et Usowicz 1989).

Les récepteurs NMDA sont très perméables aux cations monovalents  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et aux cations divalents  $\text{Ca}^{2+}$ . En fait, les récepteurs NMDA sont cinq à dix fois plus perméables aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  qu'aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  (Hille 2001). La conductance unitaire des récepteurs NMDA est

supérieure à celle des récepteurs AMPA, mais la cinétique du courant généré est plus lente (Hammond 2001; Riedel *et al.* 2003). L'ouverture d'un seul récepteur NMDA génère une conductance qui varie entre 40 et 50 pS (Cull-Candy et Usowicz 1989). Il faut toutefois noter que la conductance des récepteurs NMDA est dépendante du voltage et est donc influencée par les variations du potentiel membranaire (Johnston et Amaral 1998; Hammond 2001; Hille 2001). Cette dépendance au voltage est imputable au  $Mg^{2+}$  puisque la conductance des récepteurs NMDA enregistrée en absence de  $Mg^{2+}$  dans le milieu extracellulaire n'est pas influencée par les fluctuations du potentiel membranaire (Mayer *et al.* 1984; Nowak *et al.* 1984). En fait, lorsque le neurone est hyperpolarisé ou près de son potentiel membranaire de repos, le  $Mg^{2+}$  se lie à la surface extracellulaire du récepteur NMDA et la conductance du récepteur est quasiment nulle puisque l'entrée d'ions est bloquée. Toutefois, lorsque le neurone est dépolarisé, l'ion  $Mg^{2+}$  se déloge du récepteur et le blocage qu'il exerçait est éliminé, ce qui permet l'entrée des ions  $Na^+$ ,  $K^+$  et  $Ca^{2+}$ . Les récepteurs NMDA sont également caractérisés par le fait que leur conductance est modulée par des co-agonistes : la glycine et la D-sérine (Johnston et Ascher 1987; Kleckner et Dingledine 1988; Matsui *et al.* 1995, Martina *et al.* 2003). Il semble en effet que la glycine et la D-sérine potentialise l'amplitude des courants générés par les récepteurs NMDA en augmentant la fréquence d'ouverture du canal (Johnston et Ascher 1987; Kleckner et Dingledine 1988; Matsui *et al.* 1995, Martina *et al.* 2003). Par conséquent, l'activation des récepteurs NMDA requiert que deux conditions soient satisfaites : le récepteur doit être lié par son ligand et un co-agoniste (la glycine ou la D-sérine) et il doit y avoir une dépolarisation membranaire suffisante pour retirer le blocage par le  $Mg^{2+}$ .

Les récepteurs kainate sont perméables aux cations monovalents  $Na^+$  et  $K^+$  et parfois aux cations divalents  $Ca^{2+}$ . Leurs propriétés sont similaires à celles des courants générés par l'activation des récepteurs AMPA, mais peuvent être mises en évidence par l'utilisation d'antagoniste spécifique (voir ci-dessus). Les courants générés par l'activation des récepteurs kainate sont de plus faibles amplitudes et ont une cinétique plus lente que les courants générés par l'activation des récepteurs AMPA. L'amplitude maximale des courants est atteinte dans les premières millisecondes pour les courants AMPA et entre cinq et dix millisecondes pour les courants kainate (Frerking *et al.* 1998).

### 1.5.2 Les récepteurs métabotropes du glutamate

Des études effectuées dans le milieu des années 1980 ont démontré que les réponses du glutamate peuvent être plus complexes que les réponses associées aux récepteurs ionotropes. Il a en effet été démontré que le glutamate agit également sur des récepteurs métabotropes au glutamate qui sont couplés aux protéines G (mGluRs) (Sladeczek *et al.* 1985). Les études subséquentes ont permis d'identifier huit membres différents de mGluRs (mGluR1 à mGluR8 ainsi que les isoformes qui résultent de l'épissage alternatif) qui ont été catégorisés en trois classes distinctes selon l'homologie de leurs séquences d'acides aminés, leurs profils pharmacologiques et la nature des seconds messagers auxquels les récepteurs sont couplés (Pin et Duvoisin 1995; Bhave et Gereau 2001; Riedel *et al.* 2003).

Les mGluRs de groupe I comprennent les mGluR1 et mGluR5 (Pin et Duvoisin 1995; Riedel *et al.* 2003). Les mGluRs de groupe I sont couplés à la phospholipase C probablement par une protéine  $G_q$  et possiblement aussi  $G_i/G_o$  (Pin et Duvoisin 1995; Bhave et Gereau 2001; Riedel *et al.* 2003). L'activation des mGluR1 ou mGluR5 entraîne donc l'activation de la phospholipase C, laquelle stimule par la suite l'hydrolyse de l'inositol-bis-phosphate en inositol-1,4,5-trisphosphate ( $IP_3$ ) et diacylglycérol (DAG). Le DAG active la protéine kinase C (PKC) alors que l' $IP_3$  favorise la relâche de calcium à partir des stocks cytosoliques intracellulaires sensibles à l' $IP_3$  (Riedel *et al.* 2003). Les mGluR1 pourraient également augmenter la libération de calcium par les stocks calciques intracellulaires sensibles à la ryanodine (Fagni *et al.* 2000). Il semblerait que les mGluRs de groupe I soient également couplés de façon directe ou indirecte à la modulation de conductances calciques et potassiques (Anwyl 1999; Fagni *et al.* 2000). La stimulation de la formation d'AMP cyclique ( $AMP_c$ ) a été reportée comme étant un autre effet possible de l'activation des mGluRs de groupe I, et particulièrement de la variante mGluR1a (Conn et Pin 1997). Bien qu'encore incertain, il est possible que cet effet implique le couplage direct à l'adénylate cyclase par une protéine  $G_s$  (Conn et Pin 1997). L'activation des mGluR1 peut également engendrer des réponses indépendantes des protéines G, mais probablement dépendantes de la voie de signalisation des tyrosines kinases (Heuss *et al.* 1999; Gee et Lacaille 2004).

Les mGluRs de groupe II et de groupe III sont tous deux couplés négativement à l'adénylate cyclase et leur activation entraîne une réduction de l' $AMP_c$  (Pin et Duvoisin

1995; Bhave et Gereau 2001; Riedel *et al.* 2003). Les mGluRs de groupe II sont constitués des mGluR2 et mGluR3, alors que les mGluRs de groupe III comprennent les mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8 (Pin et Duvoisin 1995; Riedel *et al.* 2003). L'inhibition de l'adénylate cyclase générée par l'activation des mGluRs de groupe II et III est probablement induite par une protéine G de la famille des protéines G<sub>i</sub> puisque la réponse est généralement supprimée par la toxine pertussique (Pin et Duvoisin 1995).

Il est généralement considéré que la localisation des mGluRs de groupe I est postsynaptique alors que les mGluRs de groupe III sont préférentiellement présynaptiques et se distribuent sur les terminaisons axonales (Shigemoto *et al.* 1997; Fagni *et al.* 2000; Riedel *et al.* 2003). Les mGluR de groupe II adopteraient quant à eux une distribution pré et postsynaptique (Fagni *et al.* 2000; Riedel *et al.* 2003). Au sein de l'hippocampe des rongeurs, la distribution des mGluRs a été étudiée de façon approfondie. À l'exception du mGluR6, tous les types de récepteurs métabotropes au glutamate sont exprimés dans l'hippocampe. Toutefois, la distribution de chacun se révèle être distincte et souvent dépendante des principales voies du réseau de l'hippocampe (Shigemoto *et al.* 1997). Les mGluR2 se localisent principalement dans les terminaisons des axones de la voie perforante et des fibres moussues, les mGluR7a se situent dans les terminaisons des toutes les principales voies de l'hippocampe (voie perforante, fibres moussues, collatérales de Schaffer et fibres associationnelles/commissurales du CA3), les mGluR7b se localisent uniquement dans les terminaisons des fibres moussues et les mGluR8 exclusivement dans les terminaisons synaptiques de la voie perforante, (Shigemoto *et al.* 1997). Les mGluR4a pour leur part sont localisés principalement dans le tiers interne de la couche moléculaire du gyrus dentelé sur les terminaisons synaptiques qui forment des synapses symétriques ou asymétriques sur les épines et dendrites des cellules granulaires (Shigemoto *et al.* 1997). Les terminaisons immunoréactives pour les mGluR4a appartiennent probablement aux cellules moussues ou à des neurones de projections du septum qui se ramifient dans cette région. Les études d'immunohistochimie pour les mGluR5 démontrent un marquage diffus de toutes les couches cellulaires de l'hippocampe à l'exception de la couche pyramidale et granulaire (Luján *et al.* 1996; Shigemoto *et al.* 1997). Les mGluR5 seraient toutefois principalement exprimés dans les dendrites des cellules pyramidales (Luján *et al.* 1996,1997; Shigemoto *et al.* 1997; López-Bendito *et al.* 2002), bien que certains interneurons de l'hippocampe semblent également exprimer ce type de récepteur (Luján *et al.* 1996; van Hooft *et al.*

2000; López-Bendito *et al.* 2002). L'immunodétection de toutes les variantes des mGluR1 démontrent que ce récepteur est principalement localisé dans le gyrus dentelé et la région du CA3 et est peu localisé dans la région du CA1 (Luján *et al.* 1996; Shigemoto *et al.* 1997). Toutefois, la distribution des mGluR1 varie selon la nature de l'isoforme du récepteur qui est détecté. Les mGluR1b et mGluR1c se distribuent surtout dans les dendrites et un peu dans le corps cellulaire des cellules granulaires et des cellules pyramidales du CA3, mais ne sont pas exprimés par les cellules pyramidales du CA1 (Luján *et al.* 1996; Shigemoto *et al.* 1997). Les mGluR1a sont exprimés quasiment exclusivement par les interneurons GABAergiques et préférentiellement par les interneurons de la couche oriens/alvéus de la région CA1 de l'hippocampe (Baude *et al.* 1993; Luján *et al.* 1996; Petralia *et al.* 1997; Shigemoto *et al.* 1997).

### **1.5.3 Les récepteurs ionotropes au GABA**

Les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont des récepteurs ionotropes au GABA qui forment un canal ionique perméable aux ions chlore (Cl<sup>-</sup>) et carbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) et sont responsables de la phase rapide de l'inhibition (Nurse et Lacaille 1997). La liaison du GABA au récepteur entraîne l'ouverture du canal, l'hyperpolarisation de la cellule et donc l'inhibition de l'activité neuronale. Un récepteur GABA<sub>A</sub> fonctionnel est constitué de cinq sous-unités (Nayeem *et al.* 1994). L'hétérogénéité des récepteurs GABA<sub>A</sub> est impressionnante puisque plus de 15 sous-unités distinctes ont été répertoriées jusqu'à maintenant ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-3,  $\gamma$  1-3,  $\delta$ ,  $\theta$  et  $\pi$ ) (Fritschy et Brunig 2003). L'hétérogénéité des récepteurs GABA<sub>A</sub> se répercute dans les propriétés électrophysiologiques des récepteurs puisque l'agencement des différentes sous-unités produit des sous-types distincts de récepteurs qui génèrent des courants ayant des cinétiques différentes (Patenaude 2005). La représentativité des différentes sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> n'est toutefois pas uniforme au sein de l'hippocampe puisque certaines sous-unités sont exprimées préférentiellement par les cellules pyramidales et d'autres par les cellules granulaires (Patenaude 2005). Il peut également y avoir une ségrégation différentielle des sous-unités dans les différents compartiments postsynaptiques au sein d'une même population neuronale (Nusser *et al.* 1996). L'hétérogénéité et la distribution préférentielle des différentes sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> suggère donc que les propriétés et la cinétique des courants postsynaptiques inhibiteurs (CPSI) sont différentes selon la localisation des récepteurs et selon la nature du neurone.

#### 1.5.4 Les récepteurs métabotropes au GABA

L'activation des récepteurs métabotropes GABA<sub>B</sub> est responsable de la réponse hyperpolarisante plus lente et de l'inhibition des neurones générée par l'activation de différents effecteurs (Nurse et Lacaille 1997; Mott 2001; Patenaude 2005). Les récepteurs GABA<sub>B</sub> se présentent sous la forme d'hétérodimères puisque l'expression d'un récepteur GABA<sub>B</sub> fonctionnel nécessite le couplage de deux protéines à sept domaines transmembranaires, soit les protéines GABA<sub>B1</sub> et GABA<sub>B2</sub> (Jones *et al.* 1998; Mott 2001; Patenaude 2005). En fait, l'expression de la sous-unité GABA<sub>B1</sub> ou GABA<sub>B2</sub> seule n'engendre pas de réponse physiologique (Jones *et al.* 1998; White *et al.* 1998; Kuner *et al.* 1999) et il semble que cet effet soit en partie imputable au fait que l'expression de la sous-unité GABA<sub>B2</sub> soit essentielle au transport de la sous-unité GABA<sub>B1</sub> à la membrane plasmique (White *et al.* 1998). Les récepteurs GABA<sub>B</sub> forment une classe de récepteurs relativement homogène puisque seulement deux sous-unités ont été identifiées et que l'expression d'un récepteur fonctionnel nécessite le couplage de ces deux sous-unités. Il existe cependant différents isoformes de la sous-unité GABA<sub>B1</sub> (GABA<sub>B1a</sub> à GABA<sub>B1g</sub>) qui résultent de l'épissage alternatif et qui augmente l'hétérogénéité des récepteurs (Billinton *et al.* 2001; Bettler *et al.* 2004). Les récepteurs GABA<sub>B</sub> peuvent présenter une localisation présynaptique, où leur activation module la relâche de neurotransmetteurs, et postsynaptique, où ils peuvent générer une inhibition postsynaptique (Mott 2001).

Les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont couplés aux protéines G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> et leur activation entraîne l'inhibition de l'adénylate cyclase et la réduction des niveaux d'AMP<sub>c</sub> (Hill 1985). Il a été démontré que l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> entraînait également l'inhibition d'une grande variété de canaux calciques dépendants du voltage (Mintz et Bean 1993; Amico *et al.* 1995; Mott 2001). La suppression des différents types de canaux calciques peut toutefois dépendre de la région du cerveau et du type cellulaire étudié. L'inhibition des canaux calciques de type N et P/Q est particulièrement importante et répandue, tandis que l'inhibition des canaux calcique de type L a été observée dans les cellules granulaires et pyramidales de l'hippocampe, mais pas dans plusieurs autres régions du cerveau (Mott 2001). De plus, l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> inhibe les canaux calciques de type T dans les interneurons de la couche lacunosum-moléculaire, mais pas dans les cellules pyramidales de l'hippocampe (Mott 2001). Les canaux calciques de type N et P/Q sont

impliqués dans la relâche de neurotransmetteurs (Hille 2001), ce qui explique l'inhibition présynaptique induite par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> dans l'hippocampe (Newberry et Nicoll 1985; Scholz et Miller 1991; Wu et Saggau 1995). En plus de leur action sur les canaux calciques dépendants du voltage, les récepteurs GABA<sub>B</sub> activent également des canaux potassiques à rectification entrante GIRK, ce qui entraîne une hyperpolarisation des neurones (Gähwiler et Brown 1985).

## **1.6 LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE COMME MÉCANISME CELLULAIRE DE L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE**

Vers la fin du dix-neuvième siècle, il était établi que les neurones ayant atteint un certain niveau de maturité perdaient leur capacité d'effectuer la division cellulaire. Cette constatation a favorisé l'émergence de l'hypothèse stipulant que l'apprentissage et la mémorisation ne pouvaient s'effectuer par une prolifération neuronale, mais devaient résulter de la modification des neurones existant et de l'augmentation de l'efficacité de communication entre les neurones (Ramón y Cajal 1894). Les premières confirmations du bien-fondé de l'hypothèse ont été fournies par des séries d'expérimentations effectuées sur des invertébrés qui ont démontré que la modification de comportements par l'apprentissage induisait des changements dans les circuits neuronaux (Kandel et Tauc 1964; Castellucci *et al.* 1970; Castellucci et Kandel 1974,1976; Castellucci *et al.* 1978). Ces changements se caractérisaient par des modifications pouvant augmenter ou diminuer de façon persistante la connexion synaptique entre les neurones (Castellucci *et al.* 1970; Castellucci et Kandel 1974; Castellucci *et al.* 1978). De plus, à l'instar des études neuropsychologiques qui ont démontré que les informations étaient stockées de façon temporaire ou permanente lors du processus de mémorisation, les études neurophysiologiques ont démontré que les modifications synaptiques observées suite à l'apprentissage pouvaient être à court ou à long terme (Castellucci *et al.* 1978). Par conséquent, les modifications encourues par les connexions synaptiques ont été considérées comme étant le substrat moléculaire et cellulaire des phénomènes d'apprentissage et de mémorisation.

Puisque les études ont démontré que les connexions synaptiques n'étaient pas statiques et immuables, mais qu'elles étaient modulées par l'apprentissage, la capacité des neurones à changer l'efficacité de transmission synaptique a été qualifiée de plasticité synaptique. Il

existe plusieurs formes de plasticité synaptique qui diffèrent selon leur durée, la nature du changement (augmentation ou diminution de l'efficacité de transmission synaptique) et leur mécanisme d'induction, d'expression et de maintien. La durée de maintien permet d'identifier deux principales formes de plasticité synaptique : la plasticité à court terme, qui dure entre quelques centaines de millisecondes et plusieurs minutes, et la plasticité à long terme qui dure entre une trentaine de minutes et des heures, voire des semaines. Pour chacune de ces formes de plasticité, la modulation de l'efficacité de transmission synaptique peut être bidirectionnelle. La forme la plus étudiée est probablement la potentialisation à long terme (PLT) qui a été observée pour la première fois aux synapses excitatrices formées par les terminaisons synaptiques de la voie perforante sur les cellules granulaires (Bliss et Lømo 1973). Plusieurs caractéristiques ont amené à considérer la PLT comme étant l'un des principaux modèles expérimentaux permettant d'expliquer au niveau cellulaire le stockage de l'information. Tout d'abord, l'induction de la PLT peut être associative, ce qui implique qu'une synapse ne peut être potentialisée que si elle est activée simultanément à la dépolarisation de la région dendritique qu'elle contacte (Bliss et Collingridge 1993; Martin *et al.* 2000). Cette particularité suggère que la PLT permet d'établir des liens entre les informations à mémoriser. Ensuite, la PLT démontre une spécificité, c'est-à-dire que l'induction de la PLT est spécifique aux synapses activées et que les contacts synaptiques qui ne sont pas actifs ne sont pas potentialisés (Bliss et Collingridge 1993). Cette caractéristique augmente la capacité de stockage des informations puisque le substrat moléculaire et cellulaire de la mémoire peut théoriquement être localisé à chacune des synapses des neurones (Martin *et al.* 2000). Finalement, la PLT est persistante et peut donc expliquer la durabilité de la mémoire (Bliss et Collingridge 1993; Nicoll et Malenka 1995; Martin *et al.* 2000).

### ***1.6.1 La potentialisation à long terme dans le réseau de l'hippocampe***

Tel que précédemment mentionné, la première démonstration d'une PLT a été réalisée aux synapses formées par les connexions entre les axones de la voie perforante et les cellules granulaires (Bliss et Lømo 1973). La PLT a par la suite été observée à chacune des synapses excitatrices du circuit trisynaptique de l'hippocampe (Schwartzkroin et Wester 1975; Alger et Teyler 1976; Yamamoto et Chujo 1978; Misgeld *et al.* 1979), à plusieurs synapses excitatrices contactant des interneurones (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003;

Lamsa *et al.* 2005) ainsi qu'à plusieurs synapses inhibitrices contactant des cellules pyramidales (Patenaude *et al.* 2003,2005).

#### *1.6.1.1 La PLT du circuit trisynaptique excitateur*

Les études ont démontré que la PLT dans le réseau excitateur de l'hippocampe peut être induite *in vitro* et *in vivo* par plusieurs protocoles différents. Plusieurs méthodes d'induction de la PLT utilisent une stimulation électrique à haute fréquence (tétanisation) des afférences (Bliss et Lømo 1973; Schwartzkroin et Wester 1975) ou encore une stimulation électrique à basse fréquence des afférences couplée à une dépolarisation du neurone postsynaptique (Malinow et Tsien 1990). D'autres modes d'induction de PLT reposent sur l'activation pharmacologique de certains récepteurs (Bortolotto et Collingridge 1993) ou de certaines protéines effectrices (Costa-Mattioli *et al.* 2005). Des critiques ont toutefois été formulées à l'effet que ces méthodes d'induction de la PLT ne reproduisaient pas l'activité neuronale naturelle (Milner *et al.* 1998; Martin *et al.* 2000). Il est cependant possible d'induire la PLT en utilisant un mode de stimulation qui simule l'activité thêta naturelle enregistrée dans l'hippocampe (Martin *et al.* 2000). En administrant de courtes stimulation en bouffée de 100 Hz séparées par un intervalle de 200 ms, il a été possible d'induire une PLT dans le réseau excitateur de l'hippocampe (Larson *et al.* 1986; Rose et Dunwiddie 1986; Staubli et Lynch 1987; Barr *et al.* 1995). L'application du protocole de stimulation électrique ou pharmacologique constitue la phase d'induction de la PLT alors que la période qui suit l'application du protocole et qui est caractérisée par l'augmentation des réponses synaptiques représente la phase d'expression et de maintien de la PLT. Il appert que les différentes voies du circuit trisynaptique de l'hippocampe possèdent deux formes distinctes de PLT (Nicoll et Malenka 1995; Bennett 2000).

##### *1.6.1.1.1 La PLT associative et dépendante des récepteurs NMDA*

La première forme est induite dans les cellules granulaires par stimulation de la voie perforante ou dans les cellules pyramidales du CA1 par la stimulation des collatérales de Schaffer. Cette forme de PLT est dépendante de l'activation des récepteurs NMDA (Collingridge *et al.* 1983). La dépendance aux récepteurs NMDA confèrent une caractéristique d'associativité à cette forme de PLT puisque l'activation des récepteurs NMDA postsynaptiques requiert une dépolarisation membranaire afin de retirer le blocage du canal exercé par l'ion  $Mg^{2+}$  (Mayer *et al.* 1984; Nowak *et al.* 1984). Par conséquent,

cette forme de PLT n'est induite qu'aux synapses qui sont activées simultanément à la dépolarisation du neurone postsynaptique (Wigstrom et Gustafsson 1985). Une dépolarisation postsynaptique couplée à l'activation des récepteurs NMDA et à une entrée subséquente d'ions calciques constituent les trois étapes essentielles pour l'induction de cette forme de PLT (Collingridge *et al.* 1983; Lynch *et al.* 1983; Nicoll et Malenka 1995; Bennett 2000). L'influx calcique constitue l'étape cruciale qui initie la PLT en activant directement ou indirectement plusieurs protéines kinases dont la  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline II (CaMKII), la protéine kinase A (PKA) et la protéine kinase C (PKC) (Bliss et Collingridge 1993; Milner *et al.* 1998; Bennet 2000). Il a été démontré que l'inhibition ou la suppression de l'activité de la CaMKII ou de la PKC (Malenka *et al.* 1989a,b; Malinow *et al.* 1988,1989; Silva *et al.* 1992) par l'utilisation d'antagoniste ou l'utilisation de souris transgénique empêchait l'induction de la PLT. Inversement, l'injection intracellulaire de la sous-unité catalytique de la PKC engendre une augmentation de la transmission synaptique (Hu *et al.* 1987). Il semble toutefois que la PKC n'est pas suffisante pour l'induction de la PLT, mais qu'elle serait impliquée dans la conversion de la plasticité à court terme en plasticité à long terme (Bliss et Collingridge 1993). Quant à la PKA, en réduisant l'activité des protéines phosphatases elle augmenterait l'activité de la CaMKII (Blitzer *et al.* 1998; Makhinson *et al.* 1999).

Comme il est possible de le constater, l'induction de la PLT est postsynaptique. Il semble toutefois que l'expression et le maintien de la PLT puissent être pré- et postsynaptique (Bliss et Collingridge 1993; Nicoll et Malenka 1995; Bennet 2000). Du côté postsynaptique, il est généralement accepté que l'expression de la PLT induit des modifications dans les propriétés et/ou la densité des récepteurs ionotropes responsables de la transmission synaptique (Bliss et Collingridge 1993; Malenka et Nicoll 1999). En fait, l'induction de la PLT semble augmenter la sensibilité et la conductance des récepteurs AMPA (Davies *et al.* 1989; Isaac *et al.* 1995). Cet effet serait en partie généré par la CaMKII puisqu'il a été démontré que cette protéine kinase pouvait phosphoryler les récepteurs AMPA membranaires (McGlade-McCulloh *et al.* 1993; Tan *et al.* 1994). La PKA pourrait également contribuer à l'augmentation de l'activité des récepteurs AMPA puisque la sous-unité catalytique de la PKA peut augmenter directement la fonction des récepteurs AMPA (Greengard *et al.* 1991; Wang *et al.* 1991). Il est également présumé que l'expression de la PLT résulte en partie de la transformation de synapses « silencieuses » en

synapses « communicantes » par l'insertion de récepteurs AMPA à la membrane (Kullmann 1994; Isaac *et al.* 1995; Liao *et al.* 1995; Petersen *et al.* 1998; Malenka et Nicoll 1999; Martin *et al.* 2000). Les synapses silencieuses sont des synapses qui contiennent des récepteurs NMDA, mais pas de récepteurs non-NMDA (Isaac *et al.* 1995; Gomperts *et al.* 1998; Liao *et al.* 1999) et qui ne sont donc pas activées par la transmission synaptique lorsqu'il n'y a pas de dépolarisation postsynaptique. La composante NMDA du courant généré par la transmission synaptique peut également démontrer une potentialisation (Bashir *et al.* 1991; Berretta *et al.* 1991). Cet effet pourrait être causé par la PKC puisque l'activation de cette protéine kinase augmente la fonction du récepteur NMDA probablement en altérant le blocage du canal par le  $Mg^{2+}$  (Chen et Huang 1992; Kelso *et al.* 1992).

Il semble que l'expression de la PLT puisse également être imputable à des changements présynaptiques qui pourraient augmenter la probabilité de fusion des vésicules synaptiques et ainsi augmenter la quantité de neurotransmetteurs relâchés (Bliss et Collingridge 1993). Puisque l'induction de la PLT est postsynaptique, l'expression présynaptique de la PLT requiert donc qu'il y ait communication entre le neurone postsynaptique et la terminaison présynaptique via la relâche d'un messager rétrograde (Bliss et Collingridge 1993; Nicoll et Malenka 1995). Deux principales molécules ont été identifiées comme étant des messagers rétrogrades potentiels : l'acide arachidonique (AA) et l'oxyde nitrique (NO). Plusieurs caractéristiques suggèrent que l'AA puisse contribuer à l'expression présynaptique de la PLT (Williams *et al.* 1989). Tout d'abord, l'induction de la PLT augmente la production d'AA (Bliss et Collingridge 1993) alors que l'inhibition de la phospholipase  $A_2$ , l'enzyme de synthèse de l'AA, peut bloquer l'induction de la PLT (Okada *et al.* 1989; Williams et Bliss 1989). De plus, l'AA agit sur les terminaisons synaptiques en augmentant la relâche de glutamate (Williams *et al.* 1989). L'AA pourrait de plus agir directement sur le neurone postsynaptique en augmentant la conductance des récepteurs NMDA (Miller *et al.* 1992). Bien que le NO constitue un candidat potentiel de messager rétrograde, les indices suggérant son implication dans l'expression présynaptique de la PLT sont moins nombreux et moins cohérents (Bliss et Collingridge 1993). Diverses études ont par exemple démontré que l'inhibition de l'enzyme de synthèse du NO, la NO synthétase, pouvait ou non empêcher l'induction de la PLT (O'Dell *et al.* 1991; Schuman et Madison 1991; Gribkoff et Lum-Ragan 1992; Haley *et al.* 1992).

