



Plasticité intrathalamique des synapses inhibitrices : implication des canaux calciques de type T dans la LTD des synapses NRT-TC lors des rythmes du sommeil profond.

Romain Pigeat

► To cite this version:

Romain Pigeat. Plasticité intrathalamique des synapses inhibitrices : implication des canaux calciques de type T dans la LTD des synapses NRT-TC lors des rythmes du sommeil profond.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066463 . tel-01127565

HAL Id: tel-01127565

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01127565>

Submitted on 7 Mar 2015

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale n°158 (3C)

*Laboratoire Neurosciences Paris Seine / Equipe de recherche Réseaux de Neurones et
Rythmes Physiopathologiques*

Plasticité intrathalamique des synapses inhibitrices

*Implication des canaux calciques de type T dans la LTD des synapses
NRT-TC lors des rythmes du sommeil profond*

Par Romain PIGEAT

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Nathalie LERESCHE

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2014

Devant un jury composé de :

Dr. Dominique DEBANNE, DR1

Rapporteur

Dr. Philippe ISOPE, CR1

Rapporteur

Pr. Stéphane CHARPIER, PU

Examineur

Dr. Vivien CHEVALEYRE, CR1

Invité

Dr. Nathalie LERESCHE, DR1

Directeur de thèse



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

*À Simon,
Pascal, Marie-Hélène et
Maud*

Je vous dédie ce travail

Remerciements

Pour commencer, mes remerciements vont naturellement vers Nathalie Leresche et Régis Lambert, qui m'ont accueilli au sein de leur équipe il y a déjà 4 ans. Vous avez su me faire confiance dès le début, et pour cela je vous en suis très reconnaissant. En me guidant tout au long de mon doctorat et en m'apportant les connaissances scientifiques nécessaires, vous m'avez permis de toucher du doigt ce qui caractérise un vrai chercheur. De son éveil constant aux différentes innovations, à l'émergence continuelle de nouvelles problématiques, en passant par des moments d'euphories et de satisfactions après que la pratique ait rejoint la théorie, au moment plus difficile de doute, quand les résultats escomptés ne se présentent pas. Pour tout cet apport scientifique et humain, je vous remercie sincèrement.

Je tiens également à remercier Jean Mariani et Hervé Chneiweiss pour leur accueil au sein des laboratoires de Neurobiologie des Processus Adaptatifs (NPA) et Neurosciences Paris Seine (NPS), qu'ils ont respectivement dirigés et qui m'ont accueilli tout au long de mon doctorat, en m'offrant l'espace, les moyens et l'environnement adéquat au bon déroulement d'un projet de thèse.

Je remercie les membres de mon jury, Dominique Debanne, Philippe Isope, Vivien Chevaleyre et Stéphane Charpier. Le fait que vous ayez accepté d'évaluer mon travail de thèse est un honneur immense.

Quand je suis arrivé au bâtiment B, 5^{ème} étage, j'ai eu la chance d'être accueilli au sein de l'équipe, par un doctorant qui fût mon mentor, mon guide au sein du laboratoire : **Patrick** tu m'as permis de rapidement m'adapter au fonctionnement étrange d'un laboratoire. En me distillant quotidiennement tes astuces, tu m'as aidé à faire face aux multiples péripéties que réserve l'aventure d'une thèse. Je te remercie pour ta générosité, ton départ au cours de ma dernière année de thèse a laissé un grand vide dans le bureau, espérons que Gringe finisse par retrouver Orelsan. Heureusement, **Michaël** est arrivé, je te remercie pour ta gentillesse, ta présence dans le bureau est un souffle d'oxygène permanent. Notre aventure Cardifiënne me laissera un souvenir impérissable « I just want my friends !! ».

Je remercie **Katia**, arrivée presque en même temps que moi, le souvenir de mon passage au laboratoire sera indissociable de ta présence et de ton sourire. Nos cafés du midi resteront des moments divins de décompression. Merci à **Thomas**, revenu des Amériques, ton expérience et ton dynamisme m'ont apporté beaucoup.

Je remercie la dream team pour sa présence de tous les jours. **Alex**, issu de la même cuvée de l'ed3C, je te remercie pour les échanges sincères au quotidien. **Juliette**, je te remercie pour ta bonne humeur et ton entrain. Merci à **Najat**, toujours présente et à l'écoute, j'espère tenir plus de 3 jours la prochaine fois...et à **Xavier**, nos discussions me font toujours voyager. Merci à **Antoine**, ne jamais avoir à définir la frontière entre l'absurde et la réalité d'une conversation avec toi c'est quand même assez sympathique tout de même. Merci à **Elvire** et à **Agnès** pour la richesse de vos expériences professionnelles et personnelles que vous avez su m'apporter.

Je remercie toutes les personnes du 5^{ème} étage couloir de gauche, côtoyé au cours de mon passage, pour votre sympathie et votre disponibilité. Des moins permanents aux plus installés je remercie **Jocelyn**, **Audrey**, **Shinobu**, **Marina**², **Ludo**, **Régine**, **Bruno**, **Bertrand**, **Yvan** et **Pierre**. Sans oublier les nombreux membres des équipes du « dark side of the corridor » (comme l'aime à l'appeler les gens du couloir de gauche) du 5^{ème} étage.

Je remercie **Marie-Jo, Bernadette, Sylvie, Caroline** et **Manu** pour le temps qu'ils m'ont consacré au cours de ces années. Merci pour l'aide que vous apportez à chacun et l'investissement dont vous faites preuve, afin de faciliter la vie du laboratoire.

Du D4 aux BIPs, les nombreuses rencontres que j'ai faites m'ont tellement apporté, que chacune d'entre elles peut justifier à elle seule mon parcours d'étudiant au sein de l'UPMC. Je remercie **Nathalie, Camille, Samuel, Nathanaël, Hugues** et **Garance**, de Coxide (Koksijde) à Gaprée, de David Attenborough à Allen Carr, du château de ma mère à la coupe au bol de mon oncle, nos dîners D4 sont des moments de pur bonheur, où l'évocation de ces souvenirs me fait à chaque fois un bien fou. Merci à **Margueue** pour la danse de la fricadelle, à **Isa** ma complice lors de notre voyage surprise à Boran et **Thieum** pur produit d'une évolution Lamarckiste.

Merci aux têtes de BIPs, **Renaud** pour nos parties d'échecs à Videlles, **Basile** pour ton goût de la compote de pommes, **Vincent** mon acolyte sportif toujours motivé, **Marion** la meilleure des mamies et **Quentin**, mon pote (définition en annexe de 35 pages). Merci à **Garth, Nico, Laura** (j'attends mon dîner pour le déménagement), **Manale, Antoine, Toto, Tristan, Justine, Gaetan, Clélia**...

Merci aux grimpeurs, varappeurs, escaladeurs, bloqueurs, falaisistes, alpinistes, slackliners ; aux CAFistes, membres de degré6, ROC14iens ; aux blocs de grès, falaises de granite et de calcaire, soleil des Calanques, vide du Verdon, camping d'Ailefroide. Merci au milieu de la montagne au sport qu'elle nous offre et aux gens avec qui je la partage. « Je ne me suis jamais demandé pourquoi je grimpais, parce que je ne me suis jamais demandé pourquoi je vivais » disait Erhard Loretan dans *les 8000 rugissants*, merci au milieu de la grimpe de m'avoir permis d'acquiescer ce sentiment de liberté. Ainsi, je remercie **Io, Ioda, Pat', David** et **Alban** (the coach) de m'avoir accueilli, initié et former à devenir un compagnon de cordée digne de ce nom. Mais également **Johan, Sérigne, Sélim, Elsa, Flavien, Vasco, Célia, Romu, Rémi, Sandro, Nicole, Manu, Laeti, Christophe, Vincent, JR, Jeajea, Thomas, Axel, les mousquetaires, Renan, Lucie, Patricia, Goki, Arthur, Sam, Christian, Pierre, Baptiste, PA, Chantal, Benoît, Constantin**, et tous ceux qui sur une paroi verticale, sur une arête rocheuse où entre les crevasses d'un glacier, ont partagé un jour avec moi la confiance mutuelle que se donne deux compagnons de cordée.

Parce que bien avant le doctorat et le parcours d'étudiant il a existé une vie, qui m'a façonné comme je suis maintenant, je tiens à remercier mes amis **Adrien** et **Antony**. Aussi loin que remonte mes souvenirs, depuis cette séance de gym en 2^{ème} année de maternelle et la proposition de **Pascale**, notre maitresse, de me faire passer dans la classe supérieure, parce que vous vous y trouviez, jusqu'au jour d'aujourd'hui, on ne s'est pas lâché, et c'est légitime vu la qualité humaine dont vous êtes doté. Je remercie tous mes ami(e)s de Vayres, sur qui je sais que je pourrais toujours compter. Je remercie **Jean-Michel Arnaud**, mon professeur de piano, qui m'a transmis l'habileté de transformer une action mécanique consistant à taper sur des touches, en des moments d'émotions pures.

Merci à toute ma famille de part et d'autre de la frontière franco-belge, nos « réunions de Noël en octobre » sont toujours des moments de grand plaisir. Merci à mes parents et à mon frère.

Enfin, mes derniers mots de remerciement vont à **Maud**, peu de choses auraient de sens sans toi.

Résumé

Le thalamus, *via* les neurones glutamatergiques thalamocorticaux (TC), est le dernier relai dans le cheminement des informations de la périphérie vers le cortex. Chez les rongeurs, les neurones GABAergiques du thalamus sont regroupés dans un noyau particulier, le Noyau Réticulé Thalamique (NRT). Le réseau intrathalamique, constitué par les interactions entre ces deux types de neurones, est impliqué aussi bien, lors de l'éveil, dans le traitement des informations issues de la périphérie que dans la genèse et/ou le maintien des activités oscillantes présentes dans le système thalamocortical pendant les rythmes du sommeil. Ainsi, pendant les phases de sommeil à ondes lentes, les neurones thalamiques, TC et NRT, émettent de manière périodique et synchrone des bouffées de potentiels d'action à des fréquences de plusieurs centaines de hertz associées à de forts influx de calcium. Ces entrées de calcium sont dues à l'activation massive de canaux calciques voltage dépendant à bas-seuil d'activation, dits de type T. Les conséquences de ces activités sur la connectivité intrathalamique demeurent très largement méconnues; il reste, entre autres, à déterminer si elles peuvent modifier les forces synaptiques et ainsi remodeler le transfert de l'information vers le cortex ou la génération des activités rythmiques thalamocorticales.

Au cours de ma thèse, je me suis centré sur la synapse inhibitrice entre neurones du NRT et neurones TC. Par des approches électrophysiologiques *in vitro* et d'imagerie calcique, j'ai caractérisé une LTD induite par un protocole mimant les activités présentes dans ces deux types de neurones durant le sommeil à ondes lentes.

J'ai montré que cette LTD était d'origine post-synaptique et nécessitait en synergie 1) l'activation des récepteurs GABA_A présents à la synapse, 2) une forte entrée de calcium dans les neurones TC spécifiquement par les canaux calciques de type T, ce qui nous amène à proposer l'existence d'un lien fonctionnel étroit entre ces canaux et les récepteurs GABA_A ou l'un des acteurs intracellulaires indispensables à cette LTD, la phosphatase calcineurine, 3) l'activation des récepteurs métabotropiques du glutamate. Cette LTD repose donc sur un mécanisme original, étant à la fois homo et hétérosynaptique, et nécessitant la mise en jeu d'une voie spécifique d'entrée du calcium dans le neurone post-synaptique.

Par ailleurs, l'exigence d'une entrée massive de calcium par les canaux calciques de type T suggère que seules les activités thalamocorticales associées au sommeil à ondes lentes sont susceptibles de déclencher cette LTD. Cette plasticité ne concernant que les synapses GABA_A activées pendant le protocole d'induction, nous pouvons faire l'hypothèse que son rôle serait de diminuer sélectivement, sous le contrôle du retour cortico-thalamique, le poids de certaines synapses et non de participer de manière globale à l'homéostasie GABAergique intrathalamique.

Mots clés : [Thalamus, thalamocortical, NRT, canaux calciques de type T, plasticité, LTD, sommeil, électrophysiologie *in vitro*]

Sommaire

Remerciements	2
Résumé	4
Sommaire	5
Introduction	7
I. Organisation de la boucle thalamocorticale.....	9
I.1. Le complexe ventrobasal (VB)	11
I.1.1. Composition du complexe VB.....	11
I.1.2. Une organisation somatotopique du réseau	12
I.1.3. Projections des neurones relais TC vers le cortex et vers le NRT	14
I.2. Les afférences glutamatergiques des neurones TC	16
I.2.1. Les afférences excitatrices lemniscales	16
I.2.2. Les afférences excitatrices corticothalamiques.....	18
I.2.3. Les afférences neuromodulatrices.....	23
I.3. Les afférences GABAergiques	26
I.3.1. Organisation du NRT	26
I.3.2. Connexions NRT → TC	26
I.3.3. Interconnexions NRT → NRT	32
II. Rôle du canal calcique de type T dans l'excitabilité thalamique	36
II.1. Description du canal calcique de type T.....	37
II.1.1. Histoire du courant T thalamique	37
II.1.2. Composition du canal T.....	38
II.1.3. Expression du canal T dans le thalamus.....	39
II.2. Propriétés des courants T.....	42
II.2.1. Propriétés biophysiques	43
II.2.2. Fonction du courant T et genèse des PCBS.....	47
II.3. Le thalamus, le canal T et le sommeil	50
II.3.1. Le thalamus, un acteur des rythmes du sommeil.....	53
II.3.2. Excitabilité des neurones TC pendant le sommeil.....	53
II.3.2. Mise en jeu des canaux T et des interactions thalamocorticales dans la genèse et le maintien des rythmes du sommeil.....	54
III. Les plasticités GABAergiques et thalamiques	63
III.1. Les formes de plasticités inhibitrices	64
III.1.1. Origine pré-synaptique	64
III.1.2. Origine post-synaptique	66
III.2. Le calcium et la plasticité GABAergique	70
III.2.1. Sources de calcium.....	70
III.2.2. Les voies intracellulaires activées par le calcium	76
III.3. Plasticités intrathalamiques	78
III.3.1. Plasticités des synapses glutamatergiques.....	78
III.3.2. Plasticités des synapses GABAergiques	80
III.4. Sommeil et plasticité	82
Résultats	88
IV. LTD des synapses GABAergiques intrathalamiques NRT → TC lors des oscillations delta du sommeil.....	88
IV.1. Introduction préliminaire	88
IV.2. Article.....	91

Discussion.....	120
Bibliographie.....	135
Table des illustrations	158

Introduction

Les interactions entre les conductances intrinsèques des neurones thalamiques et le réseau synaptique thalamocortical jouent un rôle déterminant dans la genèse et le maintien des oscillations prenant place lors du sommeil (Crunelli et al., 2014; Steriade et al., 1993b). Le rôle de ces oscillations est une des questions particulièrement intrigantes du système nerveux central. S'il est clair qu'elles contribuent à l'isolement sensoriel du cortex pendant le sommeil, un nombre important d'études suggèrent qu'elles participeraient à la consolidation de la mémoire et à un retour homéostatique du poids synaptique (Diekelmann and Born, 2010; Tononi and Cirelli, 2014).

Au sein du thalamus, la synapse inhibitrice entre les neurones GABAergiques du Noyau Réticulé Thalamique (NRT) et les neurones relais thalamocorticaux (TC) du complexe ventrobasal (VB) participe au transfert de l'information sensorielle lors de l'éveil (Sillito and Jones, 2002) et à la genèse et au maintien des rythmes observés pendant les oscillations du sommeil (Steriade et al., 1993b). Au cours des phases de sommeil profond, l'activité des neurones thalamiques est caractérisée par une répétition rythmique de bouffées à haute fréquence de potentiels d'actions (PA), sous-tendue par des potentiels calciques à bas-seuil (PCBS) (Domich et al., 1986; Steriade et al., 1993b). Ces PCBS sont générés par l'activation du canal calcique à bas seuil d'activation (canal T), qui initie dans les neurones du NRT et les neurones TC, un influx calcique se propageant dans l'intégralité de l'arborisation dendritique (Chausson et al., 2013; Crandall et al., 2010; Errington et al., 2010). Ainsi, au cours des oscillations du sommeil profond, et particulièrement pendant le rythme delta, on observe à la synapse NRT → TC, la répétition d'une activité associant des décharges à haute fréquence de PA dans le neurone pré-synaptique à une forte entrée de calcium par les canaux T dans le neurone post-synaptique. Un tel patron d'activités est classiquement impliqué dans des mécanismes de plasticité synaptiques (Citri and Malenka, 2007), nous avons donc fait l'hypothèse que les oscillations des neurones NRT et TC pourraient être à l'origine d'un remodelage de la synapse inhibitrice intrathalamique.

Dans la première partie de mon introduction je replacerai les neurones TC au sein du réseau thalamocortical d'un point de vue anatomo-fonctionnel et décrirai les propriétés d'excitabilité des neurones TC et du NRT, en mettant en particulier l'accent sur les propriétés dues à la présence de canaux calciques de type T. Dans le deuxième chapitre, je décrirai comment

l'interaction entre les courants calciques à bas seuil générés par les canaux T dans les neurones thalamiques et le réseau synaptique thalamocortical est à la base des rythmes du sommeil. Dans le dernier chapitre de mon introduction (chapitre III), je m'intéresserai aux mécanismes de plasticité des synapses inhibitrices et présenterai l'état des connaissances concernant la plasticité des synapses intrathalamiques. Les résultats que j'ai obtenu au cours de ma thèse seront ensuite présentés et discutés dans le chapitre IV.

I. Organisation de la boucle thalamocorticale

Avant d'être traitée par le cortex, la majorité des informations limbiques, motrices et sensorielles, transite par un ensemble de noyaux cérébraux, situé dans la région centrale du cerveau, le thalamus.

D'un point de vue anatomique, la partie sensorielle de cette structure diencephalique est divisée, par la lame médullaire interne, en noyaux médial, latéral, antérieur ou postérieur (pulvinar). Les noyaux qui composent cette partie sensorielle sont impliqués dans le passage d'une modalité particulière, ils sont classés comme primaires ou supérieurs (associatifs) sur la base de l'origine des afférences, respectivement périphériques ou corticales qui ont un rôle prépondérant sur leur excitabilité (Guillery, 1995).

Les neurones thalamiques qui reçoivent les informations sensorielles de la périphérie projettent vers l'aire corticale associée à leur modalité sensorielle, ces neurones sont appelés thalamocorticaux (TC) ou neurones relais. Les neurones TC sont connectés en retour par le cortex, mais également par des afférences inhibitrices provenant d'un noyau particulier du thalamus, le noyau réticulé thalamique (NRT). Ces neurones GABAergiques constituent la grande majorité de l'inhibition des neurones TC et ils reçoivent, pour leur part, des afférences excitatrices en provenance des neurones TC et du cortex via leurs collatérales. L'ensemble de ces connexions constituent la boucle thalamocorticale schématisé en figure 1&2.

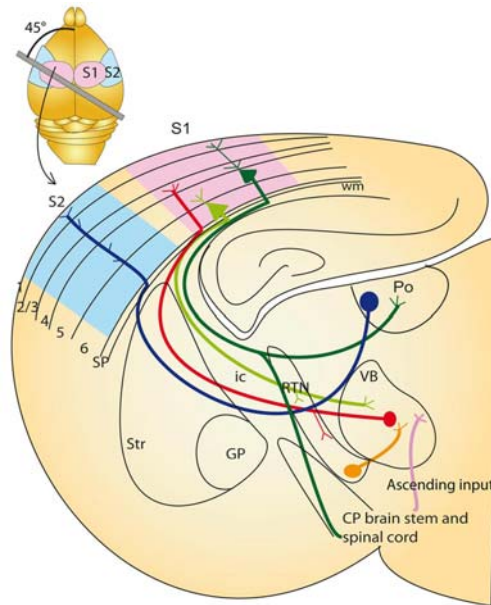


Figure 1 : Boucle thalamocorticale somatosensorielle

L'axe de coupe présenté en vignette permet de préserver les voies de passage des informations somatosensorielles issues des vibrisses de la souris. Les informations parviennent au thalamus par les voies ascendantes (en rose) et établissent des synapses dans le noyau somatosensoriel primaire, le noyau ventrobasal (VB). Les neurones thalamocorticaux (TC) projettent (en rouge) vers l'aire corticale associée (S1) au niveau de la couche IV et envoient une collatérale vers le noyau réticulé thalamique NRT (noté TRN sur le schéma). Les neurones corticaux de la couche VI projettent en retour leurs axones vers le VB (vert clair) et envoient une collatérale vers le NRT. Des neurones de la couche V vont projeter vers le tronc cérébral et envoyer des collatérales vers le noyau thalamique d'ordre supérieur (Po) (vert foncé). Le Po projette ensuite vers l'aire corticale somatosensorielle associative (S2) (bleu foncé). Les neurones du NRT projettent vers le VB (voie orange).

D'après Grant et al. 2012

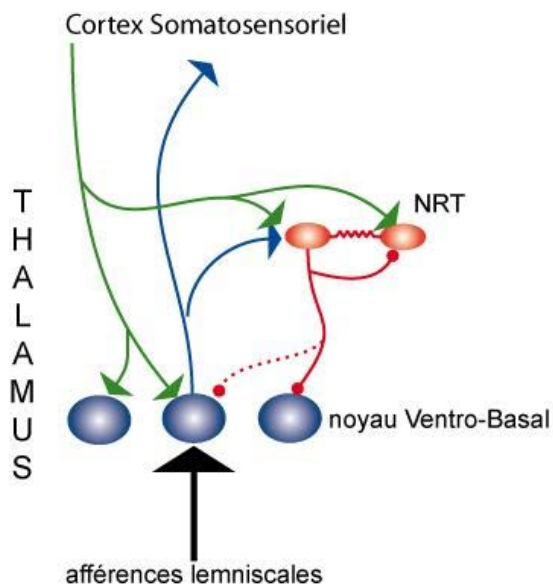


Figure 2 : Boucle intrathalamique somatosensorielle

Schéma simplifié de la boucle intrathalamique du noyau somatosensoriel; les neurones TC du noyau VB (en bleu) reçoivent des afférences lemniscales (en noir), projettent sur le cortex, et reçoivent une projection corticale (en vert). Les axones des neurones TC et corticaux innervent par des collatérales les neurones du NRT (en rouge), lesquels projettent en retour sur les neurones TC. Les neurones du NRT forment des synapses électriques et chimiques entre eux.

I.1. Le complexe ventrobasal (VB)

Le complexe Ventral Postérieur (VP), renommé Ventro-Basal (VB) par Rose et Mountcastle dans les années 1950, regroupe les noyaux de premier ordre pour le traitement de l'information somatosensorielle, celui d'ordre supérieur étant le noyau Postérieur médian (POm).

Sur des critères anatomiques et fonctionnels, le VB est divisé en deux noyaux, le noyau Ventral Postérieur Médial (VPM) et le noyau Ventral Postérieur Latéral (VPL).

Le premier reçoit ses afférences principalement du noyau trigéminal du tronc cérébral. Le faisceau d'axones qui innerve les neurones du VPM assure le relais des informations en provenance de la face (Veinante and Deschênes, 1999).

Les axones qui innervent le VPL cheminent le long de la colonne dorsale de la moelle épinière par les faisceaux cunéiformes et graciles et transmettent les informations du toucher en provenance du reste du corps (Jones, 2007).

L'ensemble de ces faisceaux forme le lemnisque médian et assure le transfert des informations somatosensorielles de la périphérie vers le thalamus. Il existe une voie extra-lemniscale qui passe par le faisceau spinothalamique et transmet les informations douloureuses au VPL.

I.1.1. Composition du complexe VB

Les cellules TC, qui composent le complexe VB, présentent chez les rongeurs une structure histologique homogène. Elles possèdent de nombreuses dendrites qui se divisent chacune en deux dendrites filles, l'ensemble de l'arborisation dendritique recouvre tout l'espace péri-somatique sur une distance d'environ 350 μm donnant un aspect buissonnant caractéristique (figure 3). Les neurones présentent un axone rostral qui passe par la capsule interne pour atteindre le cortex. Aucune collatérale n'a été trouvée entre les neurones TC (Jones, 2002; Yen et al., 1985).

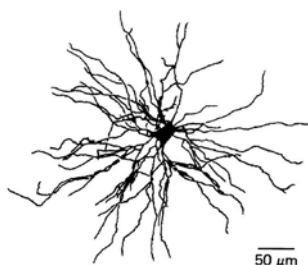


Figure 3 : Morphologie d'un neurone TC

Reconstruction d'un neurone TC du noyau dLGN de rat marqué par une injection intrasomatique de peroxydase du raifort.

D'après (Crunelli et al., 1987a)

Chez le rongeur, contrairement au Noyau Géniculé Latéral (dLGN) qui relaye les informations visuelles au cortex, le complexe VB ne comprend pas de neurones inhibiteurs locaux. Il n'est en somme composé que de neurones excitateurs glutamatergiques dont les propriétés synaptiques et organisationnelles sont détaillées dans la partie suivante.

I.1.2. Une organisation somatotopique du réseau

Chez les rongeurs, c'est principalement la somesthésie qui permet la perception de l'environnement extérieur, notamment grâce à un organe particulier, le système vibrissal. Le rat possède 35 vibrisses qui sont disposées en rangées (A, B, C, D et E) et en arcs (de 1 à 7) sur le tégument facial (figure 4). Depuis cette organisation périphérique, jusqu'à l'aire de projection corticale, l'ensemble du système conserve la somatotopie des informations somesthésiques.