#### 1.6.1.1.2 La PLT non associative et indépendante des récepteurs NMDA

La deuxième forme de PLT est exprimée aux synapses formées entre les terminaisons axonales des fibres mossue et des cellules pyramidales du CA3 (Nicoll et Malenka 1995). Ces synapses expriment une forme de PLT non associative et indépendante de l'activation des récepteurs NMDA (Harris et Cotman 1986; Zalutsky et Nicoll 1990), ce qui pourrait s'expliquer par la faible densité des récepteurs NMDA dans la couche lucidium où s'établissent les terminaisons des fibres mossues (Monaghan et Cotman 1985). Cette forme de PLT est particulière puisqu'elle ne nécessite pas d'augmentation calcique postsynaptique ou de dépolarisation du neurone postsynaptique (Zalutsky et Nicoll 1990; Katsuki *et al.* 1991; Langdon *et al.* 1995). En fait, les études démontrent qu'il est possible d'induire la PLT à ces synapses en bloquant la transmission glutamatergique par l'utilisation d'antagonistes (Ito et Sugiyama 1991; Castillo *et al.* 1994). L'induction de la PLT est toutefois dépendante d'une élévation de la concentration calcique dans la terminaison présynaptique (Castillo *et al.* 1994). Les études suggèrent que le site d'expression de la PLT à ces synapses est purement présynaptique et repose sur une augmentation de la libération de neurotransmetteurs (Staubli *et al.* 1990; Zalutsky et Nicoll 1990; Xiang *et al.* 1994). La PKA et l'AMP<sub>c</sub> seraient impliquées dans l'induction de ce type de PLT puisque l'inhibition pharmacologique de la PKA ou de la cascade intracellulaire activée par l'AMP<sub>c</sub> empêche son induction (Huang *et al.* 1994; Weisskopf *et al.* 1994). L'un des effets probables de la PKA serait d'augmenter l'entrée de calcium par les canaux calciques dépendant du voltage (Nicoll et Malenka 1995). Cette PLT dépendrait également de l'augmentation de la concentration d'AMP<sub>c</sub> (Nicoll et Malenka 1995). Il semblerait que l'élévation de calcium dans la terminaison présynaptique soit suffisante pour l'activation de l'adénylate cyclase et par conséquent de la PKA (Nicoll et Malenka 1995).

Ces deux formes de PLT du réseau excitateur de l'hippocampe précédemment décrites constituent la première phase ou la phase précoce de la PLT (e-PLT pour *early* PLT). Cette phase ne requiert pas de synthèse protéique et dure en général moins de trois heures (Milner *et al.* 1998). Suite à l'induction de la e-PLT, il y a une fenêtre temporelle durant laquelle la e-PLT peut être consolidée et transformée en l-PLT (pour *late* PLT) par la synthèse protéique (Nguyen *et al.* 1994). La phase l-PLT dure au moins vingt-quatre heures et nécessite la synthèse de protéines (Krug *et al.* 1984). En fait, il est présumé que la phase e-PLT crée indépendamment de la synthèse protéique un marqueur synaptique qui a pour rôle

de recruter à la synapse potentialisée les différentes protéines impliquées dans l'établissement de la L-PLT (Frey et Morris 1997). La L-PLT augmenterait la synthèse de la CaMKII et des récepteurs AMPA aux synapses potentialisées (Nayak *et al.* 1998; Ouyang *et al.* 1999).

#### 1.6.1.2 La PLT du réseau inhibiteur de l'hippocampe

Comme il a été possible de le constater dans les sections précédentes, les interneurons et les cellules pyramidales de l'hippocampe partagent une grande proportion de leurs afférences. Par conséquent, il est probable que l'induction de la PLT aux synapses excitatrices des cellules pyramidales modifie également l'efficacité de transmission synaptique aux synapses excitatrices des interneurons. Des études suggèrent en effet que la téτανisation des afférences excitatrices peut modifier les réponses excitatrices des interneurons ou encore les réponses inhibitrices enregistrées dans les cellules pyramidales (Buzsáki et Eidelberg 1982; Taube et Schwartzkroin 1987; Ouardouz et Lacaille 1995; Cowan *et al.* 1998). Les résultats de ces études ont toutefois soulevé la controverse, principalement à cause de l'utilisation de protocoles expérimentaux jugés inadéquats (McBain et Maccaferri 1997; McBain *et al.* 1999). Ces protocoles empêchaient en effet de différencier la plasticité exprimée directement aux synapses excitatrices des interneurons de la propagation passive de la plasticité induite aux synapses excitatrices des cellules pyramidales (Maccaferri et McBain 1995; Maccaferri et McBain 1996). La stimulation d'un groupe de fibres peut recruter à la fois les afférences des cellules pyramidales et des interneurons ainsi que certaines collatérales issues des cellules pyramidales et qui contactent les interneurons. Par conséquent, la téτανisation des afférences pourrait induire une PLT restreinte aux synapses excitatrices des cellules pyramidales, mais qui se propage de façon indirecte aux synapses excitatrices des interneurons par les collatérales des cellules pyramidales. Le développement de techniques expérimentales comme les enregistrements de paires de neurones ou la stimulation minimale ont permis d'éviter l'induction d'une plasticité par propagation passive en stimulant les interneurons de façon monosynaptique à partir d'une seule afférence. Les études ont ainsi permis de démontrer que la plasticité synaptique pouvait être induite directement aux synapses excitatrices des interneurons (Alle *et al.* 2001; Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003; Lamsa *et al.* 2005). De plus, Lamsa et ses collègues (2005) ont démontré que la PLT aux synapses excitatrices

des interneurones était essentielle à la discrimination temporelle des entrées synaptiques dans les cellules pyramidales (Lamsa *et al.* 2005).

La téτανisation des afférences excitatrices des interneurones de la couche oriens/alvéus du CA1 couplée à une dépolarisation postsynaptique induit une potentialisation des réponses enregistrées dans ces interneurones (Ouardouz et Lacaille 1995). Cette PLT est dépendante de l'activation des récepteurs NMDA et d'une élévation calcique postsynaptique tandis qu'elle est supprimée par l'utilisation d'un antagoniste des mGluRs ou d'un inhibiteur de la NO synthétase (Ouardouz et Lacaille 1995). Toutefois, puisque dans cette étude l'induction de la PLT repose sur la téτανisation des afférences et que les réponses évoquées ne sont pas monosynaptiques, il est impossible d'éliminer une contribution totale ou partielle de la propagation passive de la plasticité des cellules pyramidales dans cette PLT. Cependant, l'utilisation d'un protocole de stimulation minimale (Stevens et Wang 1994; Raastad 1995), a également permis de démontrer que les synapses excitatrices des interneurones O/A étaient capables d'exprimer la PLT (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003), éliminant ainsi la controverse au sujet de la propagation passive de la PLT. L'utilisation d'antagonistes sélectifs et de souris transgéniques a permis de démontrer que l'activation du récepteur mGluR1 et l'élévation calcique postsynaptique étaient nécessaires pour l'induction de la PLT aux synapses excitatrices des interneurones O/A (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). Toutefois, alors que Ouardouz et Lacaille (1995) ont démontré que la PLT des interneurones O/A était dépendante des récepteurs NMDA, Perez et ses collègues (2001) ont enregistré une PLT indépendante des récepteurs NMDA. Cette contradiction pourrait s'expliquer par la différence dans les protocoles de stimulation utilisés pour l'induction de la PLT. Ouardouz et Lacaille (1995) ont utilisé une téτανisation des afférences couplée à une dépolarisation postsynaptique alors que Perez et ses collègues (2001) ont utilisé une stimulation en bouffée thêta également couplée à une dépolarisation postsynaptique. Ces résultats suggèrent donc que les synapses excitatrices des interneurones O/A pourraient exprimer deux formes distinctes de PLT selon le mode d'activation de leurs afférences.

### **1.7 IMPLICATION DES mGluRs DANS LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE**

Depuis la découverte des mGluRs et la synthèse de composés pharmacologiques bloquant leur activation, plusieurs études ont démontré que ces récepteurs étaient impliqués dans l'induction de la PLT dans l'hippocampe (Anwyl 1999; Bortolotto *et al.* 1999).

L'application de MCPG (un antagoniste des mGluR1, mGluR2, mGluR3 et mGluR5) pendant la téτανisation des collatérales de Schaffer bloque l'induction de la PLT dans les cellules pyramidales du CA1, mais n'empêche pas l'induction et l'expression d'une potentialisation à court terme (Bashir *et al.* 1993). Cette constatation suggère que les mGluRs pourraient être impliqués dans la conversion et la consolidation de la potentialisation à court terme en potentialisation à long terme (Bashir *et al.* 1993). La potentialisation à court terme serait induite par l'activation des récepteurs NMDA, alors que l'induction de la PLT nécessiterait également l'activation des mGluRs. En fait, l'activation des mGluRs par une activité synaptique intense (e.g. téτανisation) activerait un « interrupteur moléculaire » (*molecular switch*) durable qui régulerait l'induction de la PLT à la synapse (Bortolotto *et al.* 1994). Dès que « l'interrupteur moléculaire » est activé, l'induction de la PLT ne dépend plus de l'activation des mGluRs (Bortolotto *et al.* 1994). Ainsi, l'implication des mGluRs dans l'induction de la PLT semble dépendante de l'historique de l'activité synaptique précédente (Bortolotto *et al.* 1999).

L'activation de « l'interrupteur moléculaire » est bloquée par des inhibiteurs de la CaMKII et de la PKC (Bortolotto et Collingridge 1998,2000). Puisque les mGluRs de groupe I peuvent activer la PKC via l'activation de la PLC (Riedel *et al.* 2003), il est probable que le mGluR1 et/ou le mGluR5 soit impliqué dans l'activation de « l'interrupteur moléculaire ». Le mGluR1 est cependant peu exprimé dans la région du CA1 (Luján *et al.* 1996; Shigemoto *et al.* 1997), ce qui suggère que l'induction de la PLT repose davantage sur l'activation du sous-type mGluR5. L'inhibition de l'induction de la PLT par le MCPG suggère également une implication probable des mGluRs de groupe I puisque cet antagoniste bloque les mGluR1, mGluR2, mGluR3 et mGluR5. Toutefois, une autre étude a démontré que l'application de MCPG était inefficace pour bloquer l'induction de la PLT induite par stimulation en bouffées thêta (Brown *et al.* 1994), suggérant ainsi que l'induction de la PLT pouvait impliquer différents sous-types de mGluRs selon le paradigme de stimulation utilisé. Plusieurs études se sont intéressées à la caractérisation des différents sous-types de mGluRs impliqués dans ce phénomène. Aucun consensus n'a toutefois pu être établi puisque plusieurs études semblent donner des résultats contradictoires. Par exemple, contrairement aux résultats de Bashir et ses collègues (1993), Fitzjohn *et al.* (1998) ont démontré que l'application du LY341495, un antagoniste bloquant tous les mGluRs (mGluR1 à mGluR8), n'empêche pas l'induction de la PLT aux

synapses excitatrices des cellules pyramidales du CA1. Cette observation suggère que l'induction de la PLT requiert l'activation d'un mGluR encore inconnu, mais qui serait bloqué par le MCPG. Les études *in vivo* semblent démontrer que l'activation des mGluRs de groupe I est nécessaire à l'induction d'une PLT aux synapses excitatrices des cellules principales du CA1 et du gyrus dentelé, alors que l'activation des mGluRs de groupe II semblent inhiber la PLT à ces synapses (Manahan-Vaughan 1997; Balschun *et al.* 1999; Naie et Manahan-Vaughan 2005; Pöschel *et al.* 2005). Les études *in vitro* effectuées sur des souris transgéniques dont le gène codant pour le récepteur mGluR1 a été muté (mGluR1<sup>-/-</sup>), démontrent une PLT aux synapses excitatrices des cellules pyramidales du CA1 qui peut être normale (Conquet *et al.* 1994) ou réduite en amplitude (Aiba *et al.* 1994). Ces résultats démontrent que les mGluR1 ne sont pas nécessaires pour l'induction de la PLT des cellules pyramidales du CA1 *in vitro*, mais pourraient par contre en moduler l'expression. Il semble toutefois que la PLT induite *in vitro* aux synapses formées par les projections des fibres moussues sur les cellules pyramidales du CA3 soit supprimée chez les souris mGluR1<sup>-/-</sup> (Conquet *et al.* 1994), ce qui laisse suggérer une implication des mGluR1 dans l'induction de la PLT à ces synapses. D'autres études ont toutefois démontré que la PLT aux synapses formées par les fibres moussues ne nécessitait pas l'activation des mGluR1 (Hsia *et al.* 1995). L'utilisation de souris transgéniques dont le gène encodant le récepteur mGluR5 a été muté (mGluR5<sup>-/-</sup>) semblent démontrer des résultats opposés. Les études *in vitro* effectuées sur des souris mGluR5<sup>-/-</sup> démontrent une diminution de l'amplitude de la PLT aux synapses excitatrices des cellules principales du gyrus dentelé et du CA1 (dépendante des récepteurs NMDA) (Lu *et al.* 1997). La PLT aux synapses formées par les fibres moussues et les cellules pyramidales du CA3 (indépendante des récepteurs NMDA) est toutefois préservée (Lu *et al.* 1997). Il faut faire preuve de prudence dans la comparaison des résultats obtenus *in vitro* et *in vivo*. La préservation de la quasi-totalité des connections intrahippocampiques dans les études *in vivo* pourrait favoriser la régulation d'un réseau inhibiteur par l'activation des mGluRs et ainsi moduler la PLT (Bordi *et al.* 1997; Balschun *et al.* 1999). Plusieurs connections de ce circuit inhibiteur régulé par les mGluRs seraient perdues dans les études *in vitro*, changeant ainsi les propriétés d'induction et d'expression de la PLT. Il a par exemple été démontré que chez les souris mGluR1<sup>-/-</sup>, l'induction de la PLT dans le gyrus était normale dans les études *in vitro* (Conquet *et al.* 1994), mais réduite dans les études *in vivo* (Bordi 1996). Toutefois, la PLT induite *in vivo* était normale lorsque la libération de GABA était diminuée par l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> présynaptiques

(Bordi *et al.* 1997), ce qui suggère que les mGluR1 pourraient moduler le niveau d'inhibition et ainsi influencer la PLT. D'autres études ont d'ailleurs démontré que l'activation des mGluRs pouvait diminuer l'amplitude des PPSIs générés par les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> (Desai *et al.* 1994). Il semble donc que la modulation de l'inhibition par l'activation des mGluRs soit différente dans les études *in vivo* et *in vitro*, ce qui pourrait contribuer à une régulation différente de l'induction et de l'expression de la PLT.

### 1.8 OBJECTIFS DU MÉMOIRE

Le but principal de ce mémoire était de parvenir à une meilleure caractérisation de l'implication des récepteurs métabotropes au glutamate (mGluRs) dans l'induction de la PLT aux synapses excitatrices des interneurons de la couche oriens/alvéus (O/A) de la région CA1 de l'hippocampe. La PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A est dépendante de l'activation des mGluRs, et plus particulièrement des mGluR1 (Ouardouz et Lacaille 1995; Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). Ces études ont démontré que l'activation des mGluR1 était nécessaire pour l'induction de la PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A, mais n'ont toutefois pas déterminé si l'activation de ces récepteurs était suffisante pour l'induction d'une PLT à ces synapses. De plus, plusieurs études suggèrent que certains interneurons de l'hippocampe expriment également des mGluR5 (Luján *et al.* 1996; van Hooft *et al.* 2000; López-Bendito *et al.* 2002); des récepteurs du même groupe que les mGluR1 et qui partage la même voie de signalisation que ces derniers (Pin et Duvoisin 1995; Bhave et Gereau 2001; Riedel *et al.* 2003). Toutefois, jusqu'à maintenant, aucune étude ne s'est intéressée à l'implication des mGluR5 dans la PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A. Par conséquent, les deux principaux objectifs visés étaient de : 1) déterminer si l'activation des mGluRs de groupe I (mGluR1 et mGluR5) est suffisante pour induire une PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A, 2) caractériser l'implication relative des mGluR1 et des mGluR5 dans cette PLT.

Pour répondre aux objectifs fixés, des expériences d'électrophysiologie ont été effectuées sur des tranches d'hippocampe obtenues à partir de cerveau de souris. Des interneurons localisés dans la couche oriens/alvéus de la région CA1 ont été identifiés visuellement par microscopie infrarouge puis enregistrés en configuration cellule entière et en mode de courant imposé. Des potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) ont été évoqués par de

faibles stimulations électriques administrées par une électrode bipolaire implantée dans la couche oriens de la région CA1 de l'hippocampe. L'induction de la PLT a été générée par l'application de (s)-DHPG, un agoniste sélectif des récepteurs mGluR1 et mGluR5. Afin de déterminer l'implication relative des deux types de récepteurs (mGluR1 et mGluR5) deux approches ont été utilisées. Dans un premier temps, une approche pharmacologique a été préconisée puisque des antagonistes spécifiques pour chacun des deux types de récepteurs sont maintenant disponibles. En utilisant la molécule LY367385, il a été possible de bloquer l'activation des mGluR1 et de caractériser l'effet des mGluR5 dans l'induction de la PLT. Inversement, en utilisant le composé MPEP, il a été possible de supprimer l'activation des mGluR5 et d'étudier l'effet des mGluR1 dans l'induction de la PLT. De façon complémentaire à l'approche pharmacologique, la caractérisation de l'implication des mGluRs de groupe I dans la PLT aux synapses excitatrices des interneurones a également été étudiée en tirant avantage de l'utilisation de souris transgéniques donc le gène encodant le récepteur mGluR1 a été muté.

Dans l'ensemble, ce mémoire a permis d'acquérir une meilleure compréhension de la PLT aux synapses excitatrices des interneurones en fournissant davantage d'informations sur l'implication relative des mGluRs de groupe I dans ce phénomène. Les résultats de cette étude suggèrent une contribution jusqu'alors ignorée des mGluR5 dans la PLT des interneurones, démontrant ainsi la multiplicité et la complexité des mécanismes impliqués dans la plasticité des synapses excitatrices des interneurones O/A.

### **1.9 CONTRIBUTION DE L'ÉTUDIANT**

Sous la supervision du Dr Lacaille, l'étudiant a effectué la totalité des expériences d'électrophysiologie présentées dans la section suivante. Les expériences d'immunohistochimie ont été réalisées en partie par l'étudiant et par Julie Pépin, technicienne au laboratoire du Dr Lacaille. Le mémoire et l'article ont été entièrement rédigés par l'étudiant.

## **CHAPITRE 2**

### **2. LES SYNAPSES EXCITATRICES DES INTERNEURONES O/A DE L'HIPPOCAMPE EXPRIME UNE NOUVELLE FORME DE POTENTIALISATION À LONG TERME DÉPENDANTE DE L'ACTIVATION DES mGluR5**

**Relative contribution of metabotropic glutamate receptors 1 and 5 in chemically-induced LTP in *oriens/alveus* interneurons of mouse CA1 hippocampus**

Maxence Le Vasseur and Jean-Claude Lacaille

Département de physiologie, Centre de recherche en sciences neurologiques, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

**Article préparé pour soumission à « The Journal of Physiology »**

## 2.1 ABSTRACT

Synaptic plasticity in inhibitory interneurons is essential to maintain a proper equilibrium between excitation and inhibition in the hippocampal network. Recent studies have shown that theta-burst-induced long-term potentiation (LTP) at excitatory synapses of oriens/alveus (O/A) interneurons in CA1 hippocampal region required the activation of metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1). Despite the fact that these interneurons might also express mGluR5, no study has examined the contribution of this receptor in the synaptic plasticity of O/A interneurons. In the present study, we used brain slices from mGluR1 wild-type and knockout mice and a pharmacological approach to further examine the relative contribution of mGluR1/5 in the LTP expressed at O/A interneurone excitatory synapses. LTP was induced at excitatory synapses of O/A interneurons by bath-application of the selective mGluR1/5 agonist DHPG. DHPG-induced LTP was blocked by co-application of selective mGluR1 and mGluR5 antagonists. However, LTP could still be induced by DHPG in the presence of mGluR1 antagonist or in mGluR1 knockout mice, indicating that the activation of mGluR5 was sufficient to induce LTP in O/A interneurons. In contrast, application of DHPG in the presence of the selective mGluR5 antagonist did not result in significant LTP, indicating that mGluR5 activation is necessary for DHPG-induced LTP. Thus, excitatory synapses onto O/A interneurons express a new mGluR5-dependent form of LTP.

## 2.2 INTRODUCTION

Synaptic plasticity has been extensively studied in the hippocampus since long-term plasticity is thought to underlie the cellular and molecular basis of the encoding, storage and consolidation of memory traces (Martin *et al.* 2000). However, if long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) have been widely studied in pyramidal cells, both types of plasticity have been far less studied in hippocampal interneurons. In fact, the occurrence of synaptic plasticity in interneurons has been controversial (McBain & Maccaferri, 1997; McBain *et al.* 1999). This discrepancy might be imputable to the heterogeneity of hippocampal interneurone types and the complexity of the network (Freund & Buzsáki, 1996; Maccaferri & Lacaille, 2003). In addition, the possibility of a passive propagation of plasticity from pyramidal cells to interneurons (Maccaferri & McBain, 1995; Maccaferri & McBain, 1996) has contributed to the controversy. However, there is now strong evidence that supports the occurrence of long-term plasticity at synapses of inhibitory interneurons (Perez *et al.* 2001; Alle *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003; Lamsa *et al.* 2005). Indeed, Lamsa and colleagues (2005) have shown that LTP in feed-forward interneurons is essential to ensure the preservation of the temporal fidelity of input discrimination in pyramidal cells.

Maintenance of a proper equilibrium of excitation-inhibition in the hippocampal network depends on the strength of excitatory synapses on interneurons. Interneurons control the excitability of pyramidal cells. Hyperexcitability of these cells, resulting from an imbalance between inhibition and excitation has been implicated in pathological conditions such as epilepsy (Cossart *et al.* 2001; Maglóczy & Freund, 2005). In the kainate model of epilepsy, interneurons located in the oriens-alveus stratum in the CA1 region of the hippocampus (O/A interneurons) are particularly susceptible to excitotoxic damage (Best *et al.* 1993, Morin *et al.* 1998). For these reasons, several studies investigated the occurrence of synaptic plasticity in these interneurons (Ouardouz & Lacaille, 1995; Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). Recent studies have demonstrated that pairing postsynaptic depolarization with theta-burst stimulation (TBS) induced a metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1)-dependent LTP (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003), which is consistent with the high expression level of mGluR1a in those interneurons (Baude *et al.* 1993). However, the implication of mGluR5 in the induction of LTP has been

little investigated to this day, although O/A interneurons seem to express both receptors of the group I mGluRs (mGluR1 and mGluR5) as shown in immunocytochemistry and reverse transcriptase PCR studies (Luján *et al.* 1996; van Hooff *et al.* 2000). The mGluR1 and mGluR5 receptors are positively coupled to phospholipase C (PLC) and both stimulate the production of diacylglycerol (DAG) and inositol-1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) via phosphoinositide hydrolysis (reviewed in Pin & Duvoisin, 1995; Coutinho & Knöpfel, 2002). Despite the fact that mGluR1 and mGluR5 can share the same signalling pathway, both receptors can signal through distinct pathways, thereby highlighting possible distinct physiological roles even if co-expressed in the same neuronal population (Mannaioni *et al.* 2001; Valenti *et al.* 2002).

Plasticity induced by electrical stimulation activates pre and postsynaptic receptors. However, it is not known if the direct activation of mGluR1 and mGluR5 is sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. The aim of the present study was to determine if the activation of the group I mGluRs with a selective agonist was sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. In addition, the implication of mGluR1 and mGluR5 in agonist-induced LTP was addressed by using selective antagonists for both receptors.

## 2.3 METHODS

### 2.3.1 Hippocampal slice preparation

Experiments were performed in accordance with the animal care guidelines at Université de Montréal. Coronal hippocampal slices were prepared from mice expressing mGluR1 (+/+ or +/-) or mGluR1 knockout mice (-/-) as previously described (Lapointe *et al.* 2003). Briefly, mice (15 to 31 days old) were anaesthetized with halothane and decapitated. The brain was rapidly removed from the skull and immerse in a cold (4°C) and oxygenated (95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub>) sucrose solution containing (in mM): 2 KCl, 1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 7 MgSO<sub>4</sub>, 26 NaHCO<sub>3</sub>, 10 D-(+)-glucose, 250 sucrose, 0.5 CaCl<sub>2</sub>. Coronal hippocampal slices (300 µm thick) were then obtained using a vibratome (Leica, VT1000S; Leitz, Germany) and transferred in oxygenated ACSF at room temperature containing (in mM): 124 NaCl, 5 KCl, 1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 4 MgSO<sub>4</sub>, 4 CaCl<sub>2</sub>, 26 NaHCO<sub>3</sub> and 10 D-(+)-glucose (pH 7.4; 300-305 mOsm). Slices were allowed to recuperate for at least 45 min before electrophysiological recordings. Thereafter, the CA3 and CA1 were disconnected by a surgical cut to prevent spontaneous epileptiform discharges and slices were transferred in a submerged recording chamber perfused (2-3 ml/min) with oxygenated ACSF with 10 µM bicuculline methiodide added to block GABA<sub>A</sub> receptor-mediated inhibition at room temperature. *Oriens-alveus* (O/A) interneurons were visually identified on the basis of soma shape and position in stratum oriens using an upright microscope (Zeiss Axioskop, Germany) equipped with a long-range water immersion objective (x40, Zeiss Achroplan) and a infrared camera (Cohu 6500).