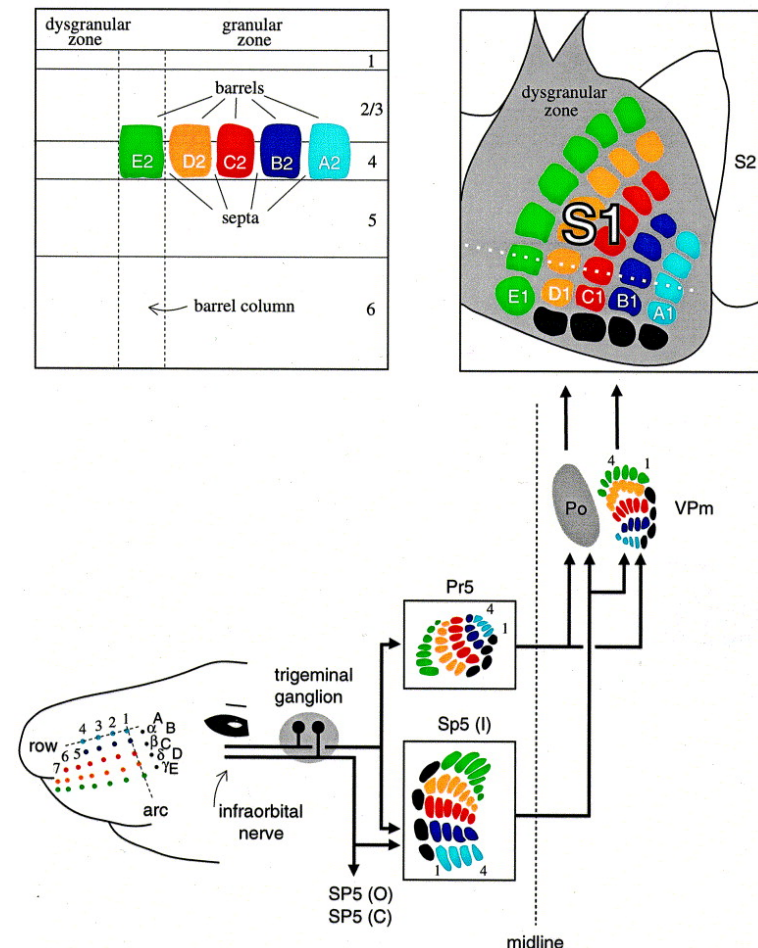


Figure 4 : Organisation somatotopique du relais des informations sensorielles des vibrisses au cortex somatosensoriel

La somatotopie des informations est conservée tout au long du cheminement des informations sensorielles : des vibrisses disposées en rangées (A, B, C, D et E) et en arcs (de 1 à 7) sur la face de l'animal, aux barillettes des deux noyaux trigéminaux PrV et SpV, puis aux barillettes (barreloïdes en anglais) thalamiques dans le VPM, jusqu'aux barils (barrels en anglais) corticaux dans la couche IV de l'aire S1.

Chaque baril cortical forme une colonne, allant de la couche I à la couche VI.

D'après (Deschênes et al., 1998)

À chacune des vibrisses, correspondent des barillettes trigéminales au niveau des noyaux spinal (SpV) et principal (PrV) du complexe trigéminal du tronc cérébral (Belford and

Killackey, 1979). Les noyaux trigéminaux, projettent ensuite au niveau thalamique sur le VPM pour faire synapse avec les neurones TC organisés en barillets thalamiques (Land et al., 1995; Van Der Loos, 1976). Enfin, au niveau cortical, la projection somatotopique des neurones TC au niveau de la couche IV du cortex somatosensoriel primaire (S1) est organisée en barils corticaux (Simons and Woolsey, 1979; Woolsey and Van der Loos, 1970), pour revue (Bosman et al., 2011; Kleinfeld and Deschênes, 2011) (figure 4). La coloration à la cytochrome oxydase permet d'observer que l'agencement des barillets thalamiques réplique l'organisation topographique des vibrisses sur la face de l'animal (Land et al., 1995; Timofeeva et al., 2003).

Tout comme les neurones du noyau trigéminal PrV, les neurones TC du VPM possèdent un champ récepteur et répondent à une vibrisse principale, mais également aux vibrisses adjacentes avec une structure temporelle de réponse plus dispersée et une amplitude plus faible (Minnery et al., 2003). Cependant, ils répondent aussi lors du toucher des poils et de la peau de la face (Chiaia et al., 1991). Chaque barillet thalamique est composé d'environ 200 cellules, partant dorsalement à la limite du PO (posterior group nucleus), les barillets s'incurvent ventralement et caudalement, adoptant la forme d'une banane (figure 5).

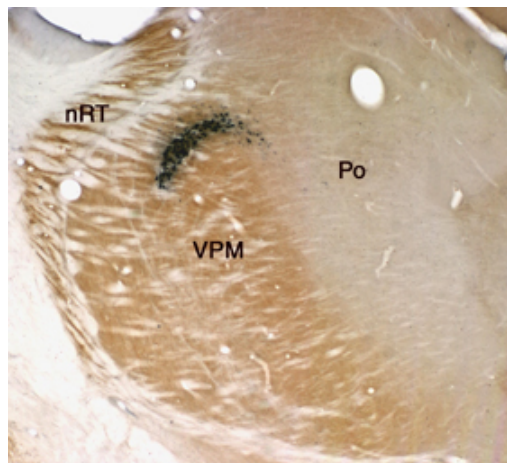


Figure 5 : Marquage du barillet thalamique C2

Le marquage rétrograde au Fluoro-Gold du barillet thalamique C2 par injection dans le baril cortical correspondant, permet une bonne observation de la forme du barillet.

D'après (Pierret et al., 2000)

I.1.3. Projections des neurones relais TC vers le cortex et vers le NRT

Projections TC → CT : Les neurones TC du VB projettent vers le cortex correspondant à l'aire sensorielle associée à la modalité des informations reçues de la périphérie. Ils projettent principalement sur les dendrites des cellules étoilées et pyramidales, ainsi que sur les interneurons de la couche IV (Castro-Alamancos, 2004; Sherman and Guillery, 1996). La projection des neurones du VB sur les neurones du cortex somatosensoriel primaire conserve l'organisation topographique de l'information ; se dessine ainsi des barils corticaux correspondants somatotopiquement aux barillets thalamiques. Ces barils définissent les colonnes corticales qui sont les modules fondamentaux du traitement de l'information sensorielle. Cette information se propage au sein de la colonne corticale permettant son intégration, suivant l'enchaînement L4 → L2/3 → L5/6 (L pour Layer, signifiant couche en anglais) (Douglas and Martin, 2004). Cependant, les neurones TC envoient également des collatérales sur les neurones pyramidaux de la couche VI (Castro-Alamancos and Connors, 1997; Sherman and Guillery, 1996), permettant au thalamus d'activer séparément deux strates différentes d'une même colonne dans le même laps de temps (Constantinople and Bruno, 2013). L'arborisation axonale des neurones TC leur permet aussi de connecter d'autres colonnes corticales de barils adjacents, comme le montrent certaines études anatomiques (Arnold et al., 2001) ou électrophysiologiques (Roy et al., 2011). Ainsi, chaque baril peut intégrer l'information de plusieurs vibrisses *via* un processus sous-cortical indépendant de l'activité des barils corticaux.

Les données *in vitro* divergent quant à l'efficacité de la projection des neurones TC sur les neurones corticaux de la couche IV. Certaines suggèrent la nécessité d'une forte convergence synaptique pour que le transfert de l'information soit efficace (Kyriazi and Simons, 1993), alors que d'autres concluent à une grande efficacité des connexions TC → couche IV (Gil et al., 1999). Les données obtenues *in vivo* confirment cependant la première de ces hypothèses (Bruno and Sakmann, 2006).

Projections TC → NRT : En plus des projections corticales, les neurones TC envoient des collatérales vers le NRT. La partie somatosensorielle du NRT est divisée en trois parties en fonction des afférences reçues par les neurones et également de leurs projections. Ces trois parties se découpent dans la longueur du noyau en suivant l'axe de séparation du NRT et des noyaux thalamiques. Ainsi, la partie la plus proche du thalamus reçoit les afférences du Pom, la partie médiane est innervée par le VPM et la partie externe, la plus proche de la capsule

interne et du cortex, reçoit quant à elle les projections des neurones du VPL (Pinault and Deschênes, 1998a; Pinault et al., 1995). Les courants post-synaptiques excitateurs (CPSE) provenant des neurones TC présentent une faible latence et une forte amplitude (Gentet and Ulrich, 2003), résultant de la taille importante des terminaisons qui contactent la base de l'arborisation dendritique des neurones du NRT (Liu and Lachamp, 2006; Liu and Jones, 1999). Cette proximité au soma et le nombre important de sites de libération permettent une transmission sans échec de potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) capables de déclencher des PA au niveau des neurones GABAergiques. Des études pharmacologiques ont mis en évidence que ces PPSE glutamatergiques présentent deux composantes, AMPA (non NMDA) et NMDA (Gentet and Ulrich, 2003). La majorité de l'influx excitateur étant conduit par les récepteurs AMPA et particulièrement par la sous-unité GluR3 (Paz et al., 2011). La composante NMDA est faiblement sensible au bloc par le magnésium (Mg^{2+}), dépendant du potentiel de membrane, ce qui est caractéristique de l'implication des sous-unités NR2C et NR2D (Monyer et al., 1994; Paoletti et al., 2013). De plus, une étude récente sur la plasticité synaptique de cette synapse TC → NRT, menée par l'équipe du **Dr. Anita LÜTHI**, a montré la présence à cette synapse de la sous-unité GluN2B (Astori and Lüthi, 2013).

Les projections des neurones TC directement vers leurs aires corticales associées, font du thalamus la porte d'entrée des informations sensorielles vers le cortex. Néanmoins, la boucle intrathalamique entre neurones TC et neurones du NRT et le retour corticothalamique, confère au thalamus un rôle dans la modulation de ces informations. Après avoir décrit les aires de projections des neurones TC, je présenterai donc les afférences reçues par ces neurones, qui contribuent au traitement des informations sensorielles par le thalamus.

I.2. Les afférences glutamatergiques des neurones TC

Les neurones TC présentent deux types d'afférences glutamatergiques, l'une provenant de la périphérie, ce sont les afférences lemniscales, l'autre de l'aire corticale préalablement contactée par les neurones TC au cours du cheminement de l'information sensorielle vers le cortex.

Dans un premier temps, je décrirai les afférences en provenance de la périphérie, pour dans un second temps, m'attacher à détailler celles provenant du cortex.

I.2.1. Les afférences excitatrices lemniscales

Description anatomique : Les synapses sont réalisées principalement sur la partie proximale de l'arbre dendritique des cellules TC et occasionnellement directement sur le corps cellulaire (Williams et al., 1994). La vibrisse contralatérale principale est à l'origine de 75% de ces synapses (Minnery et al., 2003). Les synapses lemniscales forment des connexions complexes avec les neurones TC appelées glomérules synaptiques au sein desquels les composants axonaux et dendritiques sont enveloppés dans une coque gliale (figure 6).

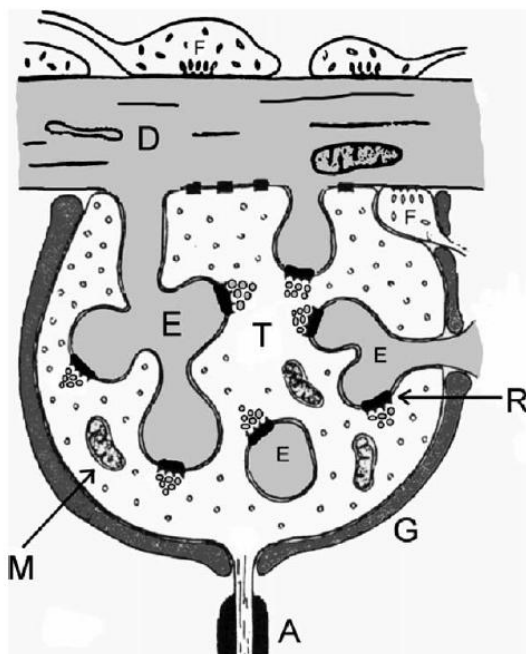


Figure 6 : Représentation schématisée d'un glomérule synaptique lemniscal

L'axone de l'afférence lemniscale (A) représenté en blanc avec ses petites vésicules rondes, fait synapse avec les épines (E) dendritiques (D), du neurone TC (en gris). Les nombreux sites de libérations entre l'axone lemniscal et le neurone TC (R) montrent une accumulation de vésicules pré-synaptiques et une densité post-synaptique (en noir). Les synapses provenant du NRT (F), présentent des vésicules aplaties. La glie englobe ce complexe (G). L'espace intracellulaire est comblé par endroits de mitochondries (M).