### 2.3.2 Electrophysiological recording and stimulation procedure

Recordings were performed in whole-cell configuration by rupturing the membrane after a gigaseal had been obtained. Recordings were done in current-clamp mode using a Multiclamp amplifier (Axon Instruments). The signal was filtered at 2 kHz, digitized at 20 kHz and stored on a PC. Acquisition and off-line analyses were performed using pClamp 9.0 software (Axon Instruments). Whole cell recordings were obtained from O/A interneurons using borosilicate pipettes (3-6 MΩ) filled with a solution containing (in mM): 130 K-gluconate, 10 phosphocreatine, 5 NaCl, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 0.5 EGTA, 2 ATP-Tris, 0.4 GTP-Tris and 0.1 % biocytin (pH 7.2-7.3; 275-290 mOsm). When indicated, 5 µM (s)-DHPG, 100 µM LY367385 and 25 µM MPEP (all from Tocris) were added to the

superfusion ACSF. Antagonists were bath-applied at least 5 min before the application of DHPG. Cells were maintained at a holding potential of -60 mV and the bridge balance was adjusted regularly as necessary. Data were discarded if the holding current was unstable or if the bridge balance varied more than  $\pm 25\%$  of the initial value.

Compound EPSPs (mono- and polysynaptics) were evoked at 0.1 Hz by a 50  $\mu$ s pulse using a bipolar stimulating electrode positioned in the stratum oriens. The intensity of stimulation was adjusted to evoke EPSPs corresponding to 30-40 % of the maximal EPSP. In some experiments, the last 1.5 min of the 10 min DHPG application was paired with a postsynaptic depolarization at theta frequency. The postsynaptic depolarization consisted of five depolarizing steps (50 ms duration, 400 pA) at 200 ms intervals repeated every 30 s.

### ***2.3.3 Measurements and statistical analysis***

EPSP mean peak amplitude was calculated from 5-min bins taken during baseline period, at 10-15 min and 40-45 min post-drug application. When EPSP reached spike threshold upon DHPG application, EPSP amplitude was taken at the foot of the action potential. The firing probability, i.e., the percentage of evoked EPSPs that reached spike threshold, was calculated from the number of responses with spikes divided by the total number of responses per min and multiplied by 100. Repeated measures ANOVAs (rmANOVAs) were performed to determine if the protocol induced significant changes in EPSP amplitude over time. Normality of residuals was checked using a one-sample Kolmogorov-Smirnov test and the sphericity assumption that concerns variance homogeneity was checked using the Huynh-Feldt epsilon. In case of significant rmANOVA results, Student's paired *t* tests were used to determine if long-term plasticity occurred by comparing mean EPSPs recorded during baseline period to those recorded at 40-45 min. A one-way ANOVA followed by a posthoc LSD test was performed to determine if the percentages of potentiation were significantly different between the pharmacological conditions tested. The one-way ANOVA was performed on logarithm-transformed data to achieve normality of residuals (Kolmogorov-Smirnov test) and equality of variances (Cochran test). Significance levels were set at  $p < 0.05$  and data were expressed as mean  $\pm$  S.E.M.

#### ***2.3.4 Morphological identification***

Biocytin-filled neurones were processed as previously described (Chapman & Lacaille, 1999). Briefly, after recording, slices were transferred in a 4 % paraformaldehyde solution and fixed for 24 to 48 h at 4°C. Slices were then washed in 0.1 M phosphate buffer (PB) and treated 30 min with 0.3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to eliminate endogenous peroxidase. Thereafter, slices were washed with phosphate buffered saline (PBS, 4 X 5 min) and then in PBS containing 2.5 % dimethyl sulfoxide (DMSO) and 0.1 % Triton (4 X 5 min). After an incubation time of 24 h at room temperature in avidin-biotin complex (Elite ABC kit, 1 : 200, Vector Laboratories), the peroxidase products were revealed using a Tris buffer solution (TB, 0.005 M, pH 7.6) containing 0.05 % 3'3-diaminobenzidine (DAB, Sigma), 0.2 % nickel sulphate (Sigma), 0.1 M imidazole and 0.0015 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Slices were then mounted for light microscopy to allow *post hoc* morphological identification.

## 2.4 RESULTS

### ***2.4.1 Pairing group I mGluR activation with postsynaptic depolarization induces LTP***

It has been shown that pairing postsynaptic depolarization with theta-burst stimulation induces a hebbian, mGluR1-dependent LTP at excitatory synapses on O/A interneurons (Perez *et al.*, 2001; Lapointe *et al.*, 2003). To verify if direct chemical activation of group I mGluRs could induce LTP, DHPG was bath-applied and paired with a postsynaptic depolarization at a theta frequency (Fig. 1). After a 5 min baseline recording, DHPG was applied for 10 min. Activation of group I mGluRs was paired with postsynaptic depolarization during the last 1.5 min of DHPG application. EPSPs remained constant during baseline recording and then increased rapidly in amplitude during DHPG application, reaching a maximum between 10 and 15 min and partially recovered after washout (Fig. 1A-C). However, thirty min after DHPG application, EPSPs were significantly increased in comparison to baseline ( $135.53 \pm 13.52\%$ ;  $p < 0.05$ ) (Fig. 1D). The application of DHPG often caused EPSPs to reach spike threshold, triggering action potentials. This effect, however, recovered soon after DHPG application (Fig. 1E). To determine whether induction of LTP in O/A interneurons could have been induced by the postsynaptic depolarization without significant contribution of group I mGluRs, experiments were conducted giving interneurons postsynaptic depolarization alone. Under this condition, LTP was not induced and the amplitude of EPSPs remained constant throughout the recording period (Fig. 1A-C). Mean EPSP amplitude measured 30-35 min after the postsynaptic depolarization was not significantly different from baseline ( $96.32 \pm 16.06\%$  of baseline) (Fig. 1D).

### ***2.4.2 Activation of mGluR 1/5 is sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons***

To determine if activation of mGluR1/5 was sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons, EPSPs were monitored in experiments with DHPG superfused without paired postsynaptic depolarization. A 10 min superfusion of DHPG alone induced a long-term increase in synaptic strength (Fig. 2). EPSPs measured at 40-45 min were significantly increased in comparison to baseline ( $186.11 \pm 35.60\%$ ;  $p < 0.05$ ) (Fig. 2A-D). The potentiation of EPSPs with DHPG alone was larger than with DHPG application paired

with postsynaptic depolarization, but the difference failed to reach statistical significance ( $p > 0.05$ ). As EPSP amplitude increased during DHPG application, the firing probability also augmented. The firing probability declined after DHPG application and stabilised at approximately 20 % for the remaining recording period (Fig. 2E), indicating that EPSPs often reached spike threshold even after DHPG washout. In interneurons monitored without either DHPG application or postsynaptic depolarization, the amplitude of EPSPs was stable for the 50 min recording period without any significant change ( $98.01 \pm 13.86$  % of baseline at 40-45 min) (Fig. 2A-D).

#### **2.4.3 Block of DHPG effects by mGluR1 and mGluR5 antagonists**

To rule out the possibility that LTP was due to non-specific effects of DHPG, experiments were performed with LY367385 (100  $\mu$ M) and MPEP (25  $\mu$ M) to block the activation of mGluR1 and mGluR5, respectively (Fig. 3). In the presence of both antagonists, application of DHPG reduced slightly the amplitude of EPSPs ( $p < 0.05$ ; rmANOVA). The reduction was transient and EPSP amplitude measured at 40-45 min were not statistically different from control ( $89.04 \pm 5.48$  % of baseline;  $p > 0.05$ ; paired  $t$  test) (Fig. 3 A-D). These results clearly indicate that blocking both mGluR1 and mGluR5 prevents the potentiation of EPSPs by DHPG.

#### **2.4.4 Activation of mGluR5 is sufficient to induce LTP in O/A interneurons**

Previous studies have shown a mGluR1-dependent LTP at excitatory synapses on O/A interneurons (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). Experiments were performed in the presence of LY367385, a selective antagonist of mGluR1, in order to determine if the LTP induced by DHPG application was also mGluR1-dependent (Fig. 4). Surprisingly, in conditions where mGluR1 were blocked, LTP was still induced by 10 min application of DHPG. The amplitude of EPSPs measured at 40-45 min were significantly increased in comparison to baseline ( $136.40 \pm 16.33$  %;  $p < 0.05$ ) (Fig. 4A-D). In contrast to the rapid increase in EPSP amplitude observed with DHPG alone, the application of DHPG induced a slow-onset LTP in the presence of mGluR1 antagonist LY367385 (Fig. 4B,C). EPSP amplitude increased slowly and gradually during DHPG application reaching maximal values at approximately 15 min and remaining constant until the end of the recording period. In contrast to the rapid increase in firing probability during DHPG application

alone, DHPG in the presence of LY367385 failed to induce an increase in firing probability during its application (Fig. 4E). Instead, firing probability slowly increased after DHPG application.

Transgenic mGluR1 knockout mice (Conquet *et al.* 1994; Lapointe *et al.* 2003) were used to evaluate more precisely the contribution of mGluR1 in DHPG-induced LTP (Fig. 5). In interneurons from mGluR1 (-/-) mice, EPSP amplitude increased gradually during DHPG application and reached a plateau at 10-15 min (Fig. 5B,C). At 40 min post DHPG application, EPSP amplitude were significantly increased in comparison to baseline ( $180.84 \pm 30.83$  % of baseline at 40-45 min;  $p < 0.05$ ) (Fig. 5D). In cells of mGluR1 (-/-) mice, DHPG application caused an increase firing probability that remained elevated after DHPG washout (Fig. 5E). These results show that O/A interneurons of mGluR1 knockout mice were still able to express LTP following a 10 min superfusion of DHPG, which is consistent with LTP induced by DHPG in the presence of mGluR1 antagonist LY367385. Overall, these results suggest that DHPG induces LTP at excitatory synapses on O/A interneurons via mGluR5 and without requiring activation of mGluR1.

#### ***2.4.5 Activation of mGluR1 failed to induce LTP at excitatory synapses of O/A interneurons***

Since activation of mGluR5 appeared sufficient for DHPG-induced LTP, we wondered if mGluR5 activation was necessary or if activation of mGluR1 could also be sufficient for DHPG to induce LTP in O/A interneurons. To answer this question, experiments were performed with application of DHPG in the presence of MPEP, a specific mGluR5 antagonist (Fig. 6). In MPEP, EPSP amplitude was increased by DHPG application (Fig. 6A-C). However, at 40-45 min the mean EPSP amplitude was  $139.05 \pm 23.42$  % of baseline and failed to reach significance (rmANOVA;  $p > 0.05$ ) (Fig. 6D). The lack of statistical significance appeared largely due to cell variability with some interneurons tested showing a marked increase in EPSP amplitude, whereas others remained unchanged (Fig. 6D). Nevertheless, these results suggest that mGluR1 activation alone is not sufficient and that mGluR5 activation is necessary for DHPG-induced LTP at excitatory synapses on O/A interneurons.

To further examine the relative contributions of mGluR1 and mGluR5 to the DHPG-induced LTP, we compared the potentiation in different pharmacological conditions using a one-way ANOVA followed by an LSD *post hoc* comparison test. The effect of DHPG in control (mGluR1 *+/+* or *+/-*) and knockout (mGluR1 *-/-*) mice was significantly larger than in control conditions (vehicle) and in the presence of both mGluR1 and mGluR5 antagonist (Fig. 7). However, the potentiation by DHPG in the presence of either mGluR1 or mGluR5 antagonist was not significantly different from all other conditions tested (Fig. 7). Thus, these results suggest that the activation of both mGluR1 and mGluR5 are required for maximal DHPG-induced LTP. Moreover, activation of mGluR5 in mGluR1 knockout mice resulted also in maximal DHPG-induced LTP, suggesting a possible up-regulation of mGluR5 function in mGluR1 knockout mice.

#### ***2.4.6 Morphological cell types***

Biocytin cell-labelling was used to examine the morphology of the recorded cells. One biocytin-labelled cell, which did not correspond to O/A interneurons and was probably a displaced pyramidal cell, was discarded from analysis. Of the remaining 75 cells, about 80 % showed biocytin-labelled cell bodies and dendrites. The morphology of the 61 biocytin-labelled cells was typical of O/A interneurons with cell bodies located in stratum oriens and dendrites oriented horizontally in stratum oriens, parallel to stratum pyramidale. In 38 cells, the biocytin-labelled axon allowed us to identify the interneurone sub-type as O-LM (n = 22), bistratified (n = 8) and trilaminar (n = 8) cells (Freund & Buzsáki 1996; Maccaferri 2005).

## 2.5 DISCUSSION

The major finding of our study is that activation of group I mGluRs by DHPG is sufficient to induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. In this chemically-induced LTP, the contribution of mGluR5 appears to exceed that of mGluR1 since DHPG activation of mGluR5 alone, in the presence of a mGluR1 antagonist or in mGluR1 (-/-) mice, could induce LTP whereas activation of mGluR1 alone, in the presence of a mGluR5 antagonist, failed to do so. Hence, DHPG-induced LTP seems to be largely mGluR5-dependent with minor contribution of mGluR1 at O/A interneurons excitatory synapses.

### *2.5.1 The excitatory synapses onto O/A interneurons express a mGluR5-dependent form of LTP*

Group I mGluRs have been previously shown to be important for plasticity in different brain regions (for a review, see Anwyl 1999). However, several studies did not segregate the different contributions of mGluR1 and mGluR5 either because of the lack of receptor specific antagonists or because both receptors are usually thought to be redundant as they share the same signalling pathway. In many systems, mGluR1 and mGluR5 are coupled to Gq-type G-proteins which promote phospholipase C activation and lead to subsequent production of DAG and IP<sub>3</sub> and mobilisation of intracellular calcium (reviewed in Pin & Duvoisin, 1995; Coutinho & Knöpfel, 2002). However, the Gq-protein cascade is not the only signalling pathway of group I mGluRs (Heuss *et al.* 1999), including in O/A interneurons (Gee & Lacaille, 2004). In addition, mGluR1 and mGluR5 often have distinct physiological roles even when co-expressed in neurons (reviewed in Valenti *et al.* 2002). These distinct physiological roles for mGluR1 and mGluR5 might therefore explain why a mGluR5-dependent DHPG-induced LTP was observed with little contribution of mGluR1 in O/A interneurons even if these interneurons express both receptors.

Different cellular mechanisms might explain the contribution of mGluR5 in LTP. One mechanism of particular interest concerns the effects of mGluR5 on NMDAR-mediated responses. For example, it has been shown that activation of mGluR5 increases the NMDA-mediated responses in striatal medium spiny neurons and hippocampal CA1 pyramidal cells (Pisani *et al.* 2001; Mannaioni *et al.* 2001). The activation of mGluR5 also increases the phosphorylation of NMDA receptor NR1 subunits in neostriatum (Choe *et al.* 2006).

Furthermore, the activation of mGluR5 has been shown to increase NMDA-induced CREB phosphorylation (Mao & Wang, 2002). Thus, upregulation of NMDA responses through mGluR5 activation might cause synergistic effects favouring LTP induction. In that sense, it is interesting to note that corticostriatal LTP that requires NMDAR (Calabresi *et al.* 1992) also requires mGluR5 since the blockade of mGluR5 activation, either by antagonist or transgenic approaches, reduces the amplitude of corticostriatal LTP (Gubellini *et al.* 2003). In O/A interneurons, it has been shown that the NMDAR antagonist AP-5 (Ouadouz & Lacaille, 1995) blocks LTP induced by high-frequency stimulation whereas AP-5 does not block the mGluR1-dependent LTP induced by theta-burst stimulation (Perez *et al.* 2001). An implication of mGluR1 and mGluR5 in NMDAR-independent and NMDAR-dependent LTP, respectively, is thus possible. It is noteworthy that mGluR1 knockout mice did not have impaired NMDAR-dependent LTP in CA1 pyramidal cells (Conquet *et al.* 1994) whereas mice lacking mGluR5 showed impairment in NMDAR-dependent LTP in CA1 hippocampus (Lu *et al.* 1997).

Up-regulation of LTP-related gene expression might be another mechanism involved in mGluR5-mediated LTP. For instance, it has been shown that activation of group I mGluRs up-regulates the phosphorylation of CREB, Elk-1 and ERK via a CaMKII-dependent pathway in rat striatum (Choe & Wang, 2001). At least some of these effects are mediated by mGluR5, since activation of mGluR5 has been shown to increase NMDA-induced CREB phosphorylation (Mao & Wang, 2002), Elk-1 phosphorylation and immediate early gene expression in striatal neurons (Mao & Wang, 2003). The activation of group I mGluRs in hippocampus also increases phosphorylation of ERK (Berkeley & Levey, 2003; Zhao *et al.* 2004) and up-regulates the expression of immediate early gene and of neuronal calcium sensor proteins which are thought to be important steps in synaptic plasticity (Braunewell *et al.* 2003; Brackmann *et al.* 2004).

### ***2.5.2 Is the DHPG-induced LTP occurring directly at excitatory synapses on O/A interneurons?***

The occurrence of synaptic plasticity and particularly of LTP directly at excitatory synapses on interneurons has been a subject of controversy (reviewed in McBain & Maccaferri, 1997; McBain *et al.* 1999). However, with the application of appropriate experimental techniques, such as minimal stimulation or paired recordings, recent studies clearly

revealed that excitatory synapses on interneurons could express plasticity directly (Perez *et al.* 2001; Alle *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003; Lamsa *et al.* 2005). Interneurons, however, deserve particular attention since synaptic plasticity at excitatory synapses on interneurons can result indirectly from passive propagation of plasticity at excitatory synapses of pyramidal cells which excite interneurons (Maccaferri & McBain, 1995; Maccaferri & McBain, 1996). It is improbable that the LTP observed in our study resulted from a passive propagation of plasticity at pyramidal cells. Even if the activation of group I mGluRs can facilitate or prime LTP induced by weak electrical stimulation (Manahan-Vaughan & Reymann, 1996; Manahan-Vaughan *et al.* 1999; Raymond *et al.* 2000; Miura *et al.* 2002; van Dam *et al.* 2004) the activation *per se* of group I mGluRs has been shown to cause long-term depression at excitatory synapses on CA1 pyramidal cells *in vitro* (Manzoni & Bockaert, 1995; Fitzjohn *et al.* 1999, 2001; Huber *et al.* 2001; Snyder *et al.* 2001; Watabe *et al.* 2002; Zho *et al.* 2002; Rouach & Nicoll 2003; Tan *et al.* 2003).

### ***2.5.3 Differences between DHPG-induced and synaptically-evoked LTP***

Pairing postsynaptic depolarization with TBS has been reported to induce mGluR1-dependent LTP of putative single-fibre excitatory postsynaptic currents in O/A interneurons of rat (Perez *et al.* 2001) and mice (Lapointe *et al.* 2003). Our results showed a mGluR5-dependent form of LTP that did not require mGluR1 activation since LTP was observed in the presence of the mGluR1 antagonist LY367385 and in transgenic mGluR1 knockout mice. The DHPG-induced LTP and TBS-induced LTP should therefore be considered as two distinct forms of long-term plasticity of O/A interneurons excitatory synapses. It should be noted, however, that the role of mGluR5 in TBS-induced LTP at O/A interneurone synapses has not been specifically tested and has thus not been totally ruled out. Hippocampal interneurons are highly heterogeneous and different subtypes have been identified according to their morphology, physiology, neurochemical markers and their network interconnections (Freund & Buzsáki, 1996; Maccaferri & Lacaille, 2003). Previous work has shown that at least four functionally distinct subtypes of CA1 O/A interneurons could be distinguished based on mGluR-mediated inward currents and action potential firing patterns (van Hooft *et al.* 2000). These four interneurone subtypes present particular morphology and show distinct mRNA expression profiles for mGluR1 and mGluR5 (van Hooft *et al.* 2000). Thus, the difference between TBS-induced and DHPG-induced LTP could result from the selection of different types of O/A interneurons in these studies.

However, morphological identifications of interneurons in the present study suggest that mGluR5-expressing interneurons were not preferentially selected over mGluR1-expressing ones. Instead, the majority of interneurons recorded were of the O-LM type which have been reported to express mRNA from both mGluR1 and mGluR5 receptors (van Hooft *et al.* 2000). Differential role of mGluR1 and mGluR5 in TBS- and DHPG-induced LTP may alternatively be explained by a different subcellular distribution of receptors. Both receptors are found mostly postsynaptically (Baude *et al.* 1993; Luján *et al.* 1997; Petralia *et al.* 1997; Shigemoto *et al.* 1997), but mGluR5 receptors are located mostly extra-synaptically, whereas mGluR1 principally localised perisynaptically (Luján *et al.* 1997). Therefore, it is likely that DHPG application preferentially activated extrasynaptic mGluR5 that are not activated by synaptic stimulation and lead to mGluR5-dependent LTP. In contrast, theta-burst stimulation may preferentially lead to activation of perisynaptic mGluR1, and in mGluR1-dependent LTP.

Since extrasynaptic mGluR5 are not activated under normal synaptic transmission in O/A interneurons (Huang *et al.* 2004), it is interesting to consider the physiological relevance of DHPG-induced LTP. Agonist-induced LTP may be relevant for LTP induced by more sustained (e.g. 1 s) high-frequency stimulation. It was found that high-frequency stimulation could induce a partly mGluR-dependent LTP at excitatory synapses on O/A interneurons (Ouardouz & Lacaille, 1995). It is possible that high-frequency stimulation activates extrasynaptic mGluR5 receptors that are not recruited during brief theta-burst stimulation episodes. The mGluR5-dependent LTP might also implicate astrocytes since they are thought to provide an important source of extrasynaptic glutamate (Fellin *et al.* 2004). In fact, intracellular calcium increase in astrocytes has been shown to increase the frequency of AMPAR currents in pyramidal cells by a mechanism relying on mGluR1 and mGluR5 activation (Fiacco & McCarthy, 2004). Consistent with a role of astrocytes in regulation of synaptic transmission in interneurons, astrocyte, but not neuronal, glutamate transporters were found to regulate the mGluR1-mediated currents in hippocampal O-LM interneurons (Huang *et al.* 2004). Finally, agonist-induced LTP observed in our study may also be relevant for plasticity induced in pathological conditions. Previous results have shown that mGluR1 and mGluR5 are synaptically activated during epileptiform discharges induced by convulsants in CA3 pyramidal cells (Lee *et al.* 2002). In addition, synaptic activation of group I mGluRs lead to prolonged epileptiform discharges of CA3 pyramidal

cells in *Fmr* knockout mice, a mouse model of fragile X syndrome (Chuang *et al.* 2005). Similar to these observations in hippocampal CA3 pyramidal cells, epileptiform discharges induced by convulsants also activate group I mGluRs in O/A interneurons (Sanon *et al.* 2005). Therefore, activation of extrasynaptic mGluR5 during epileptiform discharges may induce LTP at excitatory synapses on O/A interneurons. Such LTP at interneurone synapses following hyperactivity could lead to decrease excitability of pyramidal cells since LTP at O/A interneurone synapses induced a long-term increase in inhibition of CA1 pyramidal cells (Lapointe *et al.* 2003).

In conclusion, our findings clearly indicate that the activation of mGluR5 is sufficient for the induction of agonist-induced LTP at excitatory synapses of O/A interneurons. This form of LTP probably relies on the activation of extrasynaptic mGluR5 and appears different from the synaptically-evoked LTP that is induced by theta-burst stimulation (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). These findings uncover a new form of LTP at O/A interneurons excitatory synapses and show the multiplicity of long-term plasticity mechanisms that exist in these interneurons.

## 2.6 REFERENCES

- Alle H, Jonas P & Geiger JRP (2001). PTP and LTP at a hippocampal mossy fiber-interneuron synapse. *Proc Natl Acad Sci* **98**, 14708-14713.
- Anwyl R (1999). Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* **29**, 83-120.
- Baude A, Nusser Z, Roberts JD, Mulvihill E, McIlhinney RA & Somogyi P (1993). The metabotropic glutamate receptor (mGluR1  $\alpha$ ) is concentrated at perisynaptic membrane of neuronal subpopulations as detected by immunogold reaction. *Neuron* **11**, 771-787.
- Berkeley JL & Levey AI (2003). Cell-specific extracellular signal-regulated kinase activation by multiple G protein-coupled receptor families in hippocampus. *Mol Pharmacol* **63**, 128-135.
- Best N, Mitchell J & Wheal HV (1993). Changes in parvalbumin-immunoreactive neurons in CA1 area of hippocampus following a kainic acid injection. *Acta Neuropathol* **87**, 187-195.
- Brackmann M, Zhao C, Kuhl D, Manahan-Vaughan D & Braunewell K-H (2004). mGluRs regulate the expression of neuronal calcium sensor proteins NCS-1 and VILIP-1 and the immediate early gene *arg3.1/arc* in the hippocampus in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* **322**, 1073-1079.
- Braunewell K-H, Brackmann M & Manahan-Vaughan D (2003). Group I mGlu receptors regulate the expression of the neuronal calcium sensor protein VILIP-1 in vitro and in vivo : implications for mGlu receptor-dependent hippocampal plasticity ? *Neuropharmacol* **44**, 707-715.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB & Bernardi (1992). Long-term potentiation in the striatum is unmasked by removing the voltage-dependent magnesium block of NMDA receptor channels. *Eur J Neurosci* **4**, 929-935.

Chapman CA & Lacaille J-C (1999). Intrinsic theta-frequency membrane potential oscillations in hippocampal CA1 interneurons of stratum lacunosum-moleculare. *J Neurophysiol* **81**, 1296-1307.

Choe ES, Shin EH & Wang JQ (2006). Regulation of phosphorylation of NMDA receptor NR1 subunits in the rat neostriatum by group I metabotropic glutamate receptors in vivo. *Neurosci Lett*; **394**, 246-251.

Choe ES & Wang JQ (2001). Group I metabotropic glutamate receptors control phosphorylation of CREB, Elk-1 and ERK via a CaMKII-dependent pathway in rat striatum. *Neurosci Lett* **313**, 129-132.

Chuang S-C, Zhao W, Bauchwitz R, Yan Q, Bianchi Q & Wong RKS (2005). Prolonged epileptiform discharges induced by altered group I metabotropic glutamate receptor-mediated synaptic responses in hippocampal slices of a fragile X mouse model. *J Neurosci* **25**, 8048-8055.

Conquet F, Bashir ZI, Davies CH, Daniel H, Ferraguti F, Bordi F, Franz-Bacon K, Reggiani A, Matarese V, Condé F, Collingridge GL & Crépel F (1994). Motor deficit and impairment of synaptic plasticity in mice lacking mGluR1. *Nature* **372**, 237-243.

Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchan-Perez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, Esclapez M & Bernard C (2001). Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci* **4**, 52-62.

Coutinho V & Knöpfel T (2002). Metabotropic glutamate receptors: Electrical and chemical signaling properties. *Neuroscientist* **8**, 551-561.

Fellin T, Pascual O, Gobbo S, Pozzan T, Haydon PG, Coutinho V & Carmignoto G (2004). Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors. *Neuron* **43**, 729-743.

Fiacco TA & McCarthy KD (2004). Intracellular astrocytes calcium waves *in situ* increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* **24**, 722-732.

Fitzjohn SM, Kingston AE, Lodge D & Collingridge GL (1999). DHPG-induced LTD in area CA1 of juvenile rat hippocampus; characterisation and sensitivity to novel mGlu receptor antagonists. *Neuropharmacol* **38**, 1577-1583

Fitzjohn SM, Palmer MJ, May JER, Neeson A, Morris SAC & Collingridge GL (2001). A characterisation of long-term depression induced by metabotropic glutamate receptor activation in the rat hippocampus *in vitro*. *J Physiol* **537**, 421-430.