D'après (Castro-Alamancos, 2004), adapté de (Spacek and Lieberman, 1974)

On y retrouve les épines dendritiques du neurone TC, englobées par la grande terminaison axonale de l'afférence lemniscale. Cette organisation permet la libération de nombreuses vésicules de neurotransmetteurs en de multiples sites. Au sein de ce glomérule, les afférences

GABAergiques en provenance du NRT font également synapse au niveau dendritique, en périphérie du glomérule. La réunion de ces différents éléments pourrait servir à limiter la diffusion du glutamate et à prévenir l'action des neuromodulateurs ambiants.

Description électrophysiologique : la libération de glutamate aux synapses sensorielles lemniscales génère des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) dans les neurones TC en activant principalement les récepteurs AMPA, mais aussi les récepteurs NMDA en cas de stimulations à haute fréquence des afférences (Turner et al., 1994). En revanche, les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) ne semblent pas être présents à cette synapse, ou tout du moins ne pas s'activer (Castro-Alamancos, 2002a), tout comme les récepteurs kainates (Miyata and Imoto, 2006). Les caractéristiques de ces PPSE sont leur faible latence, avec un front de montée rapide, et leur grande amplitude (Castro-Alamancos, 2002a; Turner and Salt, 1998). La réponse à la stimulation de ces afférences répond à la règle du « tout ou rien » et on observe également une dépression à court terme en cas de stimulations répétées à une fréquence supérieure à 2 Hz (figure 7). Cette caractéristique indique que le glutamate est libéré avec une forte probabilité aux nombreux sites présents au sein des glomérules (Castro-Alamancos, 2002a).

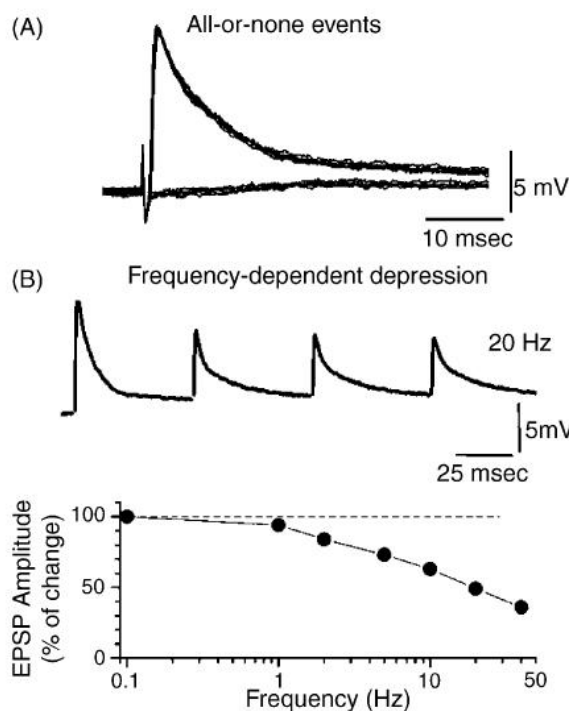


Figure 7 : Caractéristiques électrophysiologiques des synapses lemniscales

PPSE enregistrés dans un neurone du VPM suite à une stimulation de fibres lemniscales dans des tranches de souris adultes.

A : Superposition d'évènements enregistrés en réponse à des stimulations d'intensités croissantes. Ces réponses suivent la loi du tout-ou-rien « all-or-none-events », selon l'intensité de stimulation.

B : Dépression à court terme des PPSE évoqués à une fréquence de 20 Hz. Cette dépression apparaît de manière significative pour des fréquences de stimulation supérieures à 2 Hz comme le montre le diagramme.

D'après (Castro-Alamancos, 2004)

Cette dépression des synapses lemniscales joue le rôle de filtre passe-bas, dans le sens où elle permet avec une grande efficacité le passage des informations à basse fréquence et,

inversement, augmente le nombre d'échecs lors d'activités à haute fréquence. Dans ce dernier cas, le relai des informations au cortex est alors fortement dépendant du potentiel de membrane du neurone TC, et le taux d'échecs sera d'autant plus important que celui-ci est hyperpolarisé et donc éloigné du seuil de déclenchement des PA (Castro-Alamancos, 2002b). Ainsi, chez les rats anesthésiés à l'uréthane, dont le potentiel de membrane des neurones TC est hyperpolarisé, les stimulations sensorielles ne peuvent être relayées à des fréquences supérieures à 2 Hz. La reproduction de l'état d'éveil chez les animaux anesthésiés, par l'application de neuromodulateurs (acétylcholine ou norépinephrine) ou par la stimulation du tronc cérébral, dépolarise les neurones TC et augmente la probabilité de déclenchement de PA suite à la genèse d'un PPSE ; dans ces conditions les informations à haute fréquence sont alors plus efficacement relayées au cortex (Castro-Alamancos, 2004).

La transmission des informations sensorielles dépend également de récepteurs métabotropiques au GABA présents au niveau pré-synaptique sur les terminaisons des fibres lemniscales. En effet, une forte concentration de GABA ambiant est susceptible d'activer ces récepteurs GABA_B et ainsi diminuer de manière tonique la transmission excitatrice au niveau de ces synapses sensorielles (Emri et al., 1996a; Emri et al., 1996b).

I.2.2. Les afférences excitatrices corticothalamiques

Il existe quatre types de projections corticothalamiques (CT) selon (Bourassa and Deschenes, 1995), mais seulement deux concernent les projections vers le VB :

- i) La plus commune provient des neurones localisés dans la partie supérieure de la couche VI du cortex. Cette projection d'un baril cortical au barillet thalamique associé forme une boucle fermée dans la voie de passage des informations entre cortex et thalamus et participe au traitement de l'information sensorielle (figure 8).
- ii) Le second type de projection provient des neurones de la partie inférieure de la couche VI du cortex. La majeure partie de ces neurones projette au niveau du noyau d'ordre supérieur du thalamus, le Pom, mais ceux-ci envoient également des collatérales qui établissent des synapses au niveau des barillets thalamiques du VB.

Les deux autres projections corticothalamiques contactent le Pom ; celles-ci permettent de transférer les informations sensorielles vers d'autres aires corticales, associatives et motrices. Ce retour cortical est à l'origine d'une boucle ouverte et permet une communication entre les aires corticales primaires et secondaires *via* le thalamus.

Les synapses glutamatergiques des neurones CT de la couche VI, représentent 30 à 40% des afférences reçues par les neurones TC (Montero, 1991). Cela permet au néocortex de contrôler de manière continue la transmission de l'information sensorielle au sein du réseau thalamocortical. Ce contrôle s'exerce de manière directe, mais également de manière indirecte en passant par le NRT (figure 8).

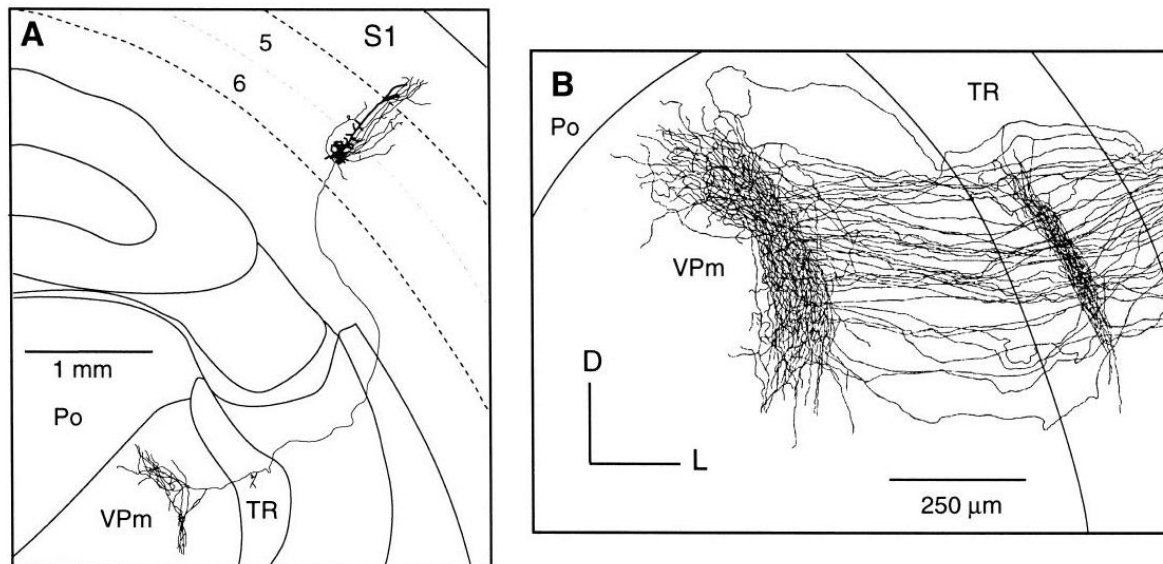


Figure 8 : Anatomie des projections CT sur le VPM

Reconstructions chez le rat des projections CT depuis le haut de la couche VI d'un baril du cortex somatosensoriel sur les neurones TC du VPM. Ces projections innervent par collatérales les neurones du NRT (noté TR sur la figure)

A : Neurone CT marqué à la biocytine : le corps cellulaire est localisé dans la couche VI, l'arborisation dendritique remonte vers les couches corticales supérieures (4 et 5) et l'axone projette vers le noyau thalamique VPM en émettant une collatérale dans le NRT

B : Terminaisons des fibres CT marquées par un traceur rétrograde, le BDA (Amine Dextran Biotinylé) injecté depuis la partie supérieure de la couche VI du baril cortical B3

D'après (Deschênes et al., 1998)

Cette connexion inhibitrice « feed-forward » (en avant), participe non seulement à l'intégration des informations sensorielles, mais joue également un rôle primordial au cours des oscillations associées au sommeil à ondes lentes (voir chapitre III) et dans le cas de certaines activités oscillatoires paroxystiques comme celles présentes dans des formes d'épilepsies (Paz et al., 2011).

a) Concernant les connexions directes CT → TC

Description anatomique : les terminaisons synaptiques au niveau du noyau VB se localisent sur la partie distale de l'arbre dendritique et sont généralement de petite taille (Hoogland et al., 1991) alors que les afférences en provenance de la couche V qui connectent les neurones du Pom, établissent des synapses plus larges (Liao et al., 2010). Ainsi, les terminaisons synaptiques de petite taille joueraient le rôle de « modulateur », alors que les larges boutons synaptiques joueraient plutôt le rôle de « moteur » (= « driver » ang.) (Landisman and Connors, 2007). Cependant, une étude utilisant des traceurs antérogrades injectés au niveau des cortex S1 et S2 montre qu'il existe également des synapses de taille importante au niveau du noyau de premier ordre qu'est le VB. Ces synapses sont localisées à la frontière entre le VB et le Pom, et au sein du VB, entre les deux noyaux VPM et VPL (Liao et al., 2010). Les auteurs proposent donc une nouvelle classification pour ces différentes zones, à côté des noyaux de premier et second ordre.

Description électrophysiologique : l'activation des fibres corticothalamiques induit un PPSE, résultant de l'activation de plusieurs types de récepteurs au glutamate, les récepteurs ionotropiques NMDA et AMPA et les récepteurs métabotropique, mGlu-R principalement du groupe I (Salt and Eaton, 1996; Salt, 2002; Turner and Salt, 2000). Contrairement au PPSE induit par les afférences lemniscales, les réponses à une stimulation à haute fréquence des afférences CT présentent une potentialisation à court terme appelé facilitation (Castro-Alamancos, 2004; Turner and Salt, 1998) (figure 9).



Figure 9 : Comparaison des caractéristiques électrophysiologiques des synapses CT et lemniscales

Trace pleine : Les PPSE enregistrés dans les neurones TC du VB de rats adultes suite à une double stimulation des afférences corticales espacées de 50 ms présentent une facilitation à court terme appelé PPF (Paired Pulse Facilitation). Ces réponses sont superposées, pour comparaison, avec les PPSE enregistrés suite à une double stimulation (50 ms) des afférences lemniscales (enregistrement en pointillés). Ces PPSE lemniscaux montrent quand à eux une dépression à court terme (PPD).

D'après Castro-Alamancos 2004

Ces propriétés de facilitation et le grand nombre de synapses CT compensent le faible poids de l'événement synaptique unitaire. Lors d'activités à haute fréquence, la mise en jeu de ces synapses CT permettraient de dépolariser les neurones TC (Turner and Salt, 1998). Comme nous le verrons dans le chapitre II.3.2, le contrôle du potentiel de membrane a un impact important sur le mode de décharge de ces neurones. Par ailleurs, une étude couplant enregistrements *in vitro* et dynamic-clamp dans les neurones TC du corps genouillé latéral a montré que le bruit synaptique excitateur généré par les entrées corticothalamiques participe au contrôle de la transmission thalamocorticale. Grâce à ce bruit, les neurones TC sont en mesure de répondre à des entrées sensorielles sur une large gamme d'amplitude (Wolfart et al., 2005) (figure 10).

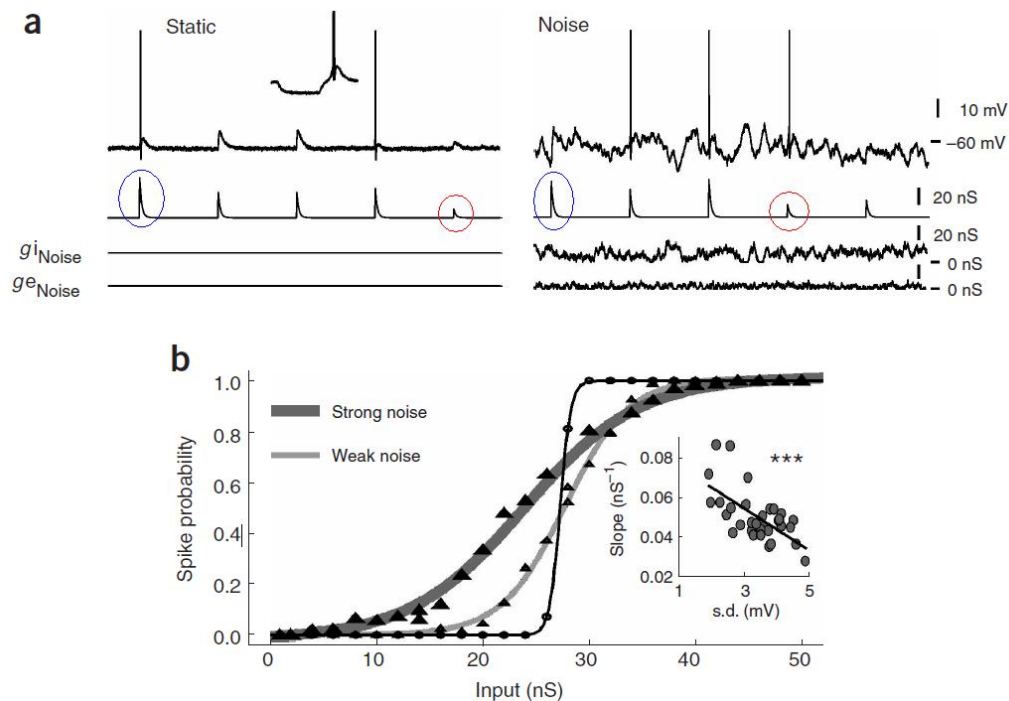


Figure 10 : Influence du bruit synaptique sur la fonction de transfert d'une cellule TC

a : Enregistrements intracellulaires des réponses d'un neurone TC *in vitro* à des stimulations excitatrices d'amplitudes variées .en condition statique (à gauche) et en présence de bruit synaptique. Les courants synaptiques excitateurs et le bruit excitateur (g^e) et inhibiteur (g^i) sont injectés dans le neurone TC par la technique de dynamic clamp. On observe qu'en condition statique seuls les courants synaptiques de grande amplitude déclenchent un PA. Lorsque du bruit synaptique est ajouté, noter la disparition des PA en réponse à des stimulations de grande amplitude (entourées en bleu), alors que des événements sous-liminaires deviennent supra-liminaires (entourées en rouge).

b : Courbe de gain représentant la probabilité de déclenchement d'un PA en fonction de l'amplitude de stimulation dans des conditions statique (noir), de faible (gris clair : weak noise) et de fort bruit synaptique (gris foncé : strong noise). Le bruit synaptique linéarise la fonction de transfert, il augmente la probabilité de décharge des neurones TC pour de faibles stimulations et la diminue pour des stimulations plus fortes.

D'après (Wolfart et al., 2005)

Le retour corticothalamique a pour rôle également d'affecter les propriétés spatiales et temporelles des champs récepteurs des neurones thalamiques, ce qui a été montré notamment au niveau du système visuel (Murphy et al., 1999). Au niveau du système somatosensoriel, l'augmentation de l'activité CT dans une colonne corticale augmente la réponse des neurones TC du barillet thalamique correspondant et diminue la réponse dans les barillets adjacents. Ce feedback CT permet donc une optimisation de la discrimination spatiale entre les vibrisses adjacentes (Temereanca and Simons, 2004).

b) Concernant les connexions CT → NRT

Description anatomique : les neurones inhibiteurs du NRT reçoivent des afférences glutamatergiques en provenance des neurones TC du complexe VB (détaillées plus tard), mais également du cortex, *via* des collatérales des afférences CT issues des neurones de la couche VI. Les synapses entre les neurones CT et les neurones du NRT sont de petite taille, elles contiennent peu de sites de libération, mais sont présentes en grande quantité essentiellement sur les parties distales de l'arborisation dendritique (Liu and Jones, 1999).

Description électrophysiologique : les afférences glutamatergiques en provenance du cortex et du thalamus représentent les afférences principales des neurones du NRT. Concernant celles en provenance de la couche VI du cortex S1, elles entraînent des PPSE avec un faible taux d'échec, comme le montre l'enregistrement de paires de neurones connectés (Gentet and Ulrich, 2004). Les PPSE évoqués ont une amplitude relativement faible (2,4 mV en moyenne) et une cinétique de décroissance rapide (11 ms), résultant du faible poids de la composante NMDA dans les PPSE d'origine corticale. Le PPSE est essentiellement dû à l'activation des récepteurs AMPA, en particulier de la sous-unité Glur4 (Golshani et al., 2001; Paz et al., 2011).

Contrairement aux CPSE en provenance des neurones TC (vu dans le chapitre I.1.3.), ceux d'origine corticale présentent une longue latence et une faible amplitude qui résultent de la petite taille des terminaisons. Des récepteurs mGlu sont également présents à cette synapse avec des localisations pré et post-synaptiques. L'activation tonique des récepteurs métabotropique au glutamate de type 2 (mGlu2Rs) situés pré-synaptiquement provoque une réduction de la libération de glutamate. L'application d'un antagoniste (le LY341495) augmente la fréquence des CPSE miniatures de l'ordre de 53% (Crabtree et al., 2013). Des récepteurs mGlu de type I sont observés à la synapse du côté post-synaptique et des récepteurs de type II en péri synaptique, mais leurs rôles fonctionnels ne sont pour l'heure pas

encore connus. Cependant, l'application d'agonistes spécifiques des sous-familles de mGluR a montré que l'activation du groupe I induit une dépolarisation des neurones du NRT, tandis que l'activation de ceux du groupe II induit une hyperpolarisation (Cox and Sherman, 1999).

L'afférence corticothalamique sur les neurones du NRT joue potentiellement un rôle majeur dans les activités du réseau en permettant une forte inhibition des neurones TC sous contrôle cortical. En effet, bien que les afférences corticothalamiques contactent directement les neurones TC, l'effet majeur des stimulations des couches profondes du cortex ne résulte pas en une excitation de ces neurones mais en une inhibition résultant du recrutement massif des neurones du NRT (Zhang and Jones, 2004). Par ailleurs pendant le sommeil, l'activation des afférences cortico-NRT permettrait la synchronisation, et le déclenchement de certaines activités oscillantes thalamiques du sommeil profond (Destexhe et al., 1998a; Fuentealba and Steriade, 2005).

I.2.3. Les afférences neuromodulatrices

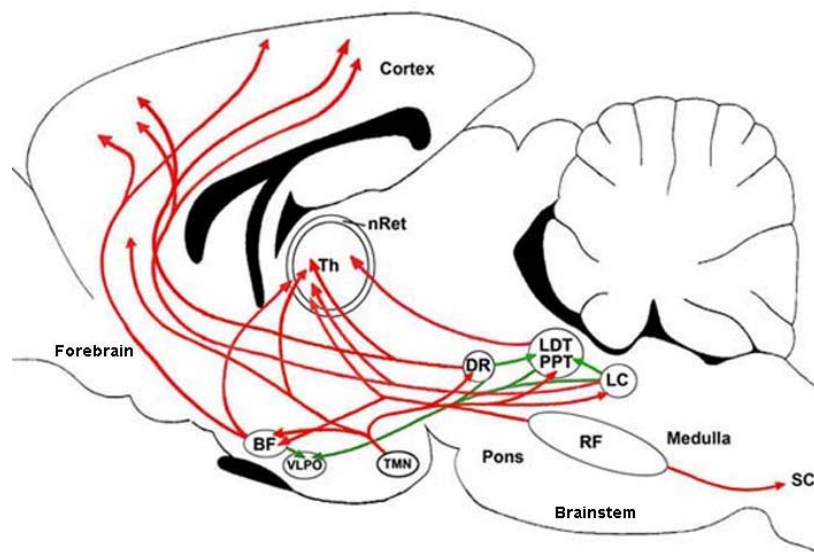


Figure 11 : Représentation schématique du système neuromodulateur

La majeure partie des corps cellulaires des neurones du système neuromodulateur sont localisés dans le tronc cérébral et projettent vers le thalamus (Th). Les afférences noradrénergiques proviennent du locus coeruleus (LC), les afférences sérotoninergiques du raphé dorsal (DR) et les afférences cholinergiques du noyau pédonculo-pontin et du noyau pontique tegmental latérodorsal (LDT/PPT) mais également du noyau basal de Meynert (BF). Le noyau tuberomammillaire (TMN) regroupe les cellules qui contiennent la monoamine, histamine. Les afférences excitatrices impliquées dans l'éveil sont indiquées en rouge, les afférences inhibitrices, en vert.

Outre les afférences excitatrices décrites précédemment, les neurones TC reçoivent également de nombreuses autres afférences dites neuromodulatrices, comprenant principalement les afférences noradrenergiques, serotoninergiques, cholinergiques et histaminergiques, en provenance du tronc cérébral et connectant le thalamus de manière non spécifique (figure 11).

Afférences noradrénergiques : l'ensemble des noyaux thalamiques est innervé par les afférences noradrenergiques, en provenance du locus coeruleus. Une stimulation du locus coeruleus, ou l'application par iontophorèse de noradrénaline induit une réponse tonique des neurones TC, le principal effet de ce neurotransmetteur étant de provoquer une dépolarisation lente (McCormick and Prince, 1988; McCormick and Wang, 1991) dû au blocage de la conductance potassique de fuite I_{Kleak} induite par les récepteurs adrénergiques de type $\alpha 1$. Cet effet est retrouvé aussi bien au niveau des neurones TC que des neurones du NRT (Kayama et al., 1982). L'activation des récepteurs adrénergiques de type β entraîne une activation du courant cationique I_h , menant à une dépolarisation du neurone jusqu'à la valeur du potentiel d'inversion de I_h , proche du seuil de déclenchement des PA (McCormick and Pape, 1990a).

Afférences serotoninergiques : les fibres serotoninergiques proviennent du raphé dorsal et se terminent au niveau de tous les noyaux thalamiques. Sur les neurones TC, l'effet d'une application de sérotonine a des effets similaires à celle de la noradrénaline, entraînant une dépolarisation lente (McCormick and Wang, 1991). Cette dépolarisation dépend uniquement de l'activation des courants I_h (McCormick and Wang, 1991). Par contraste, l'application *in vitro* de sérotonine entraîne également une dépolarisation lente des neurones du NRT, mais celle-ci dépend du blocage des conductances potassiques de fuite et non d'une activation du courant I_h (McCormick and Wang, 1991).

Afférences cholinergiques : la majorité de l'innervation cholinergique du thalamus provient des cellules du noyau pédonculo-pontin et pontique tegmental latéral. La stimulation de ces noyaux mésencéphaliques a un effet excitateur sur les neurones TC, se traduisant par une dépolarisation rapide due à l'activation des récepteurs nicotiniques (Hu et al., 1989). Elle est accompagnée par une dépolarisation plus lente dépendante de l'activation des récepteurs métabotropique à l'acétylcholine, les récepteurs muscariniques (Deschênes and Hu, 1990). La dépolarisation met en jeu la fermeture de la conductance potassique de fuite g_{Kleak} . À l'inverse, l'application par iontophorèse d'acétylcholine, ou la stimulation du raphé provoque une libération d'acétylcholine qui active les récepteurs muscariniques de type M_2 et entraîne

une hyperpolarisation des neurones GABAergiques du NRT (McCormick and Pape, 1988; Pape and McCormick, 1995).

Afférences histaminiques : Les neurones qui contiennent le monoamine, histamine et qui projette sur le thalamus sont localisés au niveau du noyau tubéro-mamillaire. À l'instar de l'acétylcholine, l'histamine a un effet opposé sur les neurones TC et NRT. En effet, alors que l'application d'histamine *in vitro* entraîne une dépolarisation des neurones TC *via* une réduction du courant potassique de leak dépendant de l'activation du récepteur histaminique H₁, sur les cellules du NRT, cette application entraîne une hyperpolarisation de la cellule par l'augmentation d'une conductance en chlore et *via* un mécanisme dépendant de l'activation de récepteur H₂. Par ailleurs, en présence d'antagoniste des récepteurs H₁, l'activation des récepteurs H₂ provoque une légère dépolarisation due à une activation de I_h par l'intermédiaire d'une augmentation de la concentration d'AMPc (K. H. Lee et al., 2004; McCormick and Williamson, 1991).