Freund TF & Buzsáki G (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* **6**, 347-470.

Gee C & Lacaille JC (2004). Group I metabotropic glutamate receptor actions in oriens/alveus interneurons of rat hippocampal CA1 region. *Brain Res* **1000**, 92-101.

Gubellini P, Saulle E, Centonze D, Costa C, Tropepi D, Bernardi G, Conquet F & Calabresi P (2003). Corticostriatal LTP requires combined mGluR1 and mGluR5 activation. *Neuropharmacol* **44**, 8-16.

Heuss C, Scanziani M, Gähwiler BH & Gerber U (1999). G-protein-independent signalling mediated by metabotropic glutamate receptors. *Nat Neurosci* **2**, 1070-1077.

Huang YH, Sinha SR, Tanaka K, Rothstein JD & Bergles DE (2004). Astrocyte glutamate transporters regulate metabotropic glutamate receptor-mediated excitation of hippocampal interneurons. *J Neurosci* **24**, 4551-4559.

Huber K, Roder JC & Bear MF (2001). Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* **86**, 321-325.

Lamsa K, Heeroma JH & Kullmann DM (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat Neurosci* **8**, 916-924.

Lapointe V, Morin F, Ratté S, Croce A, Conquet F & Lacaille JC (2003). Synapse-specific mGluR1-dependent long-term potentiation in interneurons regulates mouse hippocampal inhibition. *J Physiol* **555**, 125-135.

Lee AC, Wong RKS, Chuang S-C, Shin H-S & Bianchi R (2002). Role of synaptic metabotropic glutamate receptors in epileptiform discharges in hippocampal slices. *J Neurophysiol* **88**, 1625-1633.

Lu Y-M, Jia Z, Janus C, Henderson JT, Gerlai R, Wojtowicz JM & Roder JC (1997). Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. *J Neurosci* **17**, 5196-5205.

Luján R, Nusser Z, Roberts JDB, Shigemoto R & Somogyi P (1996). Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* **8**, 1488-1500.

Luján R, Roberts JDB, Shigemoto R, Ohishi H & Somogyi P (1997). Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1 $\alpha$ , mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *J Chem Neuroanat* **13**, 219-241.

Maccaferri G (2005). Stratum oriens horizontal interneurone diversity and hippocampal network dynamics. *J Physiol*, **562**, 73-80.

Maccaferri G & McBain CJ (1995). Passive propagation of LTD to stratum oriens-alveus inhibitory neurons modulates the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region. *Neuron* **15**, 137-145.

Maccaferri G & McBain CJ (1996). Long-term potentiation in distinct subtypes of hippocampal nonpyramidal neurons. *J Neurosci* **16**, 5334-5343.

Maccaferri G & Lacaille J-C (2003). Interneuron diversity series : Hippocampal interneuron classifications- making things as simple as possible, not simpler. *Trends Neurosci* **26**, 564-571.

Maglóczy Z & Freund TF (2005). Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci* **28**, 334-340.

Manahan-Vaughan D & Reymann KG (1996). Metabotropic glutamate receptor subtype agonists facilitate long-term potentiation within a distinct time window in the dentate gyrus in vivo. *Neuroscience* **74**, 723-731.

Manahan-Vaughan D, Reymann KG & Sánchez-Prietos (1999). Presynaptic group I metabotropic glutamate receptors may contribute to the expression of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region. *Neuroscience* **94**, 71-82.

Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF & Conn PJ (2001). Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J Neurosci* **21**, 5925-5934.

Manzoni O & Bockaert J (1995). Metabotropic glutamate receptors inhibiting excitatory synapses in the CA1 area of rat hippocampus. *Eur J Neurosci* **7**, 2518-2523.

Mao L & Wang JQ (2002). Interactions between ionotropic and metabotropic glutamate receptors regulate cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured striatal neurons. *Neuroscience* **115**, 395-402.

Mao L & Wang JQ (2003). Metabotropic glutamate receptor 5-regulated Elk-1 phosphorylation and immediate early gene expression in striatal neurons. *J Neurochem* **85**, 1006-1017.

Martin SJ, Grimwood PD & Morris RGM (2000). Synaptic plasticity and memory : an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* **23**, 649-711.

McBain CJ, Freund TF & Mody I (1999). Glutamatergic synapses onto hippocampal interneurons : precision timing without lasting plasticity. *Trends Neurosci* **22**, 228-235.

McBain CJ & Maccaferri G (1997). Synaptic plasticity in hippocampal interneurons? A commentary. *Can J Physiol* **75**, 488-494.

Miura M, Watanabe M, Offermanns S, Simon MI & Kano M (2002). Group I metabotropic glutamate receptor signaling via Gαq/Gα11 secures the induction of long-term potentiation in the hippocampal area CA1. *J Neurosci* **22**, 8379-8390.

Morin F, Beaulieu C & Lacaille J-C (1998). Selective loss of GABA neurons in area CA1 of the rat hippocampus after intraventricular kainate. *Epilepsy Res* **32**, 363-369.

Ouardouz M & Lacaille J-C (1995). Mechanisms of selective long-term potentiation of excitatory synapses in stratum oriens/alveus interneurons of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* **73**, 810-819.

Perez Y, Morin F & Lacaille JC (2001). A hebbian form of long-term potentiation dependent on mGluR1a in hippocampal inhibitory interneurons. *Proc Natl Acad Sci* **98**, 9401-9406.

Petralia RS, Wang YX, Singh S, Wu C, Shi L, Wei J & Wenthold RJ (1997). A monoclonal antibody shows discrete cellular and subcellular localizations of mGluR1α metabotropic glutamate receptors. *J Chem Neuroanat* **13**, 77-93.

Pin J-P & Duvoisin R (1995). The metabotropic glutamate receptors : structure and functions. *Neuropharmacol* **34**, 1-26.

Pisani A, Gubellini P, Bonsi P, Conquet F, Picconi B, Centonze D, Bernardi G & Calabresi P (2001). Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the potentiation of *N*-methyl-D-aspartate responses in medium spiny striatal neurons. *Neuroscience* **106**, 579-587.

Raymond CR, Thompson VL, Tate WP & Abraham WC (2000). Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J Neurosci* **20**, 969-976.

Rouach N & Nicoll RA (2003). Endocannabinoids contribute to short-term but not long-term mGluR-induced depression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* **18**, 1017-1020.

Sanon N, Carmant L & Lacaille JC (2005). Interneuron subtype-specific activation of mGluR1/5 during epileptiform activity in rat hippocampal slices. Program No. 433.14. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience. Online.

Shigemoto R, Kinoshita A, Wada E, Nomura S, Ohishi H, Takada M, Flor PJ, Neki A, Abe T, Nakanishi S & Mizuno N (1997). Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J Neurosci* **17**, 7503-7522.

Snyder EM, Philpot BD, Huber KM, Dong X, Fallon JR & Bear MF (2001). Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation. *Nat Neurosci* **4**, 1079-1085.

Tan Y, Hori N & Carpenter DO (2003). The mechanism of presynaptic long-term depression mediated by group I metabotropic glutamate receptors. *Cell Mol Neurobiol* **23**, 187-203.

Valenti O, Conn PJ & Marino MJ (2002). Distinct physiological roles of the Gq-coupled metabotropic glutamate receptors co-expressed in the same neuronal populations. *J Cell Physiol* **191**, 125-137.

van Dam EJM, Kamal A, Artola A, de Graan PNE, Gispen WH & Ramakers GMJ (2004). Group I metabotropic glutamate receptors regulate the frequency-response function of hippocampal CA1 synapses for the induction of LTP and LTD. *Eur J Neurosci* **19**, 112-118.

van Hooft JA, Giuffrida R, Blatow M & Monyer H (2000). Differential expression of group I metabotropic glutamate receptors in functionally distinct hippocampal interneurons. *J Neurosci* **20**, 3544-3551.

Watabe AM, Carlisle HJ & O'Dell TJ (2002). Postsynaptic induction and presynaptic expression of group 1 mGluR-dependent LTD in hippocampal CA1 region. *J Neurophysiol* **87**, 1395-1403.

Zhao W, Bianchi R, Wang M & Wong RKS (2004). Extracellular signal-regulated kinase 1/2 is required for the induction of group I metabotropic glutamate receptor-mediated epileptiform discharges. *J Neurosci* **24**, 76-84.

Zho WM, You JL, Huang CC & Hsu KS (2002). The group I metabotropic glutamate receptor agonist (s)-3,5-dihydroxyphenylglycine induces a novel form of depotentiation in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurosci* **22**, 8838-8849.

## 2.7 FIGURE LEGENDS

**Figure 2.1 Agonist activation of group I mGluRs paired with postsynaptic depolarization induced LTP at excitatory synapses of O/A interneurons.**

**A.** Average EPSPs of representative cells that received postsynaptic depolarization alone (i) or a 10 min DHPG (5  $\mu$ M) application paired with postsynaptic depolarization (ii). Traces represent mean EPSPs (during baseline period (Ctl), 10-15 min and 30-35 min for (i); baseline period (Ctl), 10-15 min and 40-45 min for (ii)). Superimposed traces (right) illustrate the increase in EPSP amplitude that occurred after pairing DHPG application with postsynaptic depolarization but which is absent with postsynaptic depolarization alone. **B.** Graph of amplitude of EPSPs (in % of control) over time for the two representative cells shown in A. **C.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) for all cells tested. In neurones treated with DHPG paired with postsynaptic depolarization (closed circles,  $n = 8$ ), EPSP increased rapidly over the 10 min of DHPG application, then decreased to a stable level which was potentiated in comparison to baseline. No change in EPSP amplitude was observed in neurones that received postsynaptic depolarization alone (open circles,  $n = 6$ ). **D.** Bar graph showing that application of DHPG paired with postsynaptic depolarization induced a significant increase in EPSP amplitude at 40-45 min in comparison to baseline ( $p < 0.05$ ) whereas postsynaptic depolarization alone failed to induce long-term changes. The graph in inset represents the mean EPSP amplitude measured during the first and last 5 min of recording for all interneurons tested with postsynaptic depolarization alone (open circles) and with the application of DHPG paired with postsynaptic depolarization (closed circles). **E.** Graph of firing probability for all cells showing that the increase in EPSP amplitude during DHPG application caused EPSPs to reach spike threshold and resulted in an increase in mean firing probability. This increase in firing was reversible and recovered after washout of DHPG. Striped horizontal bars represent DHPG application periods, black horizontal bars represent postsynaptic depolarization periods for cells treated with DHPG, whereas open horizontal bars represent postsynaptic depolarization periods for cells not treated with DHPG.

**Figure 2.2 Activation of mGluR1/5 is sufficient to induce LTP.**

**A.** Average EPSPs of representative O/A interneurons untreated (i) or treated (ii) with DHPG (5  $\mu$ M) for 10 min and without postsynaptic depolarization. Superimposed traces at

right show the increase in EPSP amplitude that occurred in the interneurone treated with DHPG but was absent in the untreated neurone. **B.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) over time for the two interneurones represented in A. **C.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) for all cells tested showing that DHPG application (closed circles,  $n = 11$ ) caused a rapid increase in EPSP amplitude whereas EPSPs remained constant in neurones not treated with DHPG (open circles,  $n = 9$ ). After DHPG wash-out, EPSP amplitude recovered partially but remained increased in comparison to baseline. **D.** Bar graph showing that EPSP amplitude measured at 40-45 min after DHPG application was significantly increased in comparison to EPSPs measured during baseline ( $p < 0.05$ ). EPSPs measured in untreated neurones remained constant ( $p > 0.05$ ). The graph in inset represents the mean EPSP amplitude measured during baseline and at 40-45 min for all interneurones treated with DHPG (closed circles) or untreated (open circles). **E.** Graph for all cells tested showing the augmentation of firing probability induced by DHPG. Striped horizontal bars represent DHPG application periods.

**Figure 2.3 DHPG-induced potentiation of EPSPs is completely blocked by mGluR1 and mGluR5 antagonists.**

**A.** Average EPSPs of a representative O/A cell before (Ctl) and after (10-15 min and 40-45 min) DHPG ( $5 \mu\text{M}$ ) application in the presence of both mGluR1 and mGluR5 antagonists LY367385 ( $100 \mu\text{M}$ ) and MPEP ( $25 \mu\text{M}$ ). **B.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) over time for the cell shown in A. **C.** Graph of pooled data for all interneurones tested ( $n=7$ ) showing that the potentiation of EPSP amplitude normally induced by DHPG was completely prevented in the presence of LY367385 and MPEP. **D.** Bar graph for all cells showing that EPSP amplitude at 40-45 min was not significantly different from baseline ( $p > 0.05$ ). The graph in inset illustrates the mean EPSP amplitude measured during baseline and at 40-45 min for each interneurone tested with DHPG, MPEP and LY367385. Black horizontal bars represent application times of LY367385 and MPEP whereas striped horizontal bars represent DHPG application times.

**Figure 2.4 DHPG can induce LTP in presence of mGluR1 antagonist.**

**A.** Average EPSP of a representative O/A interneurone with LY367385 ( $100 \mu\text{M}$ ) and DHPG ( $5 \mu\text{M}$ ) application. Superimposed traces at right show that in the presence of

LY367385, DHPG induced an increase in EPSP amplitude. **B.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) for the representative cell shown in A. **C.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) for all cells tested illustrating that co-application of LY367385 and DHPG ( $n = 12$ ) caused a gradual increase in EPSP amplitude. EPSP amplitude reached a maximum after  $\sim 25$  min and remained elevated for the recording period. **D.** Bar graph showing that DHPG application still induced a significant LTP of EPSP amplitude when mGluR1 were blocked by LY367385 ( $p < 0.05$ ). The graph in inset illustrates the mean EPSP amplitude measured during baseline and at 40-45 min for each interneurone treated with DHPG and LY367385. **E.** Graph of firing probability for all cells. In LY367385, firing probability augmented slowly after DHPG application and stabilised after 20 min. Black and striped horizontal bars represent the application time of LY367385 and DHPG respectively.

**Figure 2.5 DHPG-induced LTP in transgenic mGluR1 (-/-) mice.**

**A.** Average EPSPs of a representative O/A interneurone from a mGluR1  $-/-$  mouse that show the increase in EPSP amplitude by DHPG ( $5 \mu\text{M}$ ). **B.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) over time for the representative cell shown in A. **C.** Graph of pooled data from all interneurones recorded ( $n = 7$ ) from mGluR1  $-/-$  mice showing that application of DHPG for 10 min caused a gradual and persistent increase of EPSP amplitude. **D.** Bar graph for all cells showing that EPSP amplitude measured at 40-45 min was significantly increased relative to control ( $p < 0.05$ ). The graph in inset illustrates the mean EPSP amplitude measured during baseline and at 40-45 min for each interneurone from mGluR1  $-/-$  mice. **E.** Graph for all cells tested, illustrating the persistent increase in firing probability induced by DHPG application. Striped horizontal bars represent DHPG application periods.

**Figure 2.6 mGluR5 are necessary for DHPG-induced LTP.**

**A.** Average EPSPs of a representative O/A cell before (Ctl) and after (10-15 min and 40-45 min) DHPG ( $5 \mu\text{M}$ ) application in the presence of the mGluR5 antagonist MPEP ( $25 \mu\text{M}$ ). **B.** Graph of EPSP amplitude (in % of control) for the cell shown in A. **C.** Graph of pooled data from all interneurones tested with DHPG and MPEP ( $n=15$ ). Application of DHPG in the presence of MPEP caused an increase in EPSP amplitude. **D.** Bar graph for all cells, showing that at 40-45 min, EPSP amplitude was not significantly different from control ( $p > 0.05$ ). The graph in inset illustrates the variable effect of DHPG on average EPSPs in

individual cells in MPEP. **E.** Application of DHPG in the presence of MPEP induced a small and transient increase in firing probability of O/A interneurons. Black and striped horizontal bars represent application times for MPEP and DHPG respectively.

**Figure 2.7 Comparison of DHPG-induced LTP in different pharmacological conditions.**

**A.** Graph of pooled data for all interneurons showing DHPG-induced EPSP amplitude changes in the different pharmacological conditions. **B.** Bar graph for all cells comparing DHPG-induced potentiation at 40-45 min in the different pharmacological conditions. DHPG-induced LTP in control mice (mGluR1  $+/+$  or  $+/-$ ) and in knockout (mGluR1  $-/-$ ) mice was significantly different from control and in presence of LY367385 and MPEP ( $p < 0.05$ ). DHPG-induced LTP reached an intermediate level in the presence of either LY367385 or MPEP which was not significantly different from any other conditions ( $p > 0.05$ ).