Peptides et autres molécules neuroactives : Des neuropeptides sont localisés dans la majeure partie des fibres excitatrices afférentes au thalamus où leur libération coïnciderait avec celle de l'acide aminé excitateur prédominant. On retrouve par exemple la cholecystokinine (CCK) et le neuropeptide Y dans les neurones TC et CT. (Allen et al., 1983; Burgunder and Young, 1990; Hunt et al., 1987; Ingram et al., 1989; Kaneko et al., 1985). Les études sont nombreuses, m'intéressant principalement à la synapse NRT → TC, nous pouvons noter que la somatostatine, qui colocalise avec le neurotransmetteur GABA dans les neurones du NRT, inhibe la transmission GABAergique aux synapses inhibitrices formés sur les neurones TC (Leresche et al., 2000). La somatostatine inhibe également la libération de glutamate aux synapses excitatrices arrivant sur les neurones du NRT (Sun et al., 2002), la combinaison de ces effets aurait des conséquences anti-oscillante au niveau du réseau intrathalamique (Sun et al., 2002).

I.3. Les afférences GABAergiques

Comme nous venons de le voir, tous les axones des cellules TC et corticothalamiques (couche VI) traversent le NRT, chacun émettant 2 à 3 collatérales vers les cellules de ce noyau (Jones, 2002). Les neurones du NRT contactent en retour les neurones TC et établissent également entre eux des synapses électriques et chimiques. La grande majorité de l'inhibition des neurones TC du VB provient du NRT et cette synapse inhibitrice, sur laquelle porte mon travail de thèse, joue un rôle clé dans l'excitabilité thalamique (Steriade et al., 1997). Je présenterai cette synapse, et les autres synapses GABAergiques formées par les neurones du NRT, après avoir brièvement décrit l'organisation de ce noyau.

I.3.1. Organisation du NRT

Le NRT est composé exclusivement de neurones inhibiteurs (Pinault, 2004). Situé entre le thalamus dorsal et le cortex, il occupe une position stratégique, au sein de la boucle thalamocorticale. Il est impliqué dans la plupart des modalités fonctionnelles, qu'elles soient sensorielles, motrices ou limbiques. Cependant, chaque neurone du NRT répond individuellement à une modalité particulière (Guillery and Harting, 2003).

Les neurones du NRT ont une morphologie particulière, leur soma de forme ovoïde est allongé dans l'axe longitudinal, cet axe du corps cellulaire est tangent à la frontière entre le NRT et les noyaux thalamiques. Leur arborisation dendritique peut s'étendre de quelques dizaines à plusieurs centaines de microns, souvent suivant l'axe dorso-ventral ou rostro-caudal, plus rarement certains neurones présentent des ramifications dendritiques dans toutes les directions. Il existe cependant des formes intermédiaires (Pinault, 2004).

I.3.2. Connexions NRT → TC

Les axones des neurones du NRT émergent du soma ou d'une dendrite et forment une arborisation sphérique ou allongée suivant l'axe rostro-caudal d'une taille de 100 à 150 µm (Pinault et al., 1995). Dans la majorité des cas, la projection des afférences du NRT sur les neurones VB, se fait perpendiculairement à la délimitation entre ces deux structures (figure 12). Des expériences d'« uncaging » localisé de glutamate dans le NRT, couplées à l'enregistrement électrophysiologique des réponses des neurones TC montrent que seule la stimulation d'une petite aire du NRT permet l'induction de Potentiels Post-Synaptiques Inhibiteurs (PPSI) dans les neurones TC. La zone du NRT qui entraîne une réponse au niveau

du neurone TC est appelée « empreinte ». Cette empreinte à une forme ovoïde dont l'axe longitudinal, long d'environ 300 μm , est parallèle à la bordure entre le NRT et le VB. Cette empreinte est également observée dans le cas d'un « uncaging » de glutamate au niveau du VB et d'un enregistrement des neurones du NRT. Cette somatotopie est conservée sur un axe médiolatéral et antéropostérieur (figure 13).

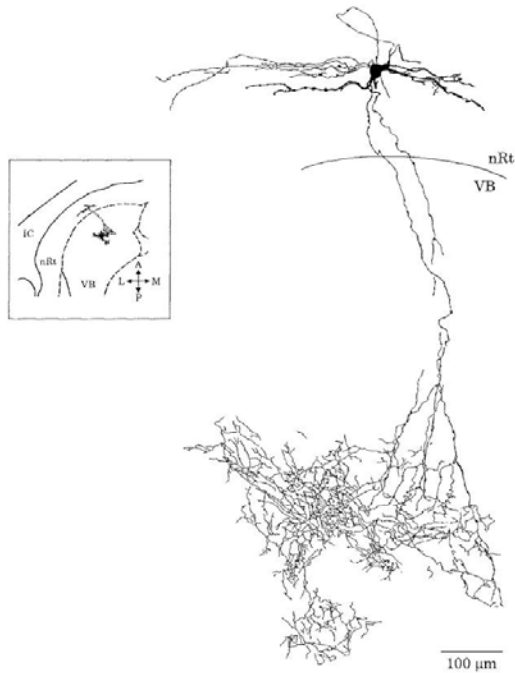


Figure 12 : Anatomie des projections des neurones du NRT sur le VB

Un neurone marqué à la biocytine du NRT de la région somatosensorielle projette dans le noyau VB.

.La projection axonale se fait dans un axe antéro-postérieur, perpendiculairement à l'axe de séparation des deux noyaux (entre nRt et VB).

Tranche horizontale de rat âgé de 10 – 16 jours, A = antérieur, L = latérale, P = postérieur et M = médian

D'après (Cox et al., 1996)

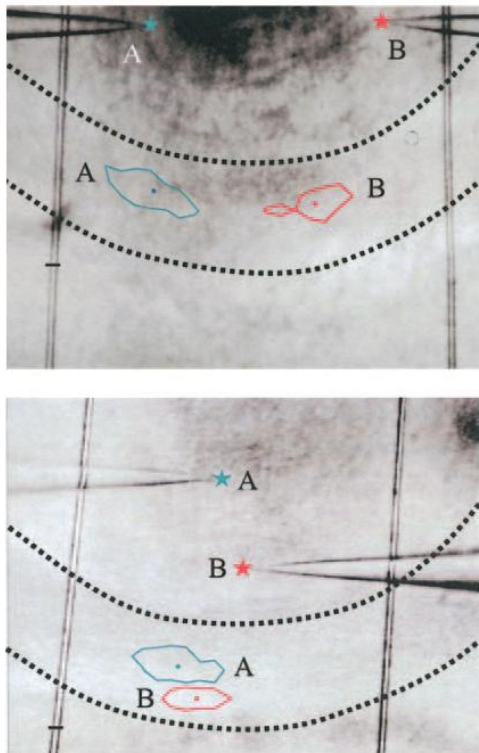


Figure 13 : Topographie des projections des neurones du NRT sur les neurones TC

Les lignes en pointillé symbolisent l'emplacement du NRT, le VB étant situé au-dessus.

Les expériences de décageage de glutamate dans le NRT ont permis de mettre en évidence la localisation des empreintes réticulaires permettant l'induction d'un PPSI dans les neurones TC symbolisés par les étoiles bleue et rouge.

A : Localisation des empreintes réticulaires pour deux cellules TC situées médiolatéralement.

B : Localisation des empreintes réticulaires pour deux cellules TC situées antérodorsalement

D'après (Lam and Sherman, 2005)

Des études utilisant des traceurs injectés en intracellulaire, montrent que les arborisations axonales des neurones du NRT sont cependant plus complexes et qu'elles peuvent être classées en trois catégories (Cox et al., 1996) allant d'une projection compacte à une projection diffuse pouvant connecter deux noyaux distincts, mais fonctionnellement liés (Pinault and Deschênes, 1998a).

Par ailleurs, des neurones du NRT, dont l'arborisation dendritique se chevauchent peuvent recevoir des afférences du VB (ou Pom) et contacter ensuite les neurones du Pom (ou VB) (Crabtree et al., 1998; Pinault and Deschênes, 1998a). Fonctionnellement, des expériences sur tranches horizontales de thalamus, préservant les connexions entre VB et NRT, mais non celles avec le cortex somatosensoriel, montrent qu'une stimulation des neurones du VB par application locale de glutamate entraîne un courant post-synaptique inhibiteur (CPSI) au niveau des neurones du Pom (Crabtree et al., 1998) (figure 14). Cette inhibition latérale permet une communication intrathalamique entre neurones TC ne relayant pas le même type d'information.

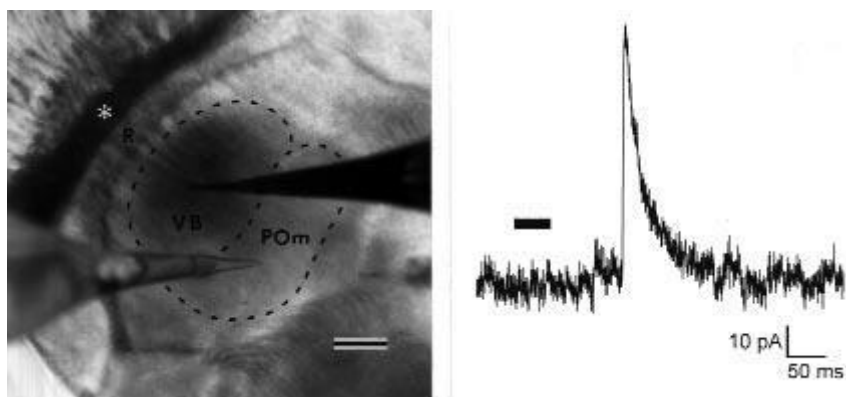


Figure 14 : Neurone du NRT impliqué dans une boucle ouverte entre deux noyaux thalamiques

CPSI enregistré dans un neurone du POM, suite à l'activation par du glutamate d'un neurone TC du VB. Le neurone du NRT (marqué R dans la figure), qui reçoit des afférences du neurone TC stimulé par le glutamate, projette dans le POM.

D'après (Crabtree et al., 1998)

Les connexions entre les neurones du NRT et les neurones TC peuvent former une boucle fermée, les neurones TC et NRT étant réciproquement connectés l'un à l'autre (Gentet and Ulrich, 2003). Un neurone du NRT peut également connecter un neurone TC qui ne le connecte pas en retour formant une boucle ouverte. Cette boucle ouverte peut se traduire de différentes façons :

- Les neurones du NRT peuvent connecter des neurones TC du même secteur sensoriel.

- Les neurones du NRT peuvent connecter les neurones TC du noyau thalamique d'origine, mais également un autre noyau sensoriel ou même moteur, impliqué ou non dans le relai de la même modalité (Crabtree and Isaac, 2002; Crabtree et al., 1998).

La topographie des connexions est donc complexe et de multiples configurations sont possibles (figure 15). Cependant, l'ensemble de ces données étaye l'hypothèse que le NRT participerait aux mécanismes d'inhibition latérale dans le thalamus; ce noyau participerait ainsi de manière active à la ségrégation spatiale des informations sensorimotrices (Pinault and Deschênes, 1998b).

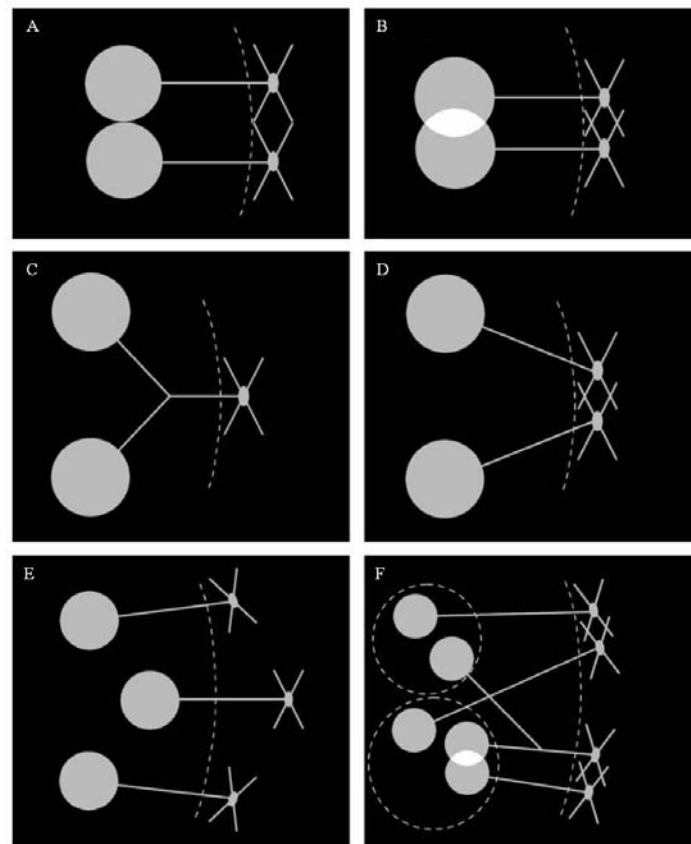


Figure 15 : Organisation topographique des projections du NRT

- A** : deux neurones du NRT proches innervent deux régions thalamiques proches
B : deux neurones du NRT dont les arborisations dendritiques se recouvrent innervent des régions thalamiques se recouvrant également
C : un neurone du NRT envoie un axone qui se divise et projette sur deux noyaux thalamiques distincts (un noyau de premier ordre et un noyau de second ordre)
D : deux neurones du NRT se recouvrant innervent deux noyaux thalamiques distincts
E : trois neurones du NRT de régions distinctes projettent sur des territoires thalamiques différents
F : deux neurones du NRT d'une même région peuvent innervent la même région thalamique ou deux régions distinctes.