2.8 FIGURES

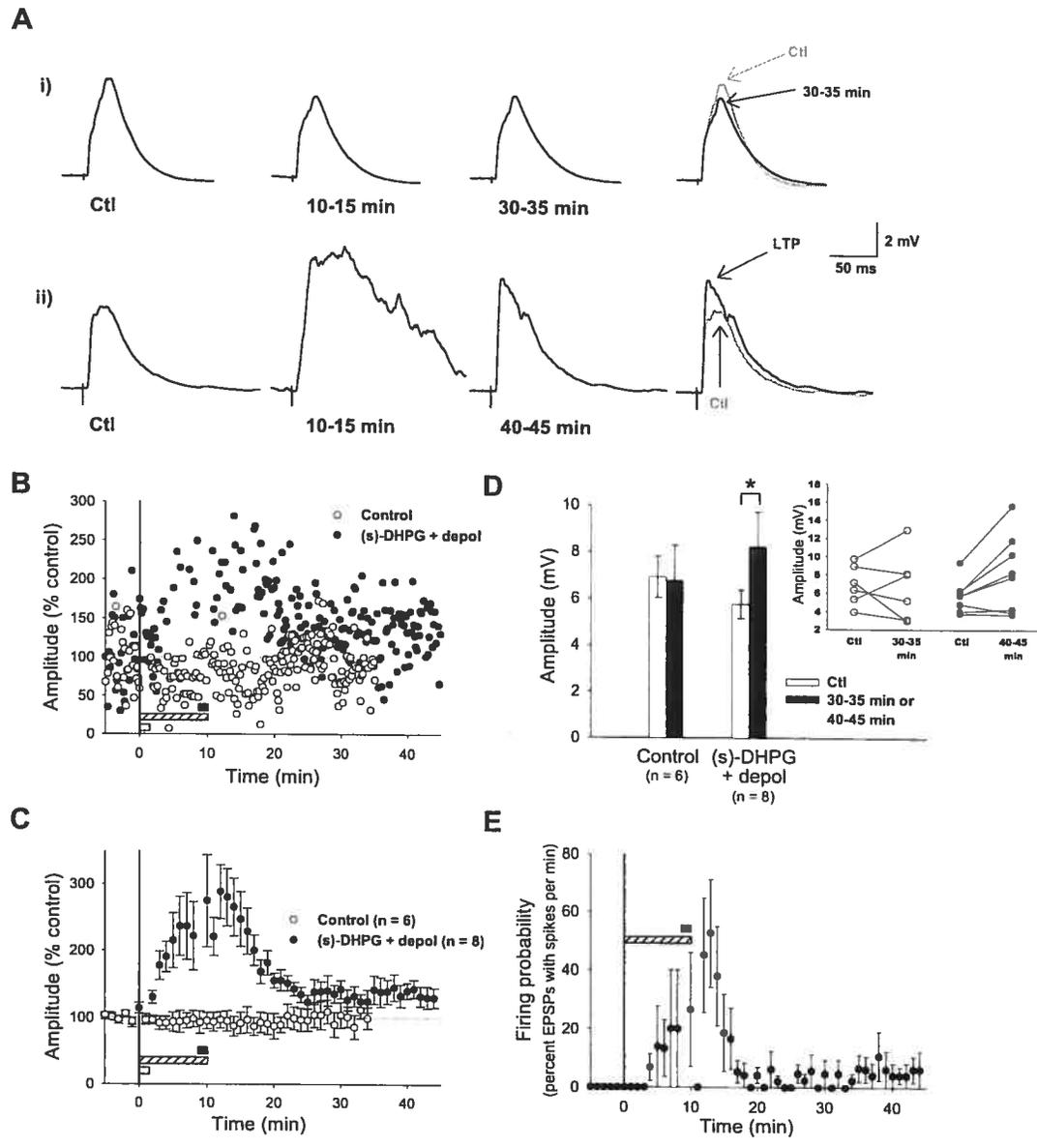


Figure 2.1

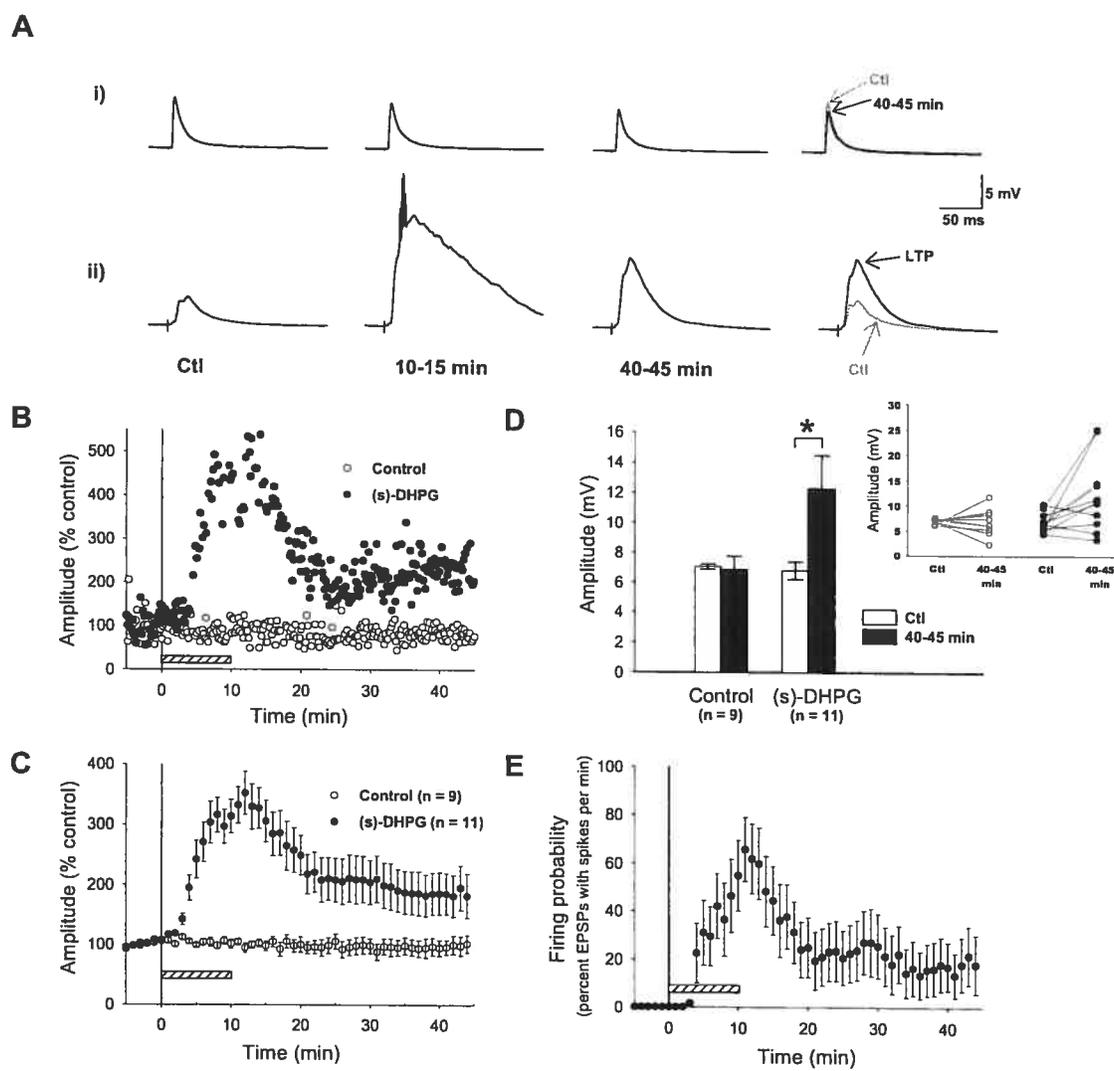


Figure 2.2

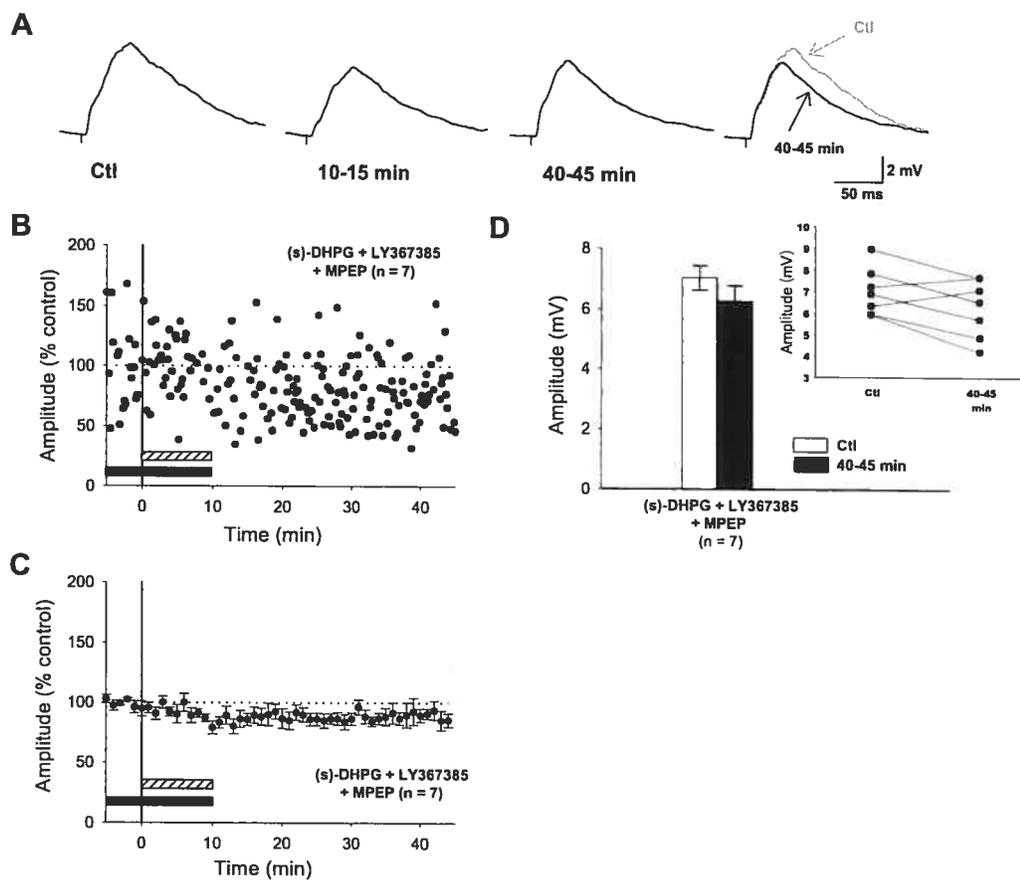


Figure 2.3





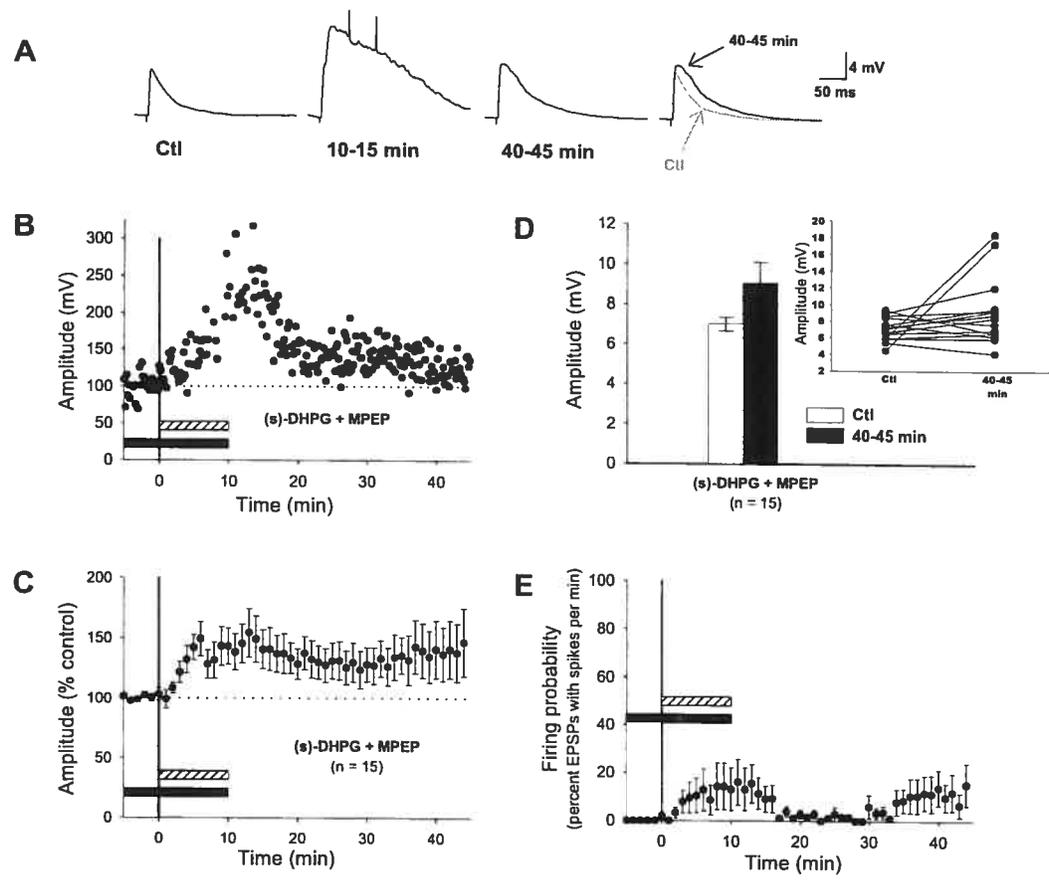


Figure 2.6

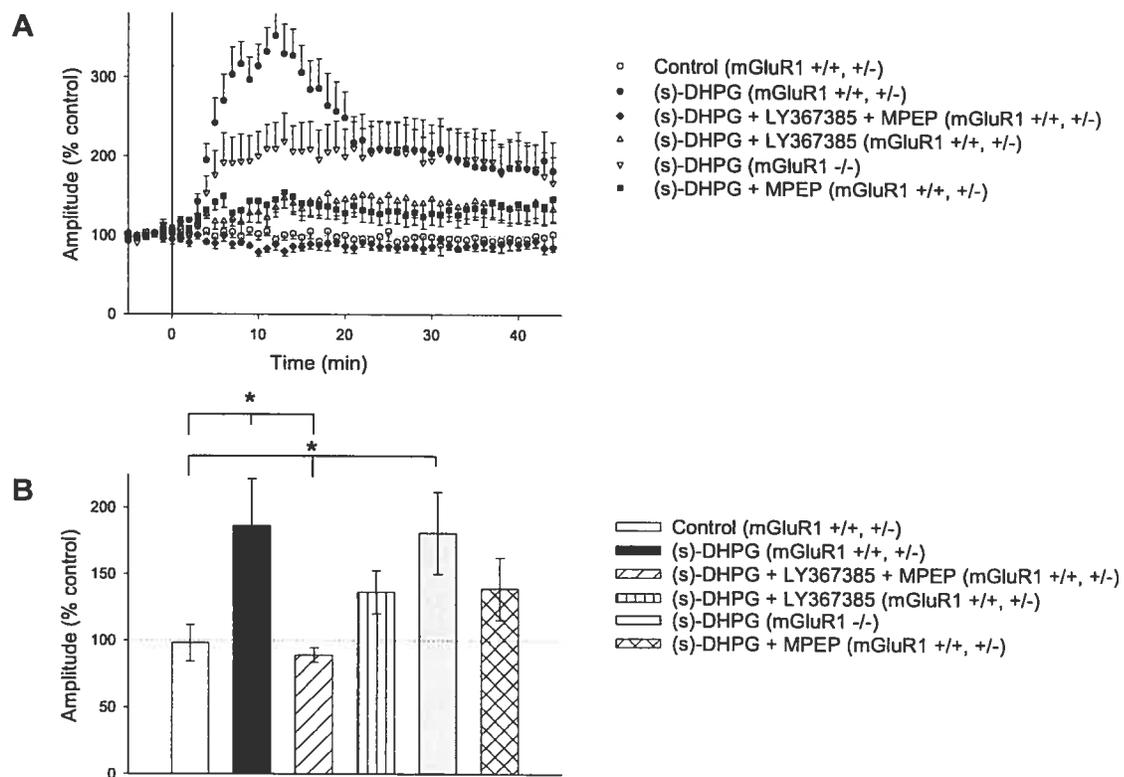


Figure 2.7

## **CHAPITRE 3**

### **3. DISCUSSION GÉNÉRALE**

### 3.1 RÉCAPITULATIF DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Nos travaux démontrent que l'activation directe des mGluRs de groupe I par le DHPG est suffisante pour induire une PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A de la région CA1 de l'hippocampe. De plus, nos résultats suggèrent que l'activation directe des mGluR5, sans activation des mGluR1, est suffisante pour l'induction de cette PLT. Deux approches expérimentales sous-tendent cette affirmation. Tout d'abord, l'induction de la PLT n'est pas bloquée lorsque le DHPG est appliqué en présence du LY367385, un antagoniste sélectif des mGluR1. De plus, les interneurons issus de souris transgéniques mGluR1 (-/-) expriment une PLT suite à l'application de DHPG même s'ils n'expriment plus de mGluR1. Enfin, la PLT semble être bloquée lorsque le DHPG est appliqué en présence de MPEP, un antagoniste des mGluR5, suggérant ainsi que l'activation de ces récepteurs est nécessaire pour l'induction de la PLT par le DHPG. L'activation des mGluR1 pourrait cependant être nécessaire pour l'induction d'une potentialisation maximale de la transmission synaptique chez les souris non mutées mGluR1 (+/+, +/-). En effet, chez les souris non mutées, la PLT induite par l'application du DHPG en présence de LY367385 est de plus faible amplitude que la PLT induite par l'application du DHPG seulement. Toutefois, l'application de DHPG induit une PLT maximale aux synapses excitatrices des souris mutées mGluR1 (-/-), ce qui suggère une augmentation fonctionnelle compensatoire des mGluR5 chez les souris transgéniques mGluR1 (-/-).

### 3.2 PLASTICITÉ DIRECTE ET PASSIVE DES SYNAPSES EXCITATRICES SUR LES INTERNEURONES

La plasticité a majoritairement été étudiée aux synapses excitatrices des cellules principales de l'hippocampe. Cependant, au cours des deux dernières décennies, plusieurs études se sont intéressées à la plasticité du réseau inhibiteur de l'hippocampe. Les premières études effectuées suggéraient déjà que l'induction d'une plasticité à long terme était possible aux synapses excitatrices des interneurons de l'hippocampe (Buzsáki et Eidelberg 1982; Taube et Schwartzkroin 1987; Ouardouz et Lacaille 1995; Cowan *et al.* 1998). L'organisation des réseaux excitateur et inhibiteur de l'hippocampe empêchait toutefois de confirmer avec certitude qu'une plasticité à long terme pouvait être exprimée directement aux synapses excitatrices des interneurons. En effet, la stimulation des afférences de plusieurs

interneurones entraîne non seulement une activation proactive des interneurones par les synapses formées entre les afférences et les interneurones, mais également une activation rétroactive par l'établissement de synapses formées entre les collatérales des cellules pyramidales et les interneurones. Par conséquent, la tétanisation ou la stimulation en bouffée thêta des afférences peut entraîner une plasticité indirecte aux synapses excitatrices des interneurones par la propagation passive de la plasticité qui est induite aux synapses des cellules pyramidales (Maccaferri et McBain 1995,1996). Il a en effet été démontré que l'induction d'une dépression à long terme (DLT) des cellules pyramidales du CA1 par la stimulation à basse fréquence des collatérales de Schaffer entraînait une diminution de l'amplitude des PPSE enregistrés dans les interneurones O/A (Maccaferri et McBain 1995). Cette plasticité des interneurones ne résultait toutefois pas d'une diminution de l'efficacité de la transmission monosynaptique aux synapses excitatrices proactives des interneurones. Elle était plutôt engendrée par la propagation passive de la DLT induite aux synapses des cellules pyramidales qui réduisait de façon indirecte l'efficacité de transmission synaptique des collatérales des cellules pyramidales du CA1 (Maccaferri et McBain 1995). L'utilisation de protocoles pairant une stimulation des afférences à une dépolarisation postsynaptique a également permis de démontrer que les interneurones O/A pouvaient recevoir une PLT indirecte par la propagation passive de la potentialisation des synapses des cellules pyramidales via leurs collatérales (Maccaferri et McBain 1996). Toutefois, l'utilisation de techniques comme les enregistrements de paire de cellules connectées ou de stimulation minimale a permis de mettre en évidence l'existence d'une plasticité s'exprimant directement aux synapses excitatrices des interneurones (Alle *et al.* 2001; Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003; Lamsa *et al.* 2005). Ces techniques éliminent les problèmes relatifs à la stimulation rétrograde des interneurones par les collatérales des cellules pyramidales puisqu'elles permettent la stimulation sélective d'une ou quelques afférences qui contactent directement les interneurones.

Les résultats de la présente étude ont été obtenus à partir d'une induction pharmacologique de la PLT. Durant les expériences réalisées, l'agoniste a été appliqué de façon diffuse dans la chambre d'enregistrement et non localement aux dendrites des interneurones enregistrés. Il paraît donc impossible de statuer que l'induction pharmacologique de la PLT s'effectue directement aux synapses excitatrices des interneurones et n'implique pas une composante issue de la propagation passive d'une PLT induite aux synapses des cellules pyramidales.

Cette possibilité est toutefois très improbable puisque les résultats d'études précédentes démontrent que l'application *in vitro* d'un agoniste des mGluRs de groupe I induit une dépression à long terme de la transmission aux synapses excitatrices des cellules pyramidales du CA1 (Manzoni & Bockaert, 1995; Fitzjohn *et al.* 1999, 2001; Huber *et al.* 2001; Snyder *et al.* 2001; Watabe *et al.* 2002; Zho *et al.* 2002; Rouach & Nicoll 2003; Tan *et al.* 2003).

### **3.3 LES DIFFÉRENCES ENTRE LA PLT INDUITE PAR LE DHPG ET PAR STIMULATION EN BOUFFÉE THÊTA**

La PLT induite par l'activation pharmacologique des mGluRs de groupe I est différente de la PLT induite par la stimulation des afférences en bouffée thêta (SBT) couplée à une dépolarisation postsynaptique. Les études précédentes ont démontré que la PLT induite par SBT couplée à une dépolarisation postsynaptique des interneurons O/A était dépendante de l'activation des mGluR1 (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003). La présente étude démontre que l'induction pharmacologique de la PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A n'est pas dépendante des mGluR1, mais requiert l'activation directe des mGluR5. Cette différence dans la contribution relative des récepteurs dans la PLT induite par SBT et de façon pharmacologique suggère que l'implication des mGluR1 et mGluR5 est dépendante du mode d'induction de la PLT. Ce phénomène pourrait s'expliquer par les différences qui existent dans la localisation des deux récepteurs dans des domaines membranaires distincts de la spécialisation postsynaptique.

#### ***3.3.1 Les mGluR1 et mGluR5 présentent des distributions membranaires distinctes***

Il a été démontré que contrairement aux mGluRs de groupe II et III qui sont principalement présynaptiques, les mGluRs de groupe I sont postsynaptiques (Baude *et al.* 1993; Luján *et al.* 1996,1997; Petralia *et al.* 1997; Shigemoto *et al.* 1997). Toutefois, les patrons de distribution des récepteurs mGluR1 et mGluR5 à la membrane postsynaptique sont différents. Il a été démontré que les mGluR1/5 sont préférentiellement localisés en périphérie de la spécialisation membranaire postsynaptique (Luján *et al.* 1996). Cependant, il semble que les mGluR1 soient majoritairement pérисynaptiques alors que les mGluR5 présentent plutôt une distribution extrasynaptique (Luján *et al.* 1997). En effet, Luján et ses collègues (1997) ont démontré qu'environ 50 % des mGluR1a des cellules de Purkinje

étaient localisés dans les premiers 60 nm de la frontière synaptique, alors que seulement 25 % des mGluR5 des cellules pyramidales du CA1 étaient localisés dans cette région (Luján *et al.* 1997). Par contre, 50 % des mGluR5 des cellules pyramidales du CA1 étaient localisés entre 60 et 240 nm de la périphérie de la synapse (Luján *et al.* 1997). De plus, environ 50 % des épines dendritiques des cellules pyramidales du CA1 marquées positivement pour les mGluR5 ne présentaient pas de mGluR5 pérисynaptiques (Luján *et al.* 1997), suggérant ainsi fortement que les mGluR5 adoptent une localisation préférentiellement extrasynaptique.

### ***3.3.2 L'impact de la distribution membranaire des mGluR1/5 sur l'induction de la PLT***

Étant donné la localisation pérисynaptique et extrasynaptique des mGluRs de groupe I, il est peu probable qu'une activité synaptique de faible intensité active les mGluR1 ou mGluR5 puisque la quantité de glutamate libéré sera largement récupérée par les transporteurs au glutamate. Par conséquent, le glutamate diffusera peu à l'extérieur de la synapse et ne sera pas disponible pour se lier aux mGluR1/5. Il a effectivement été démontré que les transporteurs au glutamate limitaient l'activation des mGluRs de groupe I dans les cellules de Purkinje et que l'inhibition pharmacologique des transporteurs augmentait la contribution des mGluRs de groupe I (Otis *et al.* 2004; Wadiche et Jahr 2005). De plus, l'administration de courts trains de stimulation augmentait l'amplitude des courants générés par l'activation des mGluRs de groupe I même en l'absence de bloqueurs des transporteurs au glutamate (Otis *et al.* 2004). Ceci suggère qu'une activité synaptique plus soutenue sature les transporteurs au glutamate et facilite l'activation des mGluRs de groupe I pérисynaptiques et extrasynaptiques (Otis *et al.* 2004). Il est donc plausible de concevoir que la SBT puisse entraîner une libération suffisante de glutamate pour activer préférentiellement les mGluR1 présynaptiques, mais insuffisante pour activer les mGluR5 qui sont trop éloignés de la spécialisation membranaire postsynaptique. Ainsi, la SBT couplée à une dépolarisation postsynaptique pourrait induire une PLT dépendante de l'activation des mGluR1. L'application diffuse d'un agoniste permettrait quant à elle l'activation additionnelle des récepteurs extrasynaptiques qui ne sont généralement pas activés par la transmission synaptique normale. Ainsi, l'application de DHPG pourrait recruter les récepteurs extrasynaptiques et ainsi induire une PLT dépendante de l'activation des mGluR5. Il a également été démontré que des différences régionales dans la densité des transporteurs au glutamate pouvaient réguler l'induction de la DLT dépendante des

mGluR1 dans les cellules de Purkinje (Wadiche et Jahr 2005). Il est donc possible que les deux types de PLT (dépendante des mGluR1 ou des mGluR5) s'effectuent sur des synapses distinctes et présentant des différences dans la densité de transporteurs au glutamate exprimés. L'induction de la DLT aux synapses des cellules Purkinje du cervelet nécessite l'activation des mGluR1 (Ito 2002). Il a été démontré que l'induction de la DLT aux synapses des cellules de Purkinje était régulée par la densité de transporteurs au glutamate exprimés : les synapses présentant une forte densité de transporteurs au glutamate n'exprimaient pas de DLT suite à la tétanisation de leurs afférences, alors que les synapses possédant une faible densité de transporteurs au glutamate exprimaient une DLT (Wadiche et Jahr 2005). Il est donc possible que certaines synapses excitatrices des interneurons possèdent des densités différentes de transporteurs au glutamate et que la PLT dépendante des mGluR1 ou des mGluR5 soit régulée différemment à ces synapses. Une activité synaptique soutenue aux synapses exprimant peu de transporteurs au glutamate pourrait entraîner l'activation des mGluR1 pérисynaptiques et des mGluR5 extrasynaptiques. Cependant, la probabilité d'activation des mGluR5 extrasynaptiques par une activité synaptique de même intensité serait inférieure aux synapses exprimant une forte densité de transporteurs au glutamate.

### **3.4 L'ACTIVATION DES mGluRs PÉRISYNAPTIQUES ET EXTRASYNAPTIQUES POURRAIT IMPLIQUER LES ASTROCYTES**

La PLT dépendante des mGluR5 pourrait également impliquer les astrocytes. En effet, les astrocytes peuvent constituer une source importante de glutamate extracellulaire (Fellin *et al.* 2004) et ainsi moduler l'activation des récepteurs extrasynaptiques. Il a en effet été démontré qu'une stimulation à haute fréquence des collatérales de Schaffer pouvait entraîner des oscillations calciques intracellulaires dans les astrocytes (Fellin *et al.* 2004). Ces oscillations calciques provoquent la libération de glutamate qui active préférentiellement les récepteurs NMDA extrasynaptiques des cellules pyramidales du CA1 (Fellin *et al.* 2004). Il a également été démontré que la libération calcique des stocks intracellulaires des astrocytes par l'IP<sub>3</sub>, entraînait une augmentation de la fréquence des courants générés par l'activation des récepteurs AMPA dans les cellules pyramidales du CA1 (Fiacco et McCarthy 2004). Cette augmentation de la fréquence des courants AMPA était dépendante de l'activation des mGluR1/5 des cellules pyramidales, ce qui suggère que

la relâche de glutamate par les astrocytes peut également activer les mGluR1/5 pérисynaptiques et extrasynaptiques (Fiacco et McCarthy 2004). Les oscillations calciques et la libération de glutamate par les astrocytes semblent être causées par l'activation des mGluRs de groupe I puisque ces effets sont reproduits par l'application de DHPG (Fellin *et al.* 2004). Toutefois, puisqu'en général les astrocytes n'expriment pas de mGluR1, mais expriment les mGluR5 (Miller *et al.* 1995; Balázs *et al.* 1997; Condorelli *et al.* 1997; Nakahara *et al.* 1997; Peavy & Conn 1998), il est probable que l'action du DHPG soit causée par l'activation des mGluR5. Puisque les mGluR5 constituent les seuls mGluRs couplés à la PLC dans les astrocytes (Miller *et al.* 1995; Balázs *et al.* 1997; Condorelli *et al.* 1997), il est probable que la genèse des oscillations calciques dans les astrocytes par la production d'IP<sub>3</sub> soit dépendante de l'activation des mGluR5. La contribution des astrocytes dans l'induction et l'expression de la PLT des interneurones pourrait également impliquer la recapture du glutamate extracellulaire. Les transporteurs au glutamate exprimés par les astrocytes sont responsables de la majorité de la recapture du glutamate extracellulaire (Bergles *et al.* 1999). En ce sens, il a été démontré que les transporteurs du glutamate des astrocytes, mais non des neurones, régulaient l'activation des mGluR1 dans les interneurones O-LM de la région CA1 de l'hippocampe (Huang *et al.* 2004). En dépit du fait qu'aucune étude n'ait jusqu'à ce jour démontré l'existence de conditions physiologiques qui modulent l'efficacité de la recapture du glutamate, il est intéressant de suggérer que la PLT aux synapses excitatrices des interneurones puisse nécessiter la modulation de la cinétique ou de la densité de transporteurs au glutamate exprimés (Wadiche et Jahr 2005), et en particulier des transporteurs exprimés par les astrocytes.

### **3.5 L'ACTIVITÉ DES mGluRs DE GROUPE I EST MODULÉE PAR DES INTERACTIONS FONCTIONNELLES ENTRE LES RÉCEPTEURS**

#### ***3.5.1 Les interactions fonctionnelles entre les mGluR1 et mGluR5***

Puisque le DHPG est également un agoniste des mGluR1, il est plausible que l'application de DHPG induise également une PLT dépendante de l'activation des mGluR1. Nos résultats ont toutefois démontré que l'application de DHPG en présence d'un antagoniste des mGluR5 n'induit pas de PLT significative. Ces résultats suggèrent que l'activation des mGluR1 par un protocole de SBT induit une PLT aux synapses excitatrices des interneurones O/A alors que l'activation de ces mêmes récepteurs par le DHPG serait

incapable d'induire une PLT de ces mêmes synapses. Ces résultats en apparence contradictoires pourraient s'expliquer par des différences de désensibilisation des deux récepteurs. Il est en effet possible que l'application de DHPG pendant 10 minutes désensibilise plus rapidement ou plus efficacement les mGluR1. Ceci pourrait expliquer l'incapacité d'une induction de la PLT dépendante des mGluR1 par une activation pharmacologique prolongée des mGluR1. En ce sens, il a été démontré qu'une brève application de L-glutamate ou de DHPG (moins de 10 min) était suffisante pour entraîner une internalisation rapide des récepteurs mGluR1a-GFP exprimés à la membrane de cellules HEK-293 transfectées (Doherty *et al.* 1999). Les mGluR5 sont également soumis à une désensibilisation rapide dépendante de la PKC lorsqu'ils sont exprimés dans des oocytes de *Xenopus* (Gereau et Heinmann 1998). Toutefois, l'activation des récepteurs NMDA conjointement à l'activation des mGluR5 entraîne une diminution de la désensibilisation des mGluR5 par le recrutement de la protéine phosphatase 2B dépendante du calcium/calciéurine (PP2B/CaN) qui déphosphorylent les sites de phosphorylation de la PKC sur les mGluR5 (Alagarsamy *et al.* 1999a,b,2005). L'activation des mGluR5 peut également accentuer la désensibilisation des mGluR1 de façon hétérologue par une voie dépendante de la PKC dans les neurones de type II du globus pallidus (Poisik *et al.* 2003). Il est donc probable que les mGluR1 soient soumis à une désensibilisation plus rapide que les mGluR5 lors d'une activité synaptique soutenue. De plus, il semble que l'activation des mGluR5 puisse inhiber de façon tonique la voie de signalisation qui lie les mGluR1 aux tyrosines kinases dans les interneurones cholinergiques du striatum (Bonsi *et al.* 2005). Ceci pourrait expliquer pourquoi la PLT dépendante des mGluR5 ne nécessite pas l'activation des mGluR1. En fait, l'activité synaptique soutenue nécessaire pour l'activation des mGluR5 engendrerait une désensibilisation plus importante des mGluR1. Une désensibilisation plus importante des mGluR1 combinée à une diminution de leur efficacité par l'activation des mGluR5 rendrait ainsi la contribution des mGluR1 non essentielle à l'induction de la PLT dépendante des mGluR5.

### ***3.5.2 Les interactions entre les mGluR5 et les récepteurs NMDA pourraient moduler la PLT***

Tel que précédemment mentionné, l'activation des récepteurs NMDA augmente l'efficacité des mGluR5 en réduisant leur désensibilisation (Alagarsamy *et al.* 1999a,b,2005). Toutefois, de façon réciproque, l'activation des mGluR5 potentialise la réponse des

récepteurs NMDA (Anwyl 1999), établissant ainsi une régulation rétrograde positive réciproque entre les deux récepteurs. Il a en effet été démontré que le recrutement de protéines tyrosines kinases par l'activation des mGluR5 pouvait potentialiser le courant généré par l'application de NMDA dans des cellules HEK293 transfectées (Collett et Collingridge 2004). Dans les cellules pyramidales de l'hippocampe, les mGluR5 peuvent également augmenter le courant généré par les récepteurs NMDA (Mannaioni *et al.* 2001), mais par une voie de signalisation qui semble dépendante de l'activation des protéines G, de la PKC et de la kinase Src (Benquet *et al.* 2002). L'activation des mGluR5 augmente également la réponse des récepteurs NMDA dans les neurones étoilés du striatum (Pisani *et al.* 2001), probablement en augmentant la phosphorylation de la sous-unité NR1 (Choe *et al.* 2006).

Cette régulation rétrograde positive réciproque entre les récepteurs NMDA et mGluR5 pourrait jouer un rôle important dans le contrôle et la modulation de la plasticité dépendante des récepteurs NMDA. En ce sens, il est intéressant de noter que la PLT induite aux synapses formées par les projections corticales sur les neurones du striatum est non seulement dépendante des récepteurs NMDA (Calabresi *et al.* 1992), mais requiert également l'activation des mGluR5. En effet, la suppression de l'activation des mGluR5 par des approches pharmacologique ou transgénique empêche l'induction de la PLT à ces synapses (Gubellini *et al.* 2003). Dans l'hippocampe, les études utilisant des souris transgéniques ont démontré que les souris mGluR5 (-/-) présentaient des déficits dans la PLT dépendante des récepteurs NMDA induite aux synapses des cellules principales du gyrus dentelé et de la région du CA1, alors que la PLT indépendante des récepteurs NMDA induite dans les cellules pyramidales de la région du CA3 était intacte (Lu *et al.* 1997). Une autre étude a démontré que le phénomène était inversé chez les souris mGluR1 (-/-). En effet, il a été démontré que chez les souris mGluR1 (-/-), la PLT dépendante des récepteurs NMDA n'était pas affectée alors que la PLT indépendante des NMDA était diminuée (Conquet *et al.* 1994). Les études effectuées sur les interneurones O/A de la région CA1 de l'hippocampe suggèrent également que ces interneurones expriment deux formes distinctes de PLT. Il a été observé qu'une stimulation à haute fréquence des afférences des interneurones O/A induit une PLT nécessitant l'activation des mGluRs et des récepteurs NMDA (Ouardouz et Lacaille 1995). Toutefois, une stimulation en bouffée thêta des afférences induit une PLT dépendante de l'activation des mGluR1 et indépendante des

récepteurs NMDA (Perez *et al.* 2001). Par conséquent, il est possible de présumer que l'activation à haute fréquence des afférences des interneurons O/A entraîne une libération suffisante de glutamate pour activer les récepteurs mGluR5 extrasynaptiques et ainsi engendrer une PLT qui repose sur la régulation rétrograde positive réciproque entre les récepteurs NMDA et mGluR5. Toutefois, une stimulation moins intense de ces mêmes afférences (e.g. SBT) active principalement les mGluRs pérисynaptiques et induit une PLT dépendante de l'activation des mGluR1, mais qui n'implique pas les récepteurs NMDA. Les mGluR1 et mGluR5 seraient donc respectivement impliqués dans la PLT indépendante des NMDA et dépendante des NMDA.