D'après (Pinault and Deschênes, 1998a)

Les récepteurs GABAergiques exprimés à la synapse inhibitrice NRT-TC sont de deux types, ionotropiques et métabotropiques.

Les récepteurs GABA_A : des études en « cellule unique » RT-PCR (Browne et al., 2001) et en immunohistochimie (Pirker et al., 2000) ont montré que de nombreuses sous-unités étaient exprimées par les neurones TC du VB, suggérant l'existence d'une hétérogénéité des récepteurs GABA_A pentamériques. Les résultats combinés semblent montrer la présence de 5 sous-unités α (1 – 5), 3 sous-unités β (1 – 3), 2 sous-unités γ (2 – 3) et d'une sous-unité δ . Si tous les récepteurs GABA_A expriment des sous-unités α et β , il existe cependant une diversité de composition entre les récepteurs en fonction de leur localisation, les récepteurs synaptiques exprimant la sous-unité γ alors que les récepteurs extrasynaptiques expriment la sous-unité δ (Jia et al., 2005).

Des différences sont également observées en ce qui concerne la sous-unité $\alpha 4$. Alors qu'une étude immunocytochimique montre la présence de cette sous-unité chez le rat adulte (Pirker et al., 2000), celle-ci n'est pas détectée par des expériences de RT-PCR effectuées chez des rats âgés de 8 à 13 jours par l'équipe de **David PRINCE** et **John HUGUENARD** (Browne et al., 2001). Cette disparité provient probablement de la différence d'âge des animaux et à partir de 12 jours postnataux, les sous-unités constitutives des récepteurs GABA_A exprimées dans le thalamus de rat sont celles de l'adulte (Laurie et al., 1992). Cette sous-unité $\alpha 4$ est impliquée dans la composition d'une grande proportion des récepteurs GABA_A non-synaptiques du cerveau (Luscher et al., 2011) et le trafic du récepteur GABA_A à la surface dépend de son état de phosphorylation (Abramian et al., 2010).

Les récepteurs GABA_B : au niveau du complexe VB, des récepteurs GABA_B sont présents aussi bien du côté post-synaptique (Huguenard and Prince, 1994) que du côté pré-synaptique (Feuvre et al., 1997) sur les afférences du NRT. Les récepteurs GABA_B sont des récepteurs métabotropiques hétérodimériques, composés de deux sous-unités GB1 et GB2, couplés aux protéines G_{i/o}. GB1 présentent deux isoformes, GB1_a et GB1_b (Brock et al., 2005). Chaque isoforme est exprimée au niveau des neurones TC et les deux isoformes participeraient à inhiber la libération de GABA au niveau de la synapse NRT-TC (Ulrich et al., 2007), contrairement à ce qui semble se passer à la terminaison CT où seule l'isoforme GABA_{B(1a,2)} semble inhiber la libération de glutamate (Ulrich et al., 2007). La localisation des différentes isoformes et leurs rôles reste encore largement méconnus.

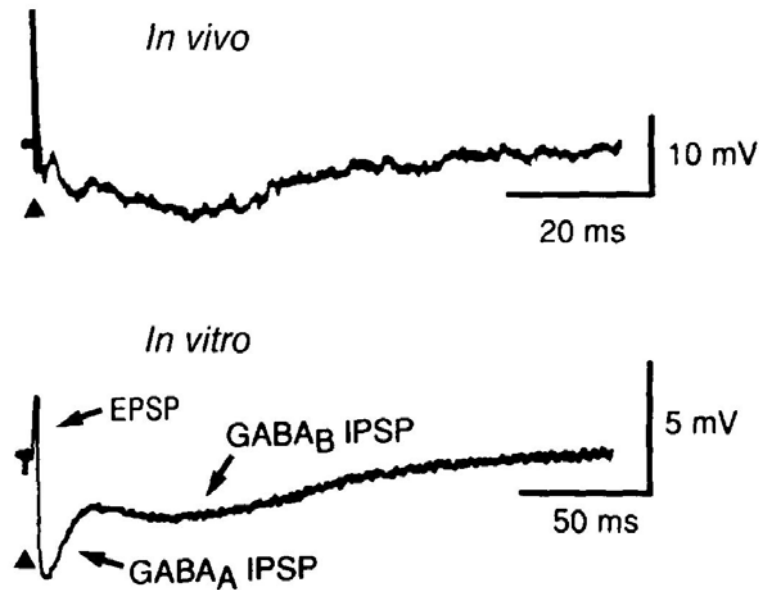


Figure 16 : PPSI enregistrés dans un neurone TC

Les enregistrements intracellulaires de neurones TC du LGN montrent une séquence de potentiels post-synaptiques suite à la stimulation du tractus optique *in vivo* chez le chat et *in vitro* chez le rat. Le potentiel membranaire est maintenu à -60 mV.

Le PPSE sensoriel (EPSP) est suivi par une hyperpolarisation constituée d'un PPSI GABA_A de courte durée suivi d'un PPSI GABA_B.

D'après (Crunelli and Leresche, 1991)

La libération de GABA par les neurones du NRT déclenche dans les neurones TC un PPSI qui peut présenter une cinétique biphasique. La première composant, rapide, résulte de la mise en jeu des récepteurs ionotropiques GABA_A (Crunelli and Leresche, 1991; Huguenard and Prince, 1994; Soltesz and Crunelli, 1992). Elle est due à une entrée de chlore (Cl⁻) et de bicarbonate par les canaux GABA_A et présente un potentiel d'inversion proche de celui des ions chlorure. La deuxième composante, plus lente, est le fruit de l'activation des récepteurs GABA_B, elle s'inverse à la valeur du potentiel d'inversion des ions potassiques, car au niveau post-synaptique, l'activation du complexe β/γ de la protéine G_{i/o} couplé aux récepteurs GABA_B, permet l'activation des canaux GIRK (G-protein-activated inwardly rectifying K⁺). Ceci a pour effet, une sortie des ions K⁺ et donc une hyperpolarisation des neurones TC. Cette composante GABA_B n'est pas systématiquement présente et elle est d'autant plus marquée que les neurones du NRT déchargent à haute fréquence (Kim et al., 1997).

Ces PPSI GABA_A et GABA_B sont dus à l'activation des récepteurs synaptiques cependant les molécules de GABA diffusent également à l'extérieur de la synapse et activent les récepteurs extrasynaptiques (Farrant and Nusser, 2005). Cette activation tonique induit un courant

persistant, qui participe à maintenir le niveau de polarisation des neurones TC, permettant le contrôle du transfert de l'information sensorielle au cortex (Cope et al., 2005). Le courant tonique représentant ~80% de la transmission GABAergique au niveau des neurones TC (Belelli et al., 2005).

Une étude récente de l'équipe de **László ASCÁDI** a également mis en évidence un rôle essentiel des récepteurs GABA_A extrasynaptiques dans la communication NRT → TC (Rovó et al., 2014). Si la délétion des récepteurs GABA_A synaptiques (exprimant la sous-unité $\gamma 2$), empêche la transmission de l'inhibition lors de décharges toniques des neurones du NRT, celle-ci est préservée, grâce à l'activation des récepteurs extrasynaptiques, lorsque les neurones déchargent de manière phasique par bouffées de potentiels d'action.

Une autre étude confirme qu'en plus de leur rôle d'inhibition tonique des neurones TC, les récepteurs GABA_A extrasynaptiques semblent clairement participer à la communication phasique entre les neurones GABAergiques du NRT et les neurones TC (Herd et al., 2013). En effet, en supprimant les récepteurs GABA_A contenant la sous-unité $\alpha 4$, qui compose les récepteurs extrasynaptique, les auteurs montrent que la durée des PCBS déclenchés par l'évocation d'un CPSI dans les neurones TC sont considérablement réduit (Herd et al., 2013).

I.3.3. Interconnections NRT → NRT

Au sein du NRT, les neurones GABAergiques communiquent entre eux par le biais de connections chimiques ou électriques.

a) Les synapses chimiques

La présence de CPSI lors de stimulations intra-NRT (Feuvre et al., 1997; Ulrich and Huguenard, 1996; Zhang et al., 1997), d'enregistrement de paires de neurones du NRT (Parker et al., 2009), de photostimulations de glutamate cagé dans le NRT de rats (Deleuze and Huguenard, 2006; Lam et al., 2006), de stimulations électriques du cortex (Zhang and Jones, 2004), ou du NRT (Zhang et al., 1997) sont autant de preuves de l'existence de synapses chimiques intra-NRT. Ces synapses prédominent dans le plan antéropostérieur et des courants GABAergiques peuvent être observés en réponse à des stimulations du NRT distantes de plusieurs centaines de microns du neurone GABAergique enregistré (Deleuze and Huguenard, 2006; Sanchez-Vives et al., 1997). Néanmoins, ces résultats ont été obtenus sur des animaux jeunes, âgés de moins de 17 jours. À l'inverse, l'enregistrement de paires de neurones du NRT sur des tranches de thalamus de rats âgés de 14 à 21 jours n'a pas permis de

retrouver des CPSI (Landisman et al., 2002). De même, chez des souris âgées de plus de 30 jours, la stimulation spécifique des neurones CT via l'expression de channelrhodopsine évoque un PPSE dans les neurones du NRT, mais ce PPSE n'est jamais suivi d'un PPSI GABAergique qui résulterait de la mise en jeu de connections synaptiques intra-NRT (Cruikshank et al., 2010). Ces résultats semblent montrer que l'existence même de synapses chimiques entre ces neurones serait liée à l'âge des animaux. La situation pourrait cependant être plus complexe car d'autres études ont montré des différences dans le type de synapses chimiques en fonction de l'âge de l'animal. Chez les rats adultes, la quasi-exclusivité des synapses entre les neurones du NRT serait dendrodendritiques (Pinault et al., 1997), alors que chez le rat jeune, les synapses axodendritiques semblent majoritaires (Cox et al., 1996).

Les CPSI enregistrés dans les neurones du NRT présentent une cinétique de décroissance trois fois plus lente que ceux des neurones TC (CPSI diminué de moitié au bout de 60msec contre 20 msec respectivement) (Zhang et al., 1997). Si l'on observe la composition moléculaire des récepteurs GABA_A, on remarque que les deux types de neurones n'expriment pas les mêmes sous-unités, les principales différences étant que dans le NRT les récepteurs GABA_A ne semblent pas exprimer la sous-unité β contrairement aux neurones TC (Browne et al., 2001; Pirker et al., 2000). Cette différence de composition, notamment en sous-unités β , explique probablement les cinétiques respectives des CPSI, différence que l'on retrouve aussi dans les temps d'ouverture des récepteurs GABA_A 14,6 ms au niveau du NRT, contre seulement 3,8 ms dans le VB. Une autre source de différence résulterait d'une composante post-synaptique GABA_B moindre dans les neurones du NRT que dans les neurones TC. En effet, les récepteurs GABA_B, sont faiblement exprimés post-synaptiquement par les neurones du NRT alors qu'ils sont présents au niveau des terminaisons intra-NRT où ils contrôlent la libération de GABA (Ulrich and Huguenard, 1996).

Récemment, des expériences menées en patch perforé ont montré que la réponse synaptique des neurones du NRT à la libération de GABA était dépolarisante. Ainsi, l'activité interne du NRT est susceptible, par ses synapses chimiques, d'induire des PA (Sun et al., 2012). Ce mode d'action particulier d'une synapse GABAergique résulte d'une forte concentration intracellulaire en Cl⁻, due à la faible expression du transporteur KCC2 (Sun et al., 2012).

Un an plus tôt, la même équipe avait caractérisé une des premières formes de plasticité intrathalamique, au niveau de ces synapses NRT-NRT. Leur étude réalisée en potentiel imposé met en évidence un phénomène de « depolarisation-induced suppression of inhibition », DSI. Cette dépression se met en place *via* la libération par le neurone post-

synaptique d'un messenger rétrograde endocannabinoïde (2-AG), qui active les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 situés pré-synaptiquement (Sun et al., 2011).

Enfin, la libération de GABA entre neurones du NRT peut également être contrôlée par les récepteurs NMDA situés pré-synaptiquement aux synapses dendrodendritiques NRT-NRT. Il a été montré, *in vitro*, que ces récepteurs et plus particulièrement ceux de type NR2B, sont activés de manière tonique et favorisent la libération de GABA (Crabtree et al., 2013).