La coopérativité entre les récepteurs mGluR5 et NMDA pourrait également impliquer la modulation de l'activité des facteurs de transcription et la régulation de l'expression génique. Il a été démontré que l'activation des mGluRs de groupe I augmentait la phosphorylation de la protéine kinase ERK et subséquemment la phosphorylation des facteurs de transcription CREB et Elk-1 dans le striatum dorsal (Choe et Wang 2001a). Cette augmentation de la phosphorylation de ERK, CREB et Elk-1 par l'activation des mGluRs de groupe I serait probablement dépendante de l'activation de la CaMKII (Choe et Wang 2001b). Au moins une partie des effets des mGluRs de groupe I sur la régulation de l'expression génique est imputable à l'activation des mGluR5. Il a en effet été démontré que l'activation des mGluR5 augmentait la phosphorylation de Elk-1 et l'expression de gènes précoces (*immediate early gene*) dans les neurones GABAergiques du striatum (Mao et Wang 2003) et augmentait la phosphorylation de CREB induite par les récepteurs NMDA (Mao et Wang 2002). Il semble que l'effet des mGluR5 sur la phosphorylation des facteurs de transcription et l'expression génique soit partiellement dépendant de la co-activation des mGluR5 et des récepteurs NMDA (Mao et Wang 2002,2003; Yang *et al.* 2004). En effet, il a été démontré que la co-application de faibles doses de NMDA et de DHPG augmentait la phosphorylation de ERK, CREB, Elk-1 et augmentait l'expression de gènes précoces d'une façon dépendante des mGluR5 (Yang *et al.* 2004). Toutefois, l'application indépendante des mêmes doses de NMDA ou de DHPG n'engendrait aucun effet sur le niveau de phosphorylation de ces composés (Yang *et al.* 2004). Par conséquent, il est probable que la coopération entre les récepteurs mGluR5 et NMDA régule la transcription des gènes importants pour l'expression d'une PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A.

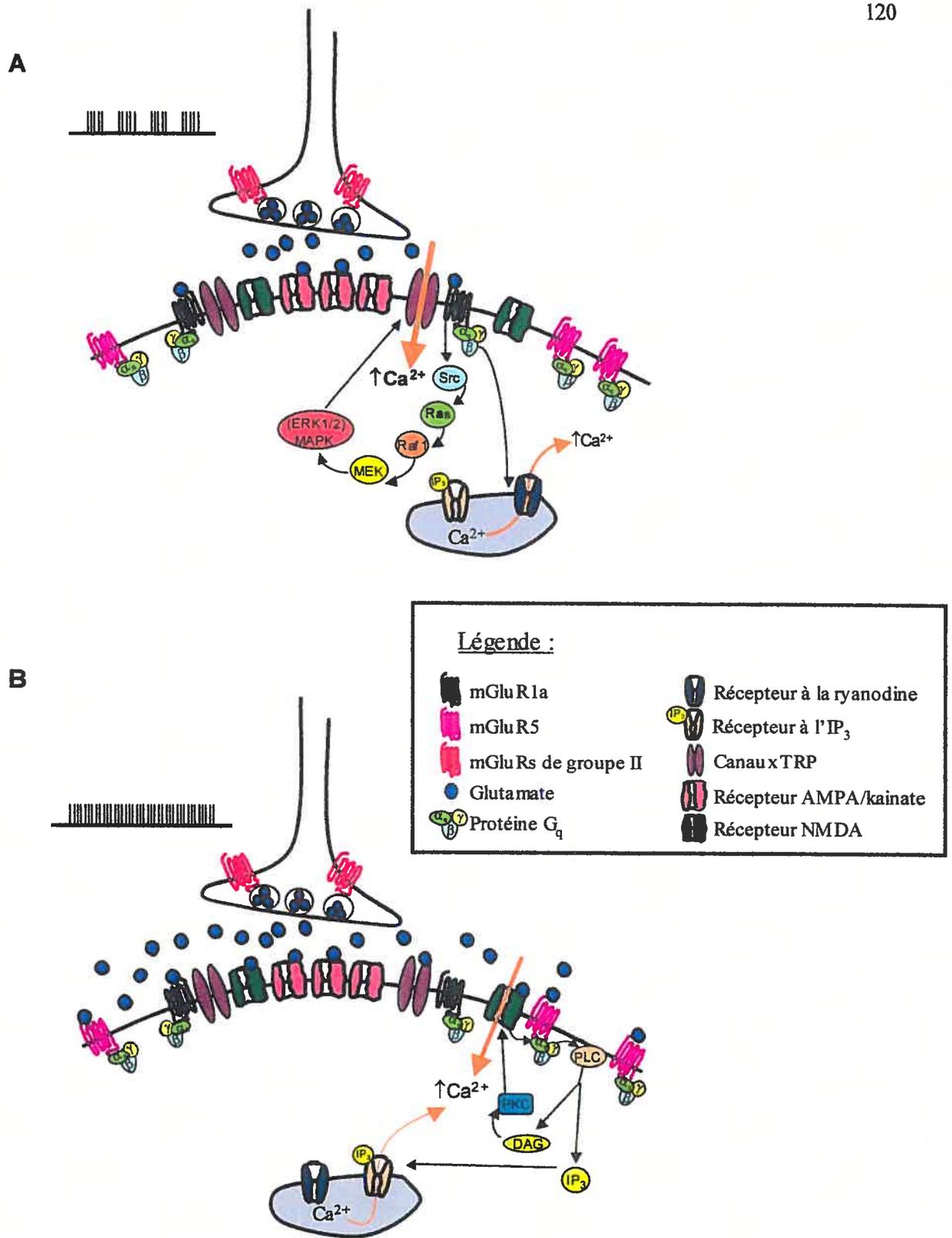
### 3.6 LA PLT DÉPENDANTE DES mGluR1 ET LA PLT DÉPENDANTE DES mGluR5 IMPLIQUERAIENT DES MÉCANISMES D'INDUCTION DIFFÉRENTS

Les résultats issus des études précédentes et de la présente étude semblent donc indiquer qu'il existe deux formes distinctes de PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A de la région CA1 de l'hippocampe. Une première forme de PLT dépendante de l'activation des mGluR1 et indépendante des récepteurs NMDA (Perez *et al.* 2001; Lapointe *et al.* 2003), ainsi qu'une seconde forme de PLT dépendante de l'activation des mGluR5 (la présente étude) et qui semble requérir l'activation des récepteurs NMDA (Ouardouz et Lacaille 1995). Les mGluR1 et mGluR5 sont tous deux couplés par l'entremise des protéines G de type Gq à l'activation de la phospholipase C et à la production subséquent de DAG et d'IP<sub>3</sub> (Pin & Duvoisin, 1995; Coutinho & Knöpfel, 2002). Puisque ces deux récepteurs partagent la même voie de signalisation, il a longtemps été considéré que la co-expression des deux récepteurs dans le même neurone engendrait une redondance fonctionnelle. Cependant, il est maintenant clair que la cascade de signalisation intracellulaire dépendante des protéines G de type Gq ne constitue pas l'unique voie de signalisation des mGluRs de groupe I (Heuss *et al.* 1999; Gee & Lacaille, 2004) et que les mGluR1 et mGluR5 peuvent desservir des fonctions physiologiques distinctes lorsqu'ils sont co-exprimés dans le même neurone (Mannaioni *et al.* 2001; Benquet *et al.* 2002; Valenti *et al.* 2002). Nous proposons donc que l'expression de deux formes distinctes de PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A résulte de l'existence de voies de signalisation distinctes pour les mGluR1 et mGluR5 qui sont co-exprimés dans ces interneurons.

Il a été démontré que les mGluR1 et mGluR5 contribuaient différemment à l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire dans les interneurons O/A de la région CA1 de l'hippocampe (Topolnik *et al.* soumis). L'activation des mGluR1 engendre un influx calcique rapide et transient de grande amplitude alors que l'activation des mGluR5 engendre un influx calcique lent de faible amplitude (Topolnik *et al.* soumis). L'influx calcique engendré par l'activation des mGluR1 provient principalement de deux sources : majoritairement de l'ouverture des canaux TRP (pour *transient receptor potential*) par une voie de signalisation Src/ERK et partiellement des stocks intracellulaires de calcium par une voie de signalisation indépendante de Src/ERK (Topolnik *et al.* soumis). À l'inverse,

l'influx calcique généré par l'activation des mGluR5 est indépendant de la voie de signalisation Src/ERK et ne provient pas des canaux TRP, mais principalement des stocks intracellulaires de calcium (Topolnik *et al.* soumis), vraisemblablement dépendant des récepteurs à la ryanodine. De plus, il a été démontré que l'activation des canaux TRP était nécessaire et suffisante pour l'induction de la PLT dépendante des mGluR1 (Topolnik *et al.* soumis). À l'opposé, la libération de calcium intracellulaire n'est pas essentielle et n'est pas suffisante pour l'induction de la PLT dépendante des mGluR1 (Topolnik *et al.* soumis).

Selon le modèle proposé (Fig. 3.1a), une activité synaptique modérée de type SBT engendre l'activation des mGluR1 pérисynaptiques et le recrutement de la voie de signalisation Src/ERK. L'activation de la voie Src/ERK entraîne l'ouverture des canaux TRP et un influx massif de calcium suffisant pour l'induction d'une PLT. Ce type de PLT requiert l'activation des mGluR1, n'implique pas les mGluR5 et est indépendante de l'activation des récepteurs NMDA. À l'opposé, une activité synaptique soutenue et intense (e.g. décharge à haute fréquence pendant 1 sec) entraîne l'activation des mGluR5 extrasynaptiques (Fig. 3.1b). Le recrutement des mGluR5 entraîne l'activation de la voie de signalisation protéine G-PLC-DAG-IP<sub>3</sub> et génère un influx calcique par la libération de calcium des stocks intracellulaires. Cette augmentation de la concentration calcique est en elle-même insuffisante pour l'induction de la PLT. Toutefois, l'activation des mGluR5 potentialise les réponses générées par les récepteurs NMDA, probablement par une voie dépendante de la PKC, et augmente la concentration intracellulaire de calcium en fournissant une deuxième source d'influx calcique. La contribution combinée des deux sources d'influx calcique (stocks intracellulaires et récepteurs NMDA) est suffisante pour permettre l'induction d'une PLT. Ce type de PLT requiert l'activation des mGluR5 et des récepteurs NMDA, mais est indépendante de l'activation des mGluR1.



**Figure 3.1**

**Représentation des mécanismes suggérés de la PLT dépendante des mGluR1 (A) et des mGluR5 (B).** L'activation des mGluR1 périssynaptiques par une activité synaptique modérée recrute la voie de signalisation Src/ERK et provoque une entrée massive de Ca<sup>2+</sup> par les canaux TRP qui est suffisante pour induire une PLT. L'influx calcique par la

libération des stocks intracellulaires est alors secondaire. L'activation des mGluR5 extrasynaptiques par une activité synaptique intense active la voie de signalisation protéine G-PLC-DAG-IP<sub>3</sub> et entraîne une relâche de Ca<sup>2+</sup> par les stocks intracellulaires qui est toutefois insuffisante pour induire la PLT. Cependant, l'activation des mGluR5 recrute la PKC, laquelle potentialise la réponse des récepteurs NMDA, augmentant ainsi l'influx calcique généré par ces récepteurs. L'action synergique entre les récepteurs NMDA et mGluR5 génère un influx calcique suffisant pour induire une PLT.

### 3.7 IMPLICATION FONCTIONNELLE DE LA PLT AUX SYNAPSES EXCITATRICES DES INTERNEURONES

Puisque la PLT dépendante des mGluR5 qui a été étudiée dans la présente étude a été induite de façon pharmacologique, il apparaît essentiel de considérer sa signification physiologique. En effet, l'application diffuse du DHPG suppose une activation étendue et soutenue des mGluRs de groupe I. De plus, puisqu'il s'agit d'un composé pharmacologique synthétique, il est peu probable qu'il soit capturé au même titre que le glutamate par les transporteurs au glutamate. Il est toutefois probable que l'application de DHPG simule une condition d'activité synaptique soutenue et intense qui pourrait permettre l'activation des mGluRs pérисynaptiques et extrasynaptiques. En ce sens, il est intéressant de noter que la stimulation à haute fréquence des afférences des interneurones O/A induit une PLT qui est dépendante de l'activation des mGluRs et des récepteurs NMDA (Ouardouz et Lacaille 1995). Il est également possible que la PLT induite par le DHPG reflète des modifications qui surviennent lors de conditions pathologiques qui dérèglent l'équilibre entre le niveau d'excitation et d'inhibition dans l'hippocampe. En ce sens, des études ont démontré que l'activité épileptique provoquée par l'utilisation de convulsants engendrait l'activation des mGluR1/5 dans les cellules pyramidales du CA3 ainsi que dans les interneurones O/A du CA1 (Lee *et al.* 2002; Sanon *et al.* 2005). Il est intéressant de noter que l'expression de mGluR5 par les astrocytes est augmentée dans les modèles de décharges épileptiques générés par des injections *in vivo* de kainate (Ulas *et al.* 2000). Par conséquent, si les astrocytes sont réellement impliqués dans l'induction de la PLT des interneurones, il est probable qu'une augmentation de l'expression de mGluR5 dans des conditions épileptiques favorise l'induction d'une PLT aux synapses excitatrices des interneurones. La PLT dépendante de mGluR5 exprimée par les interneurones O/A pourrait donc représenter une récupération compensatoire de l'inhibition dans des conditions pathologiques d'hyperexcitabilité. Cette PLT pourrait contribuer à diminuer l'excitabilité du réseau

excitateur de l'hippocampe. Lapointe et ses collègues (2003) ont en effet démontré que l'induction d'une PLT aux synapses excitatrices des interneurons O/A peut réguler l'excitabilité de l'hippocampe en augmentant de façon durable l'inhibition des cellules pyramidales du CA1. La PLT des interneurons de l'hippocampe serait donc essentielle au maintien d'un équilibre fonctionnel entre le niveau d'excitation et d'inhibition de l'hippocampe. En ce sens, il a d'ailleurs été démontré qu'une diminution de la transmission aux synapses excitatrices des interneurons pouvait augmenter les décharges de types épileptiques dans l'hippocampe (Traub *et al.* 2005).

### 3.8 PERSPECTIVES FUTURES

Plusieurs perspectives de recherche intéressantes peuvent être entreprises afin d'approfondir l'état de nos connaissances sur la contribution relative des mGluR1/5 dans l'induction et l'expression de la PLT aux synapses excitatrices des interneurons. Dans un premier temps, une série d'expériences devrait être entreprise afin de déterminer s'il est possible d'appuyer et de conforter le modèle qui est proposé. L'application de DHPG en présence d'AP-5 et de LY367385, des antagonistes respectifs des récepteurs NMDA et mGluR1, devrait permettre de déterminer si l'induction de la PLT dépendante des mGluR5 requiert également l'activation des récepteurs NMDA. De plus, il serait possible d'effectuer des expériences en utilisant des souris transgéniques qui n'expriment plus le mGluR5 (mGluR5 *-/-*) pour mieux caractériser l'implication de ces récepteurs dans l'induction de la PLT aux synapses excitatrices des interneurons. Il serait également intéressant d'effectuer des expériences en stimulation minimale afin de caractériser les changements qui surviennent au niveau des courants enregistrés. De plus, les résultats obtenus en stimulation minimale permettront de s'assurer que la PLT est bien induite directement aux synapses excitatrices des interneurons et de mieux caractériser les propriétés d'induction de la PLT. Des résultats préliminaires obtenus en stimulation minimale démontrent que l'application de DHPG induit une potentialisation à long terme de l'amplitude des courants. Il serait par exemple intéressant de déterminer si l'expression de la PLT est présynaptique ou postsynaptique. Puisque l'induction de la PLT des interneurons O/A par la téτανisation des afférences n'est pas uniquement dépendante des mGluRs, mais également de la libération de NO (Ouardouz et Lacaille 1995), il est probable que ce messager rétrograde soit essentiel à l'expression de la PLT dépendante des mGluR5. Finalement, afin de déterminer

si l'expression de la PLT dépend de changements dans l'efficacité ou la densité des transporteurs au glutamate, il serait intéressant de bloquer l'activation de ces transporteurs et de vérifier si l'induction de la PLT est modifiée dans ces conditions.

## **BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE**

- Abe K (2001). Modulation of hippocampal long-term potentiation by the amygdala : a synaptic mechanism linking emotion and memory. *Jpn J Pharmacol*, **86**, 18-22.
- Acsády L, Arabadzisz K & Freund TF (1996). Correlated morphological and neurochemical features identify different subsets of vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive interneurons in rat hippocampus. *Neuroscience*, **73**, 299-315.
- Aiba A, Chen C, Herrup K, Rosenmund C, Stevens CF & Tonegawa S (1994). Reduced hippocampal long-term potentiation and context-specific deficit in associative learning in mGluR1 mutant mice. *Cell*, **79**, 365-375.
- Alagarsamy S, Marino MJ, Rouse ST, Gereau IV RW, Heinemann SF & Conn PJ (1999a). Activation of NMDA receptors reverses desensitization of mGluR5 in native and recombinant systems. *Nat Neurosci*, **2**, 234-240.
- Alagarsamy S, Rouse ST, Gereau IV RW, Heinemann SF, Smith Y & Conn PJ (1999b). Activation of *N*-Methyl-D-Aspartate receptors reverses desensitization of metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in native and recombinant systems. *Ann N Y Acad Sci*, **868**, 526-530.
- Alagarsamy S, Saugstad J, Warren L, Mansuy IM, Gereau IV RW & Conn PJ (2005). NMDA-induced potentiation of mGluR5 is mediated by activation of protein phosphatase 2B/calceineurin. *Neuropharmacology*, **49**, 135-145.
- Alger BE & Teyler TJ (1976). Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3, and dentate regions of the rat hippocampal slice. *Brain Res*, **110**, 463-480.
- Alle H, Jonas P & Geiger JRP (2001). PTP and LTP at a hippocampal mossy fiber-interneuron synapse. *Proc Natl Acad Sci* **98**, 14708-14713.
- Amaral DG & Witter MP (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, **31**, 571-591.

- Amico C, Marchetti C, Nobile M & Usai C (1995). Pharmacological types of calcium channels and their modulation by baclofen in cerebellar granules. *J Neurosci*, **15**, 2839-2848.
- Andersen P, Bliss VP & Skrede KK (1971). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Expl Brain Res*, **12**, 222-238.
- Anwyl R (1999). Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* **29**, 83-120.
- Balázs R, Miller S, Romano C, de Vries A, Chun Y & Cotman CW (1997). Metabotropic glutamate receptor mGluR5 in astrocytes: pharmacological properties and agonist regulation. *J Neurochem*, **69**, 151-163.
- Balschun D, Manahan-Vaughan D, Wagner T, Behnisch T, Reymann KG & Wetzell W (1999). A specific role for group I mGluRs in hippocampal LTP and hippocampus-dependent spatial learning. *Learning Memory*, **6**, 138-152.
- Barr DS, Lambert NA, Hoyt KL, Moore SD & Wilson WA (1995). Induction and reversal of long-term potentiation by low- and high-intensity theta pattern stimulation. *J Neurosci*, **15**, 5402-5410.
- Bashir ZI, Alford S, Davies SN, Randall AD & Collingridge GL (1991). Long-term potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the hippocampus. *Nature*, **349**, 156-158.
- Bashir ZI, Bortolotto ZA, Davies CH, Berretta N, Irving AJ, Seal AJ, Henley JM, Jane DE, Watkins JC & Collingridge GL (1993). Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature*, **363**, 347-350.
- Baude A, Nusser Z, Roberts JDB, Mulvihill E, McIlhinney RAJ & Somogyi P (1993). The metabotropic glutamate receptor (mGluR1 $\alpha$ ) is concentrated at perisynaptic membrane of neuronal subpopulations as detected by immunogold reaction. *Neuron*, **11**, 771-787.

- Bennett MR (2000). The concept of long-term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*, **60**, 109-137.
- Benquet P, Gee CE & Gerber U (2002). Two distinct signaling pathways upregulate NMDA receptor responses via two distinct metabotropic glutamate receptors subtypes. *J Neurosci*, **22**, 9679-9686.
- Bergles DE, Diamond JS & Jahr CE (1999). Clearance of glutamate inside the synapse and beyond. *Curr Opin Neurobiol*, **9**, 293-298.
- Bergles DE, Doze VA, Madison DV & Smith SJ (1996). Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons. *J Neurosci*, **76**, 572-585.
- Berkeley JL & Levey AI (2003). Cell-specific extracellular signal-regulated kinase activation by multiple G protein-coupled receptor families in hippocampus. *Mol Pharmacol* **63**, 128-135.
- Berretta N, Berton F, Bianchi R, Brunelli M, Capogna M & Francesconi W (1991). Long-term Potentiation of NMDA Receptor-mediated EPSP in Guinea-pig Hippocampal Slices. *Eur J Neurosci*, **3**, 850-854.
- Bertram EH & Zhang DX (1999). Thalamic excitation of hippocampal CA1 neurons: a comparison with the effects of CA3 stimulation. *Neuroscience*, **92**, 15-26.
- Best N, Mitchell J & Wheal HV (1993). Changes in parvalbumin-immunoreactive neurons in CA1 area of hippocampus following a kainic acid injection. *Acta Neuropathol* **87**, 187-195.
- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J & Gassmann M (2004). Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev*, **84**, 835-867.

- Bhave G & Gereau R (2001). The metabotropic glutamate receptors dans *Cellular and molecular neurobiology*, 2ième édition, édité par Hammond C. London : Academic Press, 314-326.
- Billinton A, Ige AO, Bolam JP, White JH, Marshall FH & Emson PC (2001). Advances in the molecular understanding of GABA-B receptors. *Trends Neurosci*, **24**, 277-282.
- Blasco-Ibañez JM & Freund TF (1995). Synaptic input of horizontal interneurons in stratum oriens of the hippocampal CA1 subfield: structural basis of feed-back activation. *Eur J Neurosci*, **7**, 2170-2180.
- Bliss TVP & Collingridge CL (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-39.
- Bliss TVP & Lømo 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.
- Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, Wong T, Shenolikar S, Iyengar R & Landau EM (1998). Gating CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science*, **280**, 1940-1942.
- Bokor H, Csáki Á, Kocsis K & Kiss J (2002). Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. *Eur J Neurosci*, **16**, 1227-1239.
- Bonsi P, Cuomo D, De Persis C, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P & Pisani A (2005). Modulatory action of metabotropic glutamate receptor (mGluR) 5 on mGluR1 function in striatal cholinergic interneurons. *Neuropharmacology*, **49**, 104-113.
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C & Jaffard R (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, **400**, 671–675.

- Bordi F (1996). Reduced long-term potentiation in the dentate gyrus of mGlu<sub>1</sub> receptor mutant mice in vivo. *Eur J Pharmacol*, **301**, 15-16.
- Bordi F, Reggiani A & Conquet F (1997). Regulation of synaptic plasticity by mGluR<sub>1</sub> studied in vivo in mGluR<sub>1</sub> mutant mice. *Brain Res*, **761**, 121-126.
- Bortolotto ZA, Bashir ZI, Davies CH & Collingridge GL (1994). A molecular switch activated by metabotropic glutamate receptors regulates induction of long-term potentiation. *Nature*, **368**, 740-743.
- Bortolotto ZA, & Collingridge GL (1993). Characterisation of LTP induced by the activation of glutamate metabotropic receptors in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology*, **32**, 1-9.
- Bortolotto ZA, & Collingridge GL (1998). Involvement of calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the setting of a molecular switch involved in hippocampal LTP. *Neuropharmacology*, **37**, 535-544.
- Bortolotto ZA, & Collingridge GL (2000). A role for protein kinase C in a form of metaplasticity that regulates the induction of long-term potentiation at CA1 synapses of the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, **12**, 4055-4062.
- Bortolotto ZA, Fitzjohn SM & Collingridge GL (1999). Roles of metabotropic glutamate receptors in LTP and LTD in the hippocampus. *Curr Opin Neurobiol*, **9**, 299-304.
- Brackmann M, Zhao C, Kuhl D, Manahan-Vaughan D & Braunewell K-H (2004). mGluRs regulate the expression of neuronal calcium sensor proteins NCS-1 and VILIP-1 and the immediate early gene arg3.1/arc in the hippocampus in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* **322**, 1073-1079.
- Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K & Buzsáki G (1995). Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*, **15**, 47-60.

- Braunewell K-H, Brackmann M & Manahan-Vaughan D (2003). Group I mGlu receptors regulate the expression of the neuronal calcium sensor protein VILIP-1 in vitro and in vivo : implications for mGlu receptor-dependent hippocampal plasticity ? *Neuropharmacol* **44**, 707-715.
- Brown RE, Rabe H & Reymann KG (1994). (RS)- $\alpha$ -methyl-4-carboxyphenylglycine (MCPG) does not block theta burst-induced long-term potentiation in area CA1 of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*, **170**, 17-21.
- Buhl EH, Halasy K & Somogyi P (1994). Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature*, **368**, 823-828.
- Buzsáki G & Eidelberg E (1982). Direct afferent excitation and long-term potentiation of hippocampal interneurons. *J Neurophysiol*, **48**, 597-607.
- Caffé AR, van Leeuwen PW & Luiten PG (1987). Vasopressin cells in the medial amygdala of the rat project to the lateral septum and the ventral hippocampus. *J Comp Neurol*, **261**, 237-252.
- Cahill L, Kaier RJ, Faillon J, Alkire MT, Tang C, Deator D, Wu J & McGaugh JL (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 8016-8021.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB & Bernardi (1992). Long-term potentiation in the striatum is unmasked by removing the voltage-dependent magnesium block of NMDA receptor channels. *Eur J Neurosci* **4**, 929-935.
- Carre G & Harley C (1991). Population spikes facilitation in the dentate gyrus following glutamate to the lateral supramammillary nucleus. *Brain Res*, **568**, 307-310.

- Castellucci VF & Kandel ER (1974). A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **71**, 5004-5008.
- Castellucci VF & Kandel ER (1976). Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science*, **194**, 1176-1178.
- Castellucci VF, Pinsker H, Kupfermann I & Kandel ER (1970). Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, **167**, 1745-1748.
- Castellucci VF, Carew TJ & Kandel ER (1978). Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, **202**, 1306-1308.
- Castillo PE, Weisskopf MG & Nicoll RA (1994). The role of Ca<sup>2+</sup> channels in hippocampal mossy fiber synaptic transmission and long-term potentiation. *Neuron*, **12**, 261-269.
- Chapman CA & Lacaille JC (1999a). Intrinsic theta-frequency membrane potential oscillations in hippocampal CA1 interneurons of stratum lacunosum-moleculare. *J Neurophysiol*, **81**, 1296-1307.
- Chapman CA & Lacaille JC (1999b). Cholinergic induction of theta-frequency oscillations in hippocampal inhibitory interneurons and pacing of pyramidal cell firing. *J Neurosci*, **19**, 8637-8645.
- Chen L & Huang LY (1992). Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, **356**, 521-523.
- Chepkova AN, French P, De Wied D, Ontskul AH, Ramakers GMJ, Skrebetski VG, Gispen WH & Urban IJA (1995). Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). *Brain Res*, **701**, 255-266.

- Choe ES, Shin EH & Wang JQ (2006). Regulation of phosphorylation of NMDA receptor NR1 subunits in the rat neostriatum by group I metabotropic glutamate receptors in vivo. *Neurosci Lett*, **394**, 246-251.
- Choe ES & Wang JQ (2001a). Group I metabotropic glutamate receptor activation increases phosphorylation of cAMP response element-binding protein, extracellular signal-regulated kinases, and Elk-1 in rat dorsal striatum. *Mol Brain Res*, **94**, 75-84.
- Choe ES & Wang JQ (2001b). Group I metabotropic glutamate receptors control phosphorylation of CREB, Elk-1 and ERK via a CaMKII-dependent pathway in rat striatum. *Neurosci Lett* **313**, 129-132.
- Christie BR, Franks KM, Seamans JK, Saga K & Sejnowski TJ (2000). Synaptic plasticity in morphologically identified CA1 stratum radiatum interneurons and giant projection cells. *Hippocampus*, **10**, 673-683.
- Chrobak JJ & Buzsáki G (1998). Operational dynamics in the hippocampal-entorhinal axis. *Neurosci Biobehav Rev*, **22**, 303-310.
- Chuang S-C, Zhao W, Bauchwitz R, Yan Q, Bianchi Q & Wong RKS (2005). Prolonged epileptiform discharges induced by altered group I metabotropic glutamate receptor-mediated synaptic responses in hippocampal slices of a fragile X mouse model. *J Neurosci* **25**, 8048-8055.
- Cobb SR & Davies CH (2005). Cholinergic modulation of hippocampal cells and circuits. *J Physiol*, **562**, 81-88.
- Cole AE & Nicoll RA (1983). Acetylcholine mediates a slow synaptic potential in hippocampal pyramidal cells. *Science*, **221**, 1299-1301.
- Coleshill SG, Binnie CD, Morris RG, Alarcón G, van Emde Boas W, Velis DN, Simmons A, Polkey CE, van Veelen CW & van Rijen PC (2004). Material-specific recognition

- memory deficits elicited by unilateral hippocampal electrical stimulation. *J Neurosci*, **24**, 1612-1616.
- Collett VJ & Collingridge GL (2004). Interactions between NMDA receptors and mGlu<sub>5</sub> receptors expressed in HEK293 cells. *Br J Pharmacol*, **142**, 991-1001.
- 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.
- Condorelli DF, Dell'Albani P, Corsaro M, Giuffrida R, Caruso A, Salinaro AT, Spinella F, Nicoletti F, Albanese V & Giuffrida Stella AM (1997). Metabotropic glutamate receptor expression in cultured rat astrocytes and human gliomas. *Neurochem Res*, **22**, 1127-1133.
- Conn PJ & Pin JP (1997). Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **37**, 205-237.
- Conquet F, Bashir ZI, Davies CH, Daniel H, Ferraguti F, Bordi F, Franz-Bacon K, Reggiani A, Matarese V, Condé F, Collingridge GL & Crépel F (1994). Motor deficit and impairment of synaptic plasticity in mice lacking mGluR1. *Nature* **372**, 237-243.
- Cope DW, Maccaferri G, Maërton LF, Roberts JDB, Cobden PM & Somogyi P (2002). Cholecystinin-immunopositive basket and Schaffer collateral-associated interneurons target different domains of pyramidal cells in the CA1 area of the rat hippocampus. *Neuroscience*, **109**, 63-80.
- Corkin S (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia*, **6**, 255-265.
- Corkin S, Amaral DG, González RG, Johnson KA & Hyman BT (1997). HM's medial temporal lobe lesion : finding from magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, **17**, 3964-3979.

- Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchan-Perez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, Esclapez M & Bernard C (2001). Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci* **4**, 52-62.
- Cossart R, Esclapez M, Hirsch JC, Bernard C & Ben-Ari Y (1998). GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. *Nat Neurosci*, **1**, 470-478.
- Costa-Mattioli M, Gobert D, Harding H, Herdy B, Azzi M, Bruno M, Bidinosti M, Ben Mamou C, Marcinkiewicz E, Yoshida M, Imataka H, Cuello AC, Seidah N, Sossin W, Lacaille JC, Ron D, Nader K & Sonenberg N (2005). Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 $\alpha$  kinase GCN2. *Nature*, **436**, 1166-1170.
- Coutinho V & Knöpfel T (2002). Metabotropic glutamate receptors: Electrical and chemical signaling properties. *Neuroscientist* **8**, 551-561.
- Cowan AI, Stricker C, Reece LJ & Redman SJ (1998). Long-term plasticity at excitatory synapses on aspiny interneurons in area CA1 lacks synaptic specificity. *J Neurophysiol*, **79**, 13-20.
- Crane J & Milner B (2002). Do I know you? Face perception and memory in patients with selective amygdalo-hippocampectomy. *Neuropsychologia*, **40**, 530-538.
- Crane J & Milner B (2005). What went where? Impaired object-location learning in patients with right hippocampal lesions. *Hippocampus*, **15**, 216-231.
- Cull-Candy SG & Usowicz MM (1989). On the multiple-conductance single channels activated by excitatory amino acids in large cerebellar neurones of the rat. *J Physiol*, **415**, 555-582.

- Dahl D & Winson J (1986) Influence of neurons of the parafascicular region of neuronal transmission from perforant pathway through dentate gyrus. *Brain Res*, **377**, 391-396.
- Davies SN, Lester RA, Reymann KG & Collingridge GL (1989). Temporally distinct pre- and post-synaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature*, **338**, 500-503.
- Davies M, Walker DL & Lee T (1997). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Phil Trans Biol Sci*, **352**, 1675-1687.
- de Curtis M & Paré D (2004). The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*, **74**, 101-110.
- Deller T, Adelmann G, Nitsch R & Frotscher M (1996a). The alvear pathway of the rat hippocampus. *Cell Tissue Res*, **286**, 293-303.
- Deller T, Katona I, Cozzari C, Frotscher M & Freund TF (1999). Cholinergic innervation of mossy cells in the rat fascia dentata. *Hippocampus*, **9**, 314-320.
- Deller T, Martinez A, Nitsch R & Frotscher M (1996b). A novel entorhinal projection to the rat dentate gyrus: direct innervation of proximal dendrites and cell bodies of granule cells and GABAergic neurons. *J Neurosci*, **16**, 3322-3333.
- Deller T, Nitsch R & Frotscher M (1996c). Heterogeneity of the commissural projection to the rat dentate gyrus: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin tracing study. *Neuroscience*, **75**, 111-121.
- Desai MA, McBain CJ, Kauer JA & Conn PJ (1994). Metabotropic glutamate receptor-induced disinhibition is mediated by reduced transmission at excitatory synapses onto interneurons and inhibitory synapses onto pyramidal cells. *Neurosci Lett*, **181**, 78-82.

- Doherty AJ, Coutinho V, Collingridge GL & Henley JM (1999). Rapid internalization and surface expression of a functional, fluorescently tagged G-protein-coupled glutamate receptor. *Biochem J*, **341**, 415-422.
- Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva FH & Witter MP (1997). Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. *J Neurosci*, **17**, 5640-5650.
- Dolleman-Van der Weel MJ & Witter MP (2000). Nucleus reuniens thalami innervates  $\gamma$  aminobutyric acid positive cells in hippocampal field CA1 of the rat. *Neurosci Lett*, **278**, 145-148.
- Eldridge L, Knowlton BJ, Furmanski CS, Bookheimer SY & Engel SA (2000). Remembering episodes: A selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci*, **3**, 1149-1152.
- Fagni L, Chavis P, Ango F & Bockaert J (2000). Complex interactions between mGluRs, intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  stores and ion channels in neurons. *Trends Neurosci*, **23**, 80-88.
- Fellin T, Pascual O, Gobbo S, Pozzan T, Haydon PG, Coutinho V & Carmignoto G (2004). Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors. *Neuron* **43**, 729-743.
- Fiacco TA & McCarthy KD (2004). Intracellular astrocytes calcium waves *in situ* increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* **24**, 722-732.
- Fitzjohn SM, Bortolotto ZA, Palmer MJ, Doherty AJ, Ornstein PL, Schoepp DD, Kingston AE, Lodge D & Collingridge GL (1998). The potent mGlu receptor antagonist LY341495 identifies roles for both cloned and novel mGlu receptors in hippocampal synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, **37**, 1445-1458.

- Fitzjohn SM, Kingston AE, Lodge D & Collingridge GL (1999). DHPG-induced LTD in area CA1 of juvenile rat hippocampus; characterisation and sensitivity to novel mGlu receptor antagonists. *Neuropharmacol* **38**, 1577-1583
- Fitzjohn SM, Palmer MJ, May JER, Neeson A, Morris SAC & Collingridge GL (2001). A characterisation of long-term depression induced by metabotropic glutamate receptor activation in the rat hippocampus in vitro. *J Physiol* **537**, 421-430.
- Frerking M, Malenka RC & Nicoll RA (1998). Synaptic activation of kainate receptors on hippocampal interneurons. *Nat Neurosci*, **1**, 479-486.
- Freund TF (2003). Interneuron Diversity series: Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci*, **26**, 489-495.
- Freund TF & Antal M (1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, **336**, 170-173.
- Freund TF & Buzsáki G (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, **6**, 347-470.
- Frey U & Morris RGM (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, **385**, 533-536.
- Frisk V & Milner B (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, **28**, 349-359.
- Fritschy JM & Brunig I (2003). Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacol Ther*, **98**, 299-323.
- Gähwiler BH & Brown DA (1985). GABA<sub>B</sub>-receptor-activated K<sup>+</sup> current in voltage-clamped CA3 pyramidal cells in hippocampal cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*, **82**, 1558-1562.

- Ganter P, Szücs P, Paulsen O & Somogyi P (2004). Properties of horizontal axo-axonic cells in stratum oriens of the hippocampal CA1 area of rats in vitro. *Hippocampus*, **14**, 232-243.
- Gee C & Lacaille JC (2004). Group I metabotropic glutamate receptor actions in oriens/alveus interneurons of rat hippocampal CA1 region. *Brain Res* **1000**, 92-101.
- Gereau IV RW & Heinemann SF (1998). Role of protein kinase C phosphorylation in rapid desensitization of metabotropic glutamate receptor 5. *Neuron*, **20**, 143-151.
- Gomperts SN, Rao A, Craig AM, Malenka RC & Nicoll RA (1998). Postsynaptically silent synapses in single neuron cultures. *Neuron*, **21**, 1443-1451.
- Greengard P, Jen J, Nairn AC & Stevens CF (1991). Enhancement of the glutamate response by cAMP-dependent protein kinase in hippocampal neurons. *Science*, **253**, 1135-1138.
- Gribkoff VK & Lum-Ragan JT (1992). Evidence for nitric oxide synthase inhibitor-sensitive and insensitive hippocampal synaptic potentiation. *J Neurophysiol*, **68**, 639-642.
- Gubellini P, Saulle E, Centonze D, Costa C, Tropepi D, Bernardi G, Conquet F & Calabresi P (2003). Corticostriatal LTP requires combined mGluR1 and mGluR5 activation. *Neuropharmacol* **44**, 8-16.
- Gulyás AI, Acsády L & Freund TF (1999). Structural basis of the cholinergic and serotonergic modulation of GABAergic neurons in the hippocampus. *Neurochem Int*, **34**, 359-372.
- Gulyás AI, Görös TJ & Freund TF (1990). Innervation of different peptide-containing neurons in the hippocampus by GABAergic septal afferents. *Neuroscience*, **37**, 31-44.

- Gulyás AI, Hájos N, Katona I & Freund TF (2003). Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur J Neurosci*, **17**, 1861-1872.
- Gulyás AI, Tóth K, McBain CJ & Freund TF (1998). Stratum radiatum giant cells: a type of principal cell in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, **10**, 3813-3822.
- Gutiérrez R (2005). The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells. *Trends Neurosci*, **28**, 297-303.
- Hájos N & Mody I (1997). Synaptic communication among hippocampal interneurons: properties of spontaneous IPSCs in morphologically identified cells. *J Neurosci*, **17**, 8427-8442.
- Hájos N, Papp ECS, Acsády L, Levey AI & Freund TF (1998). Distinct interneuron types express M2 muscarinic receptor immunoreactivity on their dendrites or axon terminals in the hippocampus. *Neuroscience*, **82**, 355-376.
- Halasy K, Buhl EH, Lorinczi Z, Tamas G & Somogyi P (1996). Synaptic target selectivity and input of GABAergic basket and bistratified interneurons in the CA1 area of the rat hippocampus. *Hippocampus*, **6**, 306-329.
- Haley JE, Wilcox GL & Chapman PF (1992). The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*, **8**, 211-216.
- Hammond C (2001). The ionotropic glutamate receptors dans *Cellular and molecular neurobiology*, 2ième édition, édité par Hammond C. London : Academic Press, 251-273.
- Han ZS (1996). Morphological heterogeneity of non-pyramidal neurons in the CA1 region of the rat hippocampus. *Neurosci Res*, **25**, 51-65.

- Harris EW & Cotman CW (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett*, **70**, 132-137.
- Hasselmo ME (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm? Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, **15**, 936-949.
- Henson RNA (2003). Neuroimaging studies of priming. *Progress in neurobiology*, **70**, 53-81.
- Heuss C, Scanziani M, Gähwiler BH & Gerber U (1999). G-protein-independent signalling mediated by metabotropic glutamate receptors. *Nat Neurosci* **2**, 1070-1077.
- Hill DR (1985) GABAB receptor modulation of adenylate cyclase activity in rat brain slices. *Br J Pharmacol*, **84**, 249-257.
- Hille B (2001). Ion channels of excitable membrane, 3ième édition, Sunderland : Sinauer Associates Inc.
- Hsia AY, Salini PA, Castillo PE, Aiba A, Abeliovich A, Tonegawa S, Nicoll RA (1995). Evidence against a role for metabotropic glutamate receptor in mossy fiber LTP : the use of mutant mice and pharmacological antagonists. *Neuropharmacology*, **34**, 1567-1572.
- Hu GY, Hvalby O, Walaas SI, Albert KA, Skjeflo P, Andersen P & Greengard P (1987). Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long-term potentiation. *Neuron*, **15**, 427-434.
- Huang YY, Li XC & Kandel ER (1994). cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently mediated early phase and macromolecular synthesis-dependent late phase. *Cell*, **79**, 69-79.

- Huang YH, Sinha SR, Tanaka K, Rothstein JD & Bergles DE (2004). Astrocyte glutamate transporters regulate metabotropic glutamate receptor-mediated excitation of hippocampal interneurons. *J Neurosci* **24**, 4551-4559.
- Huber K, Roder JC & Bear MF (2001). Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* **86**, 321-325.
- Isaac JT, Nicoll RA & Malenka RC (1995). Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. *Neuron*, **15**, 427-434.
- Ito M (2002). The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat Rev Neurosci*, **3**, 896-902.
- Ito I & Sugiyama H (1991). Roles of glutamate receptors in long-term potentiation at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuroreport*, **2**, 333-336.
- Jinno S & Kosaka T (2002). Immunocytochemical characterization of hippocamposeptal projecting GABAergic nonprincipal neurons in the mouse brain: a retrograde labeling study. *Brain Res*, **945**, 219-231.
- Johnston D & Amaral DG (1998). Hippocampus dans *The synaptic organization of the brain*, 4ième édition, édité par Shepherd GM. New-York: Oxford University Press, 417-458.
- Johnston JW & Ascher P (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, **325**, 529-531.
- Jones KA, Borowsky B, Tamm JA, Craig DA, Durkin MM, Dai M, Yao, WJ, Johnson M, Gunwaldsen C, Huang LY, Tang C, Shen Q, Salon JA, Morse K, Laz T, Smith KE, Nagarathnam D, Noble SA, Branchek TA & Gerald C (1998). GABA<sub>B</sub> receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA<sub>B</sub>R1 and GABA<sub>B</sub>R2. *Nature*, **396**, 674-679.

- Jurgens CWD, Rau KE, Knudson CA, King JD, Carr PA, Porter JE & Doze VA (2005).  $\beta$ 1 adrenergic receptor-mediated enhancement of hippocampal CA3 network activity. *J Pharmacol Exp Ther*, **314**, 552-560.
- Kandel ER, Schwartz JH & Jessell TM (2000). *Principles of neural science*, 4ième edition. New-York: The McGraw-Hill Companies Inc., 1227-1246.
- Kandel ER & Tauc L (1964). Mechanism of prolonged heterosynaptic facilitation. *Nature*, **202**, 145.
- Katona L, Acsády L & Freund TF (1999). Postsynaptic targets of somatostatin-immunoreactive interneurons in the rat hippocampus. *Neuroscience*, **88**, 37-55.
- Katsuki H, Kaneko S, Tajima A & Satoh M (1991). Separate mechanisms of long-term potentiation in two input systems to CA3 pyramidal neurons of rat hippocampal slices as revealed by the whole-cell patch-clamp technique. *Neurosci Res*, **12**, 393-402.
- Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW & Hama K (1988). Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). *Exp Brain Res*, **72**, 363-370.
- Kaushall PI, Zetin M & Squire LR (1981). A psychosocial study of chronic, circumscribed amnesia. *J Nerv Ment Dis*, **169**, 383-389.
- Kelso SR, Nelson TE & Leonard JP (1992). Protein kinase C-mediated enhancement of NMDA currents by metabotropic glutamate receptors in *Xenopus* oocytes. *J Physiol*, **449**, 705-718.
- Khazipov R, Congar P & Ben-Ari Y (1995). Hippocampal CA1 lacunosum-moleculare interneurons: modulation of monosynaptic GABAergic IPSCs by presynaptic GABA<sub>B</sub> receptors. *J Neurophysiol*, **74**, 2126-2137.

- Kiss J, Csáki Á, Bokor H, Shanabrough M & Leranth (2000). The supramammillo-hippocampal and supramammillo-septal glutamatergic/aspartatergic projections in the rat: a combined [<sup>3</sup>H]d-aspartate autoradiographic and immunohistochemical study. *Neuroscience*, **97**, 657-669.
- Kleckner N & Dingledine R (1988). Requirements for glycine in activation of NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, **241**, 835-837.
- Knowlton BJ, Mangels JA & Squire LR (1996). A neostriatal habit learning system in human. *Science*, **273**, 1399-1402.
- Krug M, Lossner B & Ott T (1984). Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull*, **13**, 39-42.
- Kullmann DM (1994). Amplitude fluctuations of dual-component EPSCs in hippocampal pyramidal cells: implications for long-term potentiation. *Neuron*, **12**, 1111-1120.
- Kullmann DM (2001). Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity. *Neuron*, **32**, 561-564.
- Kuner R, Kohr G, Grunewald S, Eisenhardt G, Bach A & Kornau HC (1999). Role of heteromer formation in GABAB receptor function. *Science*, **283**, 74-77.
- Lacaille JC, Mueller AL, Kunkel DD & Schwartzkroin PA (1987). Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J Neurosci*, **7**, 1979-1993.
- Lacaille JC & Schwartzkroin PA (1988a). Stratum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region. I. Intracellular response characteristics, synaptic responses, and morphology. *J Neurosci*, **8**, 1400-1410.

- Lacaille JC & Schwartzkroin PA (1988b). Stratum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region. II. Intracellular and intradendritic recordings of local circuit synaptic interactions. *J Neurosci*, **8**, 1411-1424.
- Lacaille JC & Williams S (1990). Membrane properties of interneurons in stratum oriens-alveus of the CA1 region of rat hippocampus in vitro. *Neuroscience*, **36**, 349-359.
- Lamsa K, Heeroma JH & Kullmann DM (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat Neurosci* **8**, 916-924.
- Lancaster B, Hu H, Ramakers GMJ & Storm JF (2001). Interaction between synaptic excitation and slow afterhyperpolarization current in rat hippocampal pyramidal cells. *J Physiol*, **536**, 809-823.
- Langdon RB, Johnson JW & Barrionuevo G (1995). Posttetanic potentiation and presynaptically induced long-term potentiation at the mossy fiber synapse in rat hippocampus. *J Neurobiol*, **26**, 370-385.
- Lapointe V, Morin F, Ratté S, Croce A, Conquet F & Lacaille JC (2003). Synapse-specific mGluR1-dependent long-term potentiation in interneurons regulates mouse hippocampal inhibition. *J Physiol* **555**, 125-135.
- Larson J, Wong D & Lynch G (1986). Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*, **368**, 347-350.
- Ledoux JE (1995). Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol*, **46**, 209-264.
- Lee AC, Wong RKS, Chuang S-C, Shin H-S & Bianchi R (2002). Role of synaptic metabotropic glutamate receptors in epileptiform discharges in hippocampal slices. *J Neurophysiol* **88**, 1625-1633.

- Liao D, Hessler NA & Nalinow R (1995). Activation of postsynaptically silent synapses during paired-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*, **375**, 400-404.
- Liao D, Zhang X, O'Brien R, Ehlers MD & Huganir RL (1999). Regulation of morphological postsynaptic silent synapses in developing hippocampal neurons. *Nat Neurosci*, **2**, 37-43.
- Lidov HG, Grzanna R & Molliver ME (1980). The serotonin innervation of the cerebral cortex in the rat - an immunohistochemical analysis. *Neuroscience*, **5**, 207-227.
- Lien CC, Martina M, Schultz JH, Ehmke H & Jonas P (2002). Gating, modulation and subunit composition of voltage-gated K<sup>+</sup> channels in dendritic inhibitory interneurons of rat hippocampus. *J Physiol*, **538**, 405-419.
- Losonczy A, Zhang L, Shigemoto R, Somogyi P & Nusser Z (2002). Cell type dependence and variability in the short-term plasticity of EPSCs in identified mouse hippocampal interneurons. *J Physiol*, **542**, 193-210.
- Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinga PH & Lohman AHM (1989). Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev*, **70**, 453-511.
- López-Bendito G, Shigemoto R, Fairén A & Luján R (2002). Differential distribution of group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. *Cereb Cortex*, **12**, 625-638.
- Lorente de Nó R (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol*, **46**, 113-177.
- Loy R, Koziell DA, Lindsey JD & Moore RY (1980). Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, **189**, 699-710.

- Lu Y-M, Jia Z, Janus C, Henderson JT, Gerlai R, Wojtowicz JM & Roder JC (1997). Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. *J Neurosci* **17**, 5196-5205.
- Luján R, Nusser Z, Roberts JDB, Shigemoto R & Somogyi P (1996). Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* **8**, 1488-1500.
- Luján R, Roberts JDB, Shigemoto R, Ohishi H & Somogyi P (1997). Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1 $\alpha$ , mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *J Chem Neuroanat* **13**, 219-241.
- 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.
- Maccaferri G (2005). Stratum oriens horizontal interneurone diversity and hippocampal network dynamics. *J Physiol*, **562**, 73-80.
- Maccaferri G & Lacaille J-C (2003). Interneuron diversity series: Hippocampal interneuron classifications- making things as simple as possible, not simpler. *Trends Neurosci* **26**, 564-571.
- Maccaferri G & McBain CJ (1995). Passive propagation of LTD to stratum oriens-alveus inhibitory neurons modulates the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region. *Neuron* **15**, 137-145.
- Maccaferri G & McBain CJ (1996). Long-term potentiation in distinct subtypes of hippocampal nonpyramidal neurons. *J Neurosci* **16**, 5334-5343.
- Maccaferri G, Roberts JDB, Szucs P, Cottingham CA & Somogyi P (2000). Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAergic neurones in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*, **524**, 91-116.

- Maglóczy Z & Freund TF (2005). Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci* **28**, 334-340.
- Maguire EA & Frith CD (2003). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *J Neurosci*, **23**, 5302-5307.
- Makhinson M, Chotiner JK, Watson JB & O'Dell TJ (1999). Adenylyl cyclase activation modulates activity-dependent changes in synaptic strength and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II autophosphorylation. *J Neurosci*, **19**, 2500-2510.
- Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA & Waxham MN (1989a). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature*, **340**, 554-557.
- Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ & Nicoll RA (1989b). The impact of postsynaptic calcium on synaptic transmission-its role in long-term potentiation. *Trends Neurosci*, **12**, 444-450.
- Malenka RC & Nicoll RA (1999). Long-term potentiation - A decade of progress? *Science*, **285**, 1870-1874.
- Malinow R, Madison DV & Tsien RW (1988). Persistent protein kinase activity underlying long-term potentiation. *Nature*, **335**, 820-824.
- Malinow R, Schulman H & Tsien RW (1989). Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*, **245**, 862-866.
- Malinow R & Tsien RW (1990). Presynaptic enhancement shown by whole-cell recordings of long-term potentiation in hippocampal slices. *Nature*, **346**, 177-180.
- Manahan-Vaughan D (1997). Group 1 and 2 metabotropic glutamate receptors play differential roles in hippocampal long-term depression and long-term potentiation in freely moving rats. *J Neurosci*, **17**, 3303-3311.

- Manahan-Vaughan D & Reymann KG (1996). Metabotropic glutamate receptor subtype agonists facilitate long-term potentiation within a distinct time window in the dentate gyrus in vivo. *Neuroscience* **74**, 723-731.
- Manahan-Vaughan D, Reymann KG & Sánchez-Prietos (1999). Presynaptic group I metabotropic glutamate receptors may contribute to the expression of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region. *Neuroscience* **94**, 71-82.
- Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF & Conn PJ (2001). Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J Neurosci* **21**, 5925-5934.
- Manzoni O & Bockaert J (1995). Metabotropic glutamate receptors inhibiting excitatory synapses in the CA1 area of rat hippocampus. *Eur J Neurosci* **7**, 2518-2523.
- Mao L & Wang JQ (2002). Interactions between ionotropic and metabotropic glutamate receptors regulate cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured striatal neurons. *Neuroscience* **115**, 395-402.
- Mao L & Wang JQ (2003). Metabotropic glutamate receptor 5-regulated Elk-1 phosphorylation and immediate early gene expression in striatal neurons. *J Neurochem* **85**, 1006-1017.
- Martin SJ, Grimwood PD & Morris RGM (2000). Synaptic plasticity and memory : an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* **23**, 649-711.
- Martina M, Krasteniakov NV & Bergeron R (2003). D-Serine differently modulates NMDA receptor function in rat CA1 hippocampal pyramidal cells and interneurons. *J Physiol* **548**, 411-423.
- Martina M, Vida I & Jonas P (2000). Distal initiation and active propagation of action potentials in interneuron dendrites. *Science* **287**, 295-300.

- Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T & Wada K (1995). Functional comparison of D-serine and glycine in rodents: the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration. *J Neurochem* **65**, 454-458.
- Mayer ML, Westbrook GL & Guthrie PB (1984). Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* **309**, 261-263.
- McBain CJ & Fisahn A (2001). Interneurons unbound. *Nat Rev* **2**, 11-24.
- McBain CJ, Freund TF & Mody I (1999). Glutamatergic synapses onto hippocampal interneurons : precision timing without lasting plasticity. *Trends Neurosci* **22**, 228-235.
- McBain CJ & Maccaferri G (1997). Synaptic plasticity in hippocampal interneurons? A commentary. *Can J Physiol* **75**, 488-494.
- McGlade-McCulloh E, Yamamoto H, Tan SE, Brickey DA & Soderling TR (1993). Phosphorylation and regulation of glutamate receptors by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Nature*, **362**, 640-642.
- McMahon LL & Kauer JA (1997). Hippocampal interneurons are excited via serotonin-gated ion channels. *J Neurophysiol*, **78**, 2493-2502.
- McQuiston AR & Madison DV (1999). Nicotinic receptor activation excites distinct subtypes of interneurons in the rat hippocampus. *J Neurosci*, **19**, 2887-2896.
- Mennemeier M, Fennell E, Valenstein E & Heilman KM (1992). Contributions of the left intralaminar and medial thalamic nuclei to memory. Comparisons and report of a case. *Arch Neurol*, **49**, 1050-1058.

- Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH & Levey AI (1983). Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, **10**, 1185-1201.
- Miles R, Tóth K, Gulyás AI, Hájos N & Freund TF (1996). Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron*, **16**, 815-823.
- Miller B, Sarantis M, Traynelis SF & Attwell D (1992). Potentiation of NMDA receptor currents by arachidonic acid. *Nature*, **355**, 722-725.
- Miller S, Romano C & Cotman CW (1995). Growth factor upregulation of a phosphoinositide-coupled metabotropic glutamate receptor in cortical astrocytes. *J Neurosci*, **15**, 6103-6109.
- Milner B (1968). Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Neuropsychologia*, **6**, 191-209.
- Milner B, Squire LR & Kandel ER (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, **20**, 445-468.
- Milner B (2005). The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatr Clin N Am*, **28**, 599-611.
- Mintz IM & Bean BP (1993). GABA<sub>B</sub> receptor inhibition of P-type Ca<sup>2+</sup> channels in central neurons. *Neuron*, **10**, 889-898.
- Misgeld U, Sarvey JM & Klee MR (1979). Heterosynaptic postactivation potentiation in hippocampal CA3 neurons: long-term changes of the postsynaptic potentials. *Exp Brain Res*, **37**, 217-229.
- Miura M, Watanabe M, Offermanns S, Simon MI & Kano M (2002). Group I metabotropic glutamate receptor signaling via Gαq/Gα11 secures the induction of long-term potentiation in the hippocampal area CA1. *J Neurosci* **22**, 8379-8390.

- Monaghan DT & Cotman CW (1985). Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *J Neurosci*, **5**, 2909-2919.
- Mongeau R, Blier P & de Montigny C (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev*, **23**, 145-195
- Morales M & Bloom FE (1997). The 5-HT<sub>3</sub> receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. *J Neurosci*, **17**, 3157-3167.
- Morin F, Beaulieu C & Lacaille J-C (1998). Selective loss of GABA neurons in area CA1 of the rat hippocampus after intraventricular kainate. *Epilepsy Res* **32**, 363-369.
- Morris RGM, Schenk F, Tweedie F & Jarrard LE (1990). Ibotenate lesions of the hippocampus/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur J Neurosci*, **2**, 1016-1028.
- Moser E, Moser M-B & Andersen P (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci*, **13**, 3916-3925.
- Moser M-B, Moser E, Forrest E, Andersen P & Morris RGM (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **92**, 9697-9701.
- Mott D (2001). The metabotropic GABA<sub>B</sub> receptors dans *Cellular and molecular neurobiology*, 2ième édition, édité par Hammond C. London : Academic Press, 287-313.
- Nadel L & Bohbot V (2001). Consolidation of memory. *Hippocampus*, **11**, 56-60.
- Nadel L & Moscovitch M (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, **7**, 217-227.

- Nadel L, Samsonovich A, Ryan L & Moscovitch M (2000). Multiple trace theory of human memory: Computational, neuro imaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, **10**, 352–368.
- Naie K & Manahan-Vaughan D (2005). Pharmacological antagonism of metabotropic glutamate receptor 1 regulates long-term potentiation and spatial reference memory in the dentate gyrus of freely moving rats via N-methyl-D-aspartate and metabotropic glutamate receptor-dependent mechanisms. *Eur J Neurosci*, **21**, 411-421.
- Nakanara K, Okada M & Nakanishi S (1997). The metabotropic glutamate receptor mGluR5 induces calcium oscillations in cultured astrocytes via protein kinase C phosphorylation. *J Neurochem*, **69**, 1467-1475.
- Nakanishi K, Saito H & Abe K (2001). The supramammillary nucleus contributes to associative EPSP-spike potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Eur J Neurosci*, **13**, 793-800.
- Nayak A, Zastrow DJ, Lickteig R, Zahniser NR & Browning MD (1998). Maintenance of late-phase LTP is accompanied by PKA-dependent increase in AMPA receptor synthesis. *Nature*, **394**, 680-683.
- Nayeem N, Green TP, Martin IL & Barnard EA (1994). Quaternary structure of the native GABAA receptor determined by electron microscopic image analysis. *J Neurochem*, **62**, 815-818.
- Newberry NR & Nicoll RA (1985). Comparison of the action of baclofen with gamma-aminobutyric acid on rat hippocampal pyramidal cells in vitro. *J Physiol*, **360**, 161-185.
- Nguyen PV, Abel T & Kandel ER (1994). Requirement for a critical period of transcription for induction of late phase of LTP. *Science*, **265**, 1104-1107.

- Nishikawa K, Kubo K, Ishizeki J, Takazawa T, Saito S & Goto F (2005). The interaction of noradrenaline with sevoflurane on GABA(A) receptor-mediated inhibitory postsynaptic currents in the rat hippocampus. *Brain Res*, **1039**, 153–161.
- Nicoll RA & Malenka RC (1995). Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **377**, 115-118.
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A & Prochiantz A (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, **307**, 462-465.
- Nurse S & Lacaille J-C (1997). Do GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> inhibitory postsynaptic responses originates from distinct interneurons in the hippocampus? *Can J Physiol Pharmacol*, **75**, 520-525.
- Nusser Z, Sieghart W, Benke D, Fritschy JM & Somogyi P (1996). Differential synaptic localization of two major gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha subunits on hippocampal pyramidal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 11939-11944.
- O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER & Arancio O (1991). Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Natl Acad Sci USA*, **88**, 11285-11289.
- Okada D, Yamagishi S & Sugiyama H (1989). Differential effects of phospholipase inhibitors in long-term potentiation in the rat hippocampal mossy fiber synapses and Schaffer/commissural synapses. *Neurosci Lett*, **100**, 141-146.
- Oleskevich S, Descarries L & Lacaille JC (1989). Quantified distribution of the noradrenaline innervation in the hippocampus of adult rat. *J Neurosci*, **9**, 3803–3815.
- Oleskevich S & Lacaille JC (1992). Reduction of GABA(b) inhibitory postsynaptic potentials by serotonin via presynaptic and postsynaptic mechanisms in CA3 pyramidal cells of rat hippocampus in vitro. *Synapse*, **12**, 173-188.

- Otis TS, Brasnjo G, Dzubay JA & Pratap M (2004). Interactions between glutamate transporters and metabotropic glutamate receptors at excitatory synapses in the cerebellar cortex. *Neurochem Int* **45**, 537-544.
- Ouardouz M & Lacaille JC (1995). Mechanisms of selective long-term potentiation of excitatory synapses in stratum oriens/alveus interneurons of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* **73**, 810-819.
- Ouyang Y, Rosenstein A, Kreiman G, Schuman EM & Kennedy MB (1999). Tetanic stimulation leads to increased accumulation of Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II via dendritic protein synthesis in hippocampal neurons. *J Neurosci*, **19**, 7823-7833.
- Packard MG, Hirsh R & White NM (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J Neurosci*, **9**, 1465-1472.
- Pan WX & McNaughton N (2004). The supramammillary area: its organization, functions and relationship to the hippocampus. *Prog Neurobiol*, **74**, 127-166.
- Paré D (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol*, **70**, 409-420
- Parra P, Gulyas AI & Miles R (1998). How many subtypes of inhibitory cells in the hippocampus? *Neuron*, **20**, 983-993.
- Patenaude C (2005). *Mécanismes de la transmission synaptique GABAergique des cellules pyramidales et interneurons de l'hippocampe chez le rat*. Faculté des Études Supérieures, Université de Montréal, Montréal.
- Patenaude C, Chapman CA, Bertrand S, Congar P & Lacaille JC (2003). GABA<sub>B</sub> receptor- and metabotropic glutamate receptor-dependent cooperative long-term potentiation of rat hippocampal GABA<sub>A</sub> synaptic transmission. *J Physiol*, **553**, 155-167.

- Pawelzik H, Hughes DI & Thompson AM (2002). Physiological and morphological diversity of immunocytochemically defined parvalbumin- and cholecystokinin-positive interneurons in CA1 of the adult rat hippocampus. *J Comp Neurol*, **443**, 346-367.
- Peavy RD & Conn PJ (1998). Phosphorylation of mitogen-activated protein kinase in cultured rat cortical glia by stimulation of metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem*, **71**, 603-612.
- Pelletier JG & Paré D (2004). Role of amygdala oscillations in the consolidation of emotional memories. *Biol Psychiatry*, **55**, 559-562.
- Perez Y, Morin F & Lacaille JC (2001). A hebbian form of long-term potentiation dependent on mGluR1a in hippocampal inhibitory interneurons. *Proc Natl Acad Sci* **98**, 9401-9406.
- Petersen CC, Malenka RC, Nicoll RA & Hopfield JJ (1998). All-or-none potentiation at CA3-CA1 synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95**, 4732-4737.
- Petralia RS, Wang YX, Singh S, Wu C, Shi L, Wei J & Wenthold RJ (1997). A monoclonal antibody shows discrete cellular and subcellular localizations of mGluR1 $\alpha$  metabotropic glutamate receptors. *J Chem Neuroanat* **13**, 77-93.
- Pikkarainen M, Ronkko S, Savander V, Insausti R & Pitkanen A (1999). Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J Comp Neurol*, **403**, 229-260.
- Pin J-P & Duvoisin R (1995). The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacol* **34**, 1-26.
- Pisani A, Gubellini P, Bonsi P, Conquet F, Picconi B, Centonze D, Bernardi G & Calabresi P (2001). Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the potentiation of *N*-methyl-D-aspartate responses in medium spiny striatal neurons. *Neuroscience* **106**, 579-587.

- Pitkänen A, Savander V & LeDoux JE (1997). Organization of intraamygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci*, **20**, 517–523.
- Poisik OV, Mannaioni G, Traynelis S, Smith Y & Conn PJ (2003). Distinct functional roles of the metabotropic glutamate receptors 1 and 5 in the rat globus pallidus. *J Neurosci*, **23**, 120-130.
- Poncer JC, McKinney RA, Gahwiler BH & Thompson SM (2000). Differential control of GABA release at synapses from distinct interneurons in rat hippocampus. *J Physiol*, **528**, 123-130.
- Pöschel B, Wroblewska B, Heinemann U & Manahan-Vaughan D (2005). The metabotropic glutamate receptor mGluR3 is critically required for hippocampal long-term depression and modulates long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Cereb Cortex*, **15**, 1414-1423.
- Pouille F & Scanziani M (2001). Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition. *Science*, **293**, 1159-1163.
- Raastad M (1995). Extracellular activation of unitary excitatory synapses between hippocampal CA3 and CA1 pyramidal cells. *Eur J Neurosci*, **7**, 1882-1888.
- Ramón y Cajal S (1894). La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Lond*, **55**, 444-468.
- Ramón y Cajal S (1911). Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Paris, Maloine.
- Raymond CR, Thompson VL, Tate WP & Abraham WC (2000). Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J Neurosci* **20**, 969-976.

- Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR & Amaral DG (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*, **16**, 5233–5255.
- Ribak CE, Vaughn JE & Saito K (1978). Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in neuronal somata following colchicine inhibition of axonal transport. *Brain Res*, **140**, 315-332.
- Riedel G, Platt B & Micheau J (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res*, **140**, 1-47.
- Ropert N & Guy N (1991). Serotonin facilitates GABAergic transmission in the CA1 region of rat hippocampus invitro. *J Physiol*, **441**, 121-136.
- Rose GM & Dunwiddie TV (1986). Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. *Neurosci Lett*, **69**, 244-248.
- Rouach N & Nicoll RA (2003). Endocannabinoids contribute to short-term but not long-term mGluR-induced depression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* **18**, 1017-1020.
- Ryan L, Nadel L, Keil T, Putnam K, Schayer D, Troward T & Moscovitch M (2000). Hippocampal activation during retrieval of remote memories. *Neuro Image*, **11**, 5396.
- Sanon N, Carmant L & Lacaille JC (2005). Interneuron subtype-specific activation of mGluR1/5 during epileptiform activity in rat hippocampal slices. Program No. 433.14. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience. Online.
- Schmitz D, Empson RM & Heinemann U (1995). Serotonin reduces inhibition via 5-HT1A receptors in area CA1 of rat hippocampal slices in vitro. *J Neurosci*, **15**, 7217-7225.
- Scholz KP & Miller RJ (1991). GABAB receptor-mediated inhibition of Ca<sup>2+</sup> currents and synaptic transmission in cultured rat hippocampal neurones. *J Physiol*, **444**, 669-686.

- Schuman EM & Madison DV (1991). A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science*, **254**, 1503-1506.
- Schwartzkroin PA & Mathers LH (1978). Physiological and morphological identification of a nonpyramidal hippocampal cell type. *Brain Res*, **157**, 1-10.
- Schwartzkroin PA & Wester K (1975). Long-lasting facilitation of a synaptic potential following tetanization in the in vitro hippocampal slice. *Brain Res*, **89**, 107-119.
- Scoville WB & Milner B (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **20**, 11-21.
- Segal M (1990). Serotonin attenuates a slow inhibitory postsynaptic potential in rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, **36**, 631-641.
- Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O & Pape HC (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, **301**, 846–850.
- Semyanov A & Kullmann DM (2000). Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors. *Neuron*, **25**, 663-672.
- Shen RY & Andrade R (1998). 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, **285**, 805-812.
- Shepherd GM & Koch C (1998). Introduction to synaptic circuits dans *The synaptic organization of the brain*, 4ième édition, édité par Shepherd GM. New-York: Oxford University Press, 1-36.
- Shigemoto R, Kinoshita A, Wada E, Nomura S, Ohishi H, Takada M, Flor PJ, Neki A, Abe T, Nakanishi S & Mizuno N (1997). Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J Neurosci* **17**, 7503-7522.

- Shigemoto R, Kulik A, Roberts JDB, Ohishi H, Nusser Z, Kaneko T & Somogyi P (1996). Target-cell-specific concentration of a metabotropic glutamate receptor in the presynaptic active zone. *Nature*, **381**, 523-525.
- Shu SY, Wu YM, Bao XM & Leonard B (2003). Interactions among memory-related centers in the brain. *J Neurosci Res*, **71**, 609-616.
- Sik A, Penttonen M, Ylinen A & Buzsáki G (1995). Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. *J Neurosci*, **15**, 6651-6665.
- Sik A, Ylinen A, Penttonen M & Buzsáki G (1994). Inhibitory CA1-CA3-hilar region feedback in the hippocampus. *Science*, **265**, 1722-1724.
- Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S & Wang Y (1992). Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, **257**, 201-206.
- Singer W (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, **24**, 49-65.
- Sladeczek F, Pin JP, Récasens M, Bockaert J & Weiss S (1985). Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurons. *Nature*, **317**, 717-719.
- Smith ML & Milner B (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, **19**, 781-793.
- Smith ML & Milner B (1989). Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia*, **27**, 71-81.
- Snyder EM, Philpot BD, Huber KM, Dong X, Fallon JR & Bear MF (2001). Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation. *Nat Neurosci* **4**, 1079-1085.

- Somogyi P, Baude A, Omori Y, Shimizu H, El Mestikawy S, Fukaya M et al. (2004). GABAergic basket cells expressing cholecystokinin contain vesicular glutamate transporter type 3 (VGLUT3) in their synaptic terminals in hippocampus and isocortex of the rat. *Eur J Neurosci*, **19**, 552-569.
- Somogyi P, Dalezios Y, Luján R, Roberts JDB, Watanabe M & Shigemoto R (2003). High level of mGluR7 in the presynaptic active zones of select populations of GABAergic terminals innervating interneurons in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, **17**, 2503-2520.
- Somogyi P, Freund TF, Hodgson AJ, Somogyi J, Beroukas D & Chubb IW (1985). Identified axo-axonic cells are immunoreactive for GABA in the hippocampus and visual cortex of the cat. *Brain Res*, **332**, 143-149.
- Somogyi P & Klausberger T (2005). Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol*, **562**, 9-26.
- Sotty F, Danik M, Manseau F, Laplante F, Quirion R & Williams S (2003). Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J Physiol*, **551**, 927-943.
- Squire LR, Haist F & Shimamura AP (1989). The neurology of memory : quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *J Neurosci*, **9**, 828-839.
- Squire LR & Zola-Morgan S (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, **253**, 1380-1386.
- Squire LR, Clark RE & Knowlton BJ (2001). Retrograde amnesia. *Hippocampus*, **11**, 50-55.

- Stark CE & Squire LR (2001). Simple and associative recognition memory in the hippocampal region. *Learn Mem*, **8**, 190-197.
- Staubli U, Larson J & Lynch G (1990). Mossy fiber potentiation and long-term potentiation involve different expression mechanisms. *Synapse*, **5**, 333-335.
- Staubli & Lynch G (1987). Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation. *Brain Res*, **435**, 227-234.
- Stevens CF & Wang Y (1994). Changes in reliability of synaptic function as a mechanism for plasticity. *Nature*, **371**, 704-707.
- Storm-Mathisen J, Leknes AK, Bore AT, Vaaland JL, Edminson P, Haug FM & Ottersen OP (1983). First visualization of glutamate and GABA in neurones by immunocytochemistry. *Nature*, **301**, 517-520.
- Tan Y, Hori N & Carpenter DO (2003). The mechanism of presynaptic long-term depression mediated by group I metabotropic glutamate receptors. *Cell Mol Neurobiol* **23**, 187-203.
- Tan SE, Wenthold RJ & Soderling TR (1994). Phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, **14**, 1123-1129.
- Taube JS & Schwartzkroin PA (1987). Intracellular recording from hippocampal CA1 interneurons before and after development of long-term potentiation. *Brain Res*, **419**, 32-38.
- Teuber HL, Milner B & Vaughan HC (1968). Persistent anterograde amnesia after stab wound of the basal brain. *Neuropsychology*, **6**, 267-282.
- Thompson RF & Kim JJ (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 13438-13444.

- Topolnik L, Azzi M, Morin F, Kougioumoutzakakis A & Lacaille JC (soumis). Calcium signaling involved in mGluR1 $\alpha$ -dependent LTP in hippocampal interneurons: role of Src/ERK cascade and TRP channels. *J Neurosci*.
- Toselli M, Lang J, Costa T & Lux HD (1989). Direct modulation of voltage-dependent calcium channels by muscarinic activation of a pertussis toxin-sensitive G-protein in hippocampal neurons. *Pflügers Arch*, **415**, 255-261.
- Tóth K & Freund TF (1992). Calbindin D28k-containing nonpyramidal cells in the rat hippocampus: their immunoreactivity for GABA and projection to the medial septum. *Neuroscience*, **49**, 793–805.
- Traub RD, Pais I, Bibbig A, LeBeau FEN, Buhl EH, Garner H, Monyer H & Whittington MA (2005). Transient depression of excitatory synapses on interneurons contributes to epileptiform bursts during gamma oscillations in the mouse hippocampal slices. *J Neurophysiol*, **94**, 1225-1235.
- Traub RD, Spruston N, Soltesz I, Konnerth A, Whittington MA & Jefferys JGR (1998). Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, **55**, 563-575.
- Treviño M & Gutiérrez R (2005). The GABAergic projection of the dentate gyrus to hippocampal area CA3 of the rat: pre- and postsynaptic actions after seizures. *J Physiol*, **567**, 939-949.
- Ulas J, Satou T, Ivins KJ, Kesslak JP, Cotman CW & Balázs R (2000). Expression of metabotropic glutamate receptor 5 is increased in astrocytes after kainate-induced epileptic seizures. *Glia*, **30**, 352-361.

- Umbriaco D, Garcia S, Beaulieu C & Descarries L (1995). Relational features of acetylcholine, noradrenaline, serotonin and GABA axon terminals in the stratum radiatum of adult rat hippocampus (CA1). *Hippocampus*, **5**, 605–620.
- Valenti O, Conn PJ & Marino MJ (2002). Distinct physiological roles of the Gq-coupled metabotropic glutamate receptors co-expressed in the same neuronal populations. *J Cell Physiol* **191**,125-137.
- van Dam EJM, Kamal A, Artola A, de Graan PNE, Gispen WH & Ramakers GMJ (2004). Group I metabotropic glutamate receptors regulate the frequency-response function of hippocampal CA1 synapses for the induction of LTP and LTD. *Eur J Neurosci* **19**, 112-118.
- van Hooft JA, Giuffrida R, Blatow M & Monyer H (2000). Differential expression of group I metabotropic glutamate receptors in functionally distinct hippocampal interneurons. *J Neurosci* **20**, 3544-3551.
- Vertes RP & McKenna JT (2000). Collateral projections from the supramammillary nucleus to the medial septum and hippocampus. *Synapse*, **38**, 281-293.
- Vida I, Halasy K, Szinyei C, Somogyi P & Buhl EH (1998). Unitary IPSPs evoked by interneurons at the stratum radiatum-stratum lacunosum-moleculare border in the CA1 area of the rat hippocampus in vitro. *J Physiol*, **506**, 755-773.
- Vizi ES & Kiss JP (1998). Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus*, **8**, 566-607.
- Wadiche JI & Jahr CE (2005). Patterned expression of Purkinje cell glutamate transporters controls synaptic plasticity. *Nat Neurosci*, **8**, 1329-1334.
- Wang LY, Salter MW & MacDonald JF (1991). Regulation of kainate receptors by cAMP-dependent protein kinase and phosphatases. *Science*, **253**, 1132-1135.

- Watabe AM, Carlisle HJ & O'Dell TJ (2002). Postsynaptic induction and presynaptic expression of group 1 mGluR-dependent LTD in hippocampal CA1 region. *J Neurophysiol* **87**, 1395-1403.
- Weisskopf MG, Castillo PE, Zalutsky RA & Nicoll RA (1994). Mediation of hippocampal mossy fiber long-term potentiation by cyclic AMP. *Science*, **265**, 1878-1882.
- White JH, Wise A, Main MJ, Green A, Fraser NJ, Disney GH, Barnes AA, Emson P, Ford SM & Marshall FH (1998). Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA<sub>B</sub> receptor. *Nature*, **396**, 679-682.
- Williams JH & Bliss TV (1989). An in vitro study of the effect of lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors of arachidonic acid on the induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. *Neurosci Lett*, **107**, 301-306.
- 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 S & Lacaille JC (1992). GABA<sub>B</sub> receptor-mediated inhibitory postsynaptic potentials evoked by electrical stimulation and by glutamate stimulation of interneurons in stratum lacunosum-moleculare in hippocampal CA1 pyramidal cells in vitro. *Synapse*, **11**, 249-258.
- Wigstrom H & Gustafsson B (1985). On long-lasting potentiation in the hippocampus: a proposed mechanism for its dependence on coincident pre- and postsynaptic activity. *Acta Physiol Scand*, **123**, 519-522.
- Wouterlood FG, Saldana E & Witter MP (1990). Projection from the nucleus reuniens thalami to the hippocampal region: light and electron microscopic tracing study in the rat with the anterograde tracer *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*, **296**, 179-203.

- Wu LG & Saggau P (1995). GABAB receptor-mediated presynaptic inhibition in guinea-pig hippocampus is caused by reduction of presynaptic Ca<sup>2+</sup> influx. *J Physiol*, **485**, 649-657.
- Wyss JM, Swanson LW & Cowan WM (1979). A study of subcortical afferents to the hippocampal formation in the rat. *Neuroscience*, **4**, 463-476.
- Xiang Z, Greenwood AC, Kairiss EW, Brown TH (1994). Quantal mechanism of long-term potentiation in hippocampal mossy-fiber synapses. *J Neurophysiol*, **71**, 2552-2556.
- Yamamoto C & Chujo T (1978). Long-term potentiation in thin hippocampal sections studied by intracellular and extracellular recordings. *Exp Neurol*, **58**, 242-250.
- Yang L, Mao L, Tang Q, Samdani S, Liu Z & Wang JQ (2004). A novel Ca<sup>2+</sup>-independent signaling pathway to extracellular signal-regulated protein kinase by coactivation of NMDA receptors and metabotropic glutamate receptor 5 in neurons. *J Neurosci*, **24**, 10846-10857.
- Zalutsky RA & Nicoll RA (1990). Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. *Science*, **248**, 1619-1624.
- Zhao W, Bianchi R, Wang M & Wong RKS (2004). Extracellular signal-regulated kinase 1/2 is required for the induction of group I metabotropic glutamate receptor-mediated epileptiform discharges. *J Neurosci* **24**, 76-84.
- Zho WM, You JL, Huang CC & Hsu KS (2002). The group I metabotropic glutamate receptor agonist (S)-3,5-dihydroxyphenylglycine induces a novel form of depotentiation in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurosci* **22**, 8838-8849.
- Zola SM & Squire LR (2001). Relationship between magnitude of damage to the hippocampus and impaired recognition memory in monkeys. *Hippocampus*, **11**, 92-98.

- Zola-Morgan S & Squire LR (1986). Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behavioral Neurosci*, **100**, 155–160.
- Zola-Morgan S, Squire LR & Amaral DG (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, **6**, 2950-2967.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Rempel NL, Clower RP & Amaral DG (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *J Neurosci*, **9**, 4355– 4370.
- Zola-Morgan S, Squire LR & Ramus SJ (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, **4**, 483– 495.