Les synapses dendrodendritiques entre neurones du NRT permettent de réguler l'activation réticulaire. En permettant la mise en place de mécanismes d'inhibition latérale, elles participent à la communication entre barillets et entre différents noyaux thalamiques. Une autre source de communication, plus locale, entre les neurones du NRT est également à l'œuvre, grâce à des connexions électriques.

b) Les synapses électriques

Les synapses électriques intraréticulaires sont constituées d'homomères de connexines 36 (Landisman et al., 2002). C'est dans le plan dorsoventral que l'on retrouve la majorité des synapses électriques (Deleuze and Huguenard, 2006), et seul un tiers des neurones semble être interconnecté, la distance entre ces neurones n'excédant jamais 35 μm . Deux neurones connectés par ce biais peuvent se synchroniser, mais les propriétés de filtre passe-bas de ces connexions favorisent la transmission d'activités à basse fréquence aux alentours de 1 Hz. Ainsi, les bouffées de PA qui sont sous-tendues par une dépolarisation lente du potentiel de membrane sont mieux transmises d'un neurone à l'autre que des PA isolés dont le front de dépolarisation est beaucoup plus rapide (Long et al., 2004). Cette communication est bidirectionnelle et l'efficacité de la transmission, traduite par le coefficient de couplage symétrique, est de l'ordre de 3%. Ainsi, une variation de potentiel de 10 mV dans le neurone A va modifier le potentiel du neurone B, relié par des synapses électriques, de 0,3 mV (Landisman et al., 2002). Ces synapses sont régulées, d'une part par les récepteurs mGlu qui peuvent conduire, lors d'une forte activation, à une diminution de l'ordre de 30% de l'efficacité de couplage (Landisman and Connors, 2005), mais aussi par des phénomènes de dépression à long terme qui sont induits par l'entrée de Ca^{2+} lors de la répétition de bouffée de PA (Haas et al., 2011).

Ce couplage électrique pourrait donc jouer un rôle important lors des phases de sommeil. Les neurones du NRT déchargent alors en bouffée et les synapses électriques permettraient une synchronisation rapide du réseau réticulaire (Bal and McCormick, 1993).

Les neurones TC, par l'intégration des diverses afférences synaptiques, participent au traitement de l'information sensorielle pendant l'éveil. Au cours du sommeil, les propriétés intrinsèques de ces neurones leur confèrent une excitabilité particulière, dépendante entre autres du canal calcique de type T. L'activation de ce canal dépend du niveau de polarisation des neurones TC, directement corrélée au poids des différentes arrivées synaptiques. Dans le chapitre suivant, nous verrons que ce canal définit le mode de décharge des neurones thalamiques et participe à la genèse et au maintien des différentes activités oscillatoires qui se produisent pendant les phases de sommeil.

II. Rôle du canal calcique de type T dans l'excitabilité thalamique

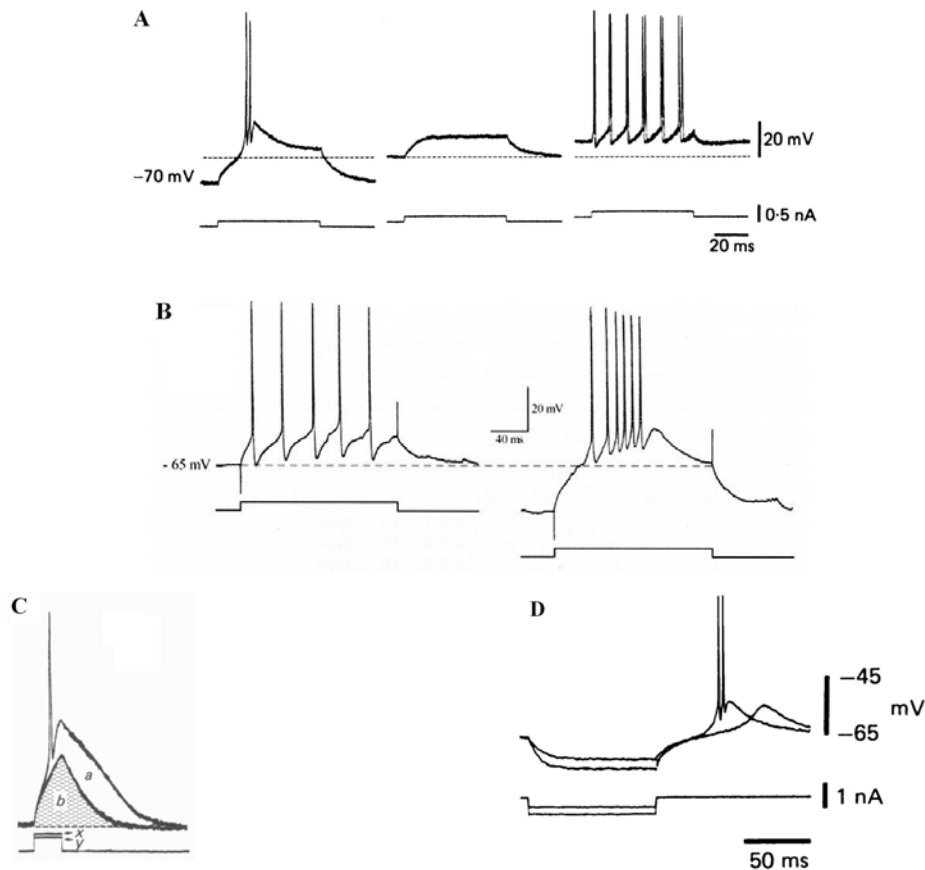


Figure 17 : Les deux modes de décharge des neurones thalamiques

A : Réponses d'un neurone TC de cochon d'Inde, enregistré sur des préparations de tranches de thalamus, à l'injection d'un échelon de courant dépolarisant. Pour un potentiel de membrane de -70 mV, l'injection de courant induit une bouffée de PA. La même injection de courant à un potentiel plus dépolarisé (environ -55 mV ; ligne pointillée), produit une dépolarisation n'induisant qu'une réponse passive du neurone TC. Une décharge tonique de PA est induite dans le cas où le potentiel de membrane de départ est davantage dépolarisé.

B : Réponses d'un neurone du NRT de chat enregistré *in vivo*, à l'injection d'un échelon de courant dépolarisant. Pour un potentiel de -65 mV (ligne pointillée), l'injection de ce créneau de courant induit une décharge tonique du neurone. Après hyperpolarisation du neurone, le créneau dépolarisant permet la genèse d'une bouffée de PA.

C : Schéma représentant un potentiel calcique à bas-seuil (PCBS) (b), dont l'amplitude est insuffisante pour atteindre le seuil de décharge des PA. Lorsque l'amplitude du créneau de courant dépolarisant est augmentée (de y à x), la dépolarisation calcique permet alors d'atteindre le seuil de décharge des PA (a).

D : L'injection d'un courant hyperpolarisant à partir d'un potentiel dépolarisé génère un rebond sous-tendu par un PCBS.

D'après (Jahnsen and Llinas, 1984a) pour **A** et **C** ; (Contreras et al., 1992) pour **B** ; (Crunelli et al., 1987b) pour **D**

II.1. Description du canal calcique de type T

Les canaux calciques de type T appartiennent à la superfamille des canaux voltage-dépendants, incluant les canaux Na^+ et K^+ (Jan and Jan, 1992). Les premières études de ces canaux T, réalisées en potentiel imposé, sur des œufs d'étoiles de mer, laissent penser à une homologie avec les canaux Na^+ (Hagiwara et al., 1975). Cette ressemblance serait due d'après **Richard W. TSIEN**, à une divergence précoce des canaux T dans la famille des canaux calciques, juste après la rupture phylogénétique entre canaux sodiques et canaux calciques (Tsien, 1998). Ce n'est qu'à partir du moment où le clonage du canal T devint possible, qu'ont pu être précisées plus en détail les caractéristiques biophysiques des canaux T (Perez-Reyes et al., 1998).

II.1.1. Histoire du courant T thalamique

Les neurones thalamiques présentent deux modes de décharge, le mode tonique et le mode par bouffées de PA à haute fréquence. Dès les années 60, les études menées par **John Carew ECCLES** ont mis en évidence, par des enregistrements *in vivo* des neurones TC, la présence de décharges en bouffées de PA (Andersen et al., 1964), sans en détailler précisément l'origine, mais en soulignant néanmoins le rôle important de la connectique particulière du réseau thalamocortical et l'action des neurones inhibiteurs dans la production de « bursts ». Il aura fallu attendre les années 80 avec l'avènement des enregistrements de neurones sur tranches et le développement des techniques de « patch clamp » en cellule entière (Hamill et al., 1981) pour comprendre les mécanismes sous-jacents à ces modes de décharges. Le groupe du Dr. **Rodolfo LLINÁS** put ainsi montrer que les deux modes de décharges dépendaient du niveau de polarisation des neurones TC (Jahnsen and Llinas, 1984a; Llinás and Jahnsen, 1982) (figure 17A); dans la foulée, des études *in vivo* des réponses de neurones TC chez le chat anesthésié arrivèrent à la même conclusion (Deschenes et al., 1984; Roy et al., 1984). Ce fut ensuite au tour des études portant sur le NRT, de mettre en évidence cette dichotomie dans le mode de décharge des neurones inhibiteurs, d'abord *in vivo* (Mulle et al., 1986; Steriade et al., 1986) (figure 17B) puis *in vitro* (Avanzini et al., 1989). L'activité des neurones thalamiques dépend donc de leur niveau de polarité, elle est le fruit des propriétés électriques intrinsèques aux neurones et de leur connectivité. En cela, lorsque les neurones sont relativement dépolarisés ($V_m \sim -55 \text{ mV}$), ils répondent à un créneau de courant dépolarisant par une décharge tonique de PA à une fréquence n'excédant pas les 80

Hz, cette décharge dure tout le temps de la dépolarisation. En revanche, un créneau de courant dépolarisant appliqué à des neurones hyperpolarisés, avec un potentiel de membrane en deçà de -70 mV, induit une dépolarisation membranaire transitoire, surmontée d'une décharge à haute fréquence de PA (350 à 450 Hz) (Crunelli et al., 1987b) (figure 17C). Cette dépolarisation membranaire transitoire repose sur l'activation d'un canal calcique, on le nomme dès lors Potentiel Calcique à Bas Seuil (PCBS) (figure 17D). Cette dépolarisation est due à un courant calcique transitoire sous-tendu par l'activation d'un canal calcique voltage dépendant à bas-seuil d'activation, appelé canal T. Ces PCBS ont été caractérisés, aussi bien au niveau des neurones TC (Coulter et al., 1989), qu'au niveau des neurones du NRT (Huguenard and Prince, 1992). Les caractéristiques des courants calciques, que nous détaillerons par la suite, divergent néanmoins d'un noyau à l'autre au sein du thalamus. Cela est dû à l'existence de plusieurs isoformes de ces canaux, qui ne s'expriment pas de la même manière dans le VB et le NRT.

II.1.2. Composition du canal T

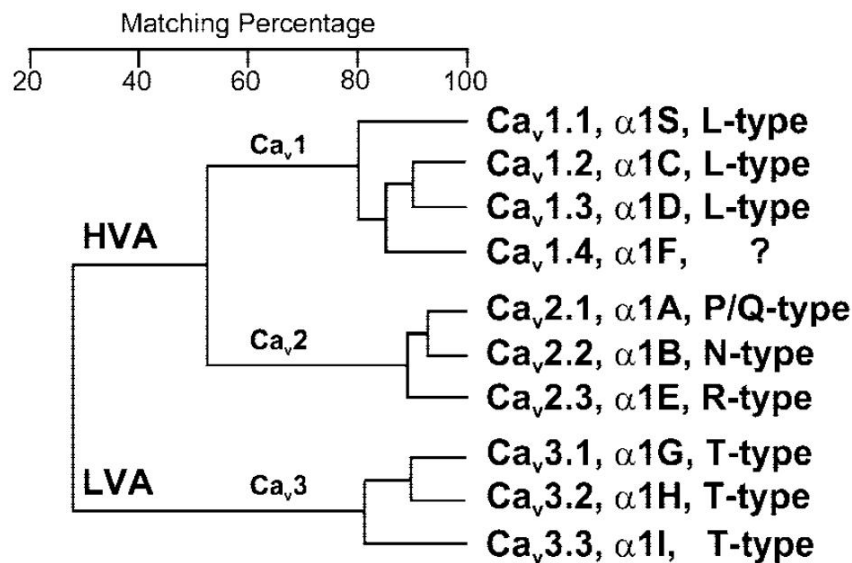


Figure 18 : Nomenclature et phylogénie des sous-unités $\alpha 1$ des canaux calciques dépendants du voltage

L'arbre phylogénétique des canaux calciques est construit sur des bases d'alignement de régions transmembranaires et des boucles formant les pores des canaux humains. Les canaux à bas-seuil d'activation semblent avoir divergé à partir d'un canal calcique ancestral, avant la bifurcation entre les familles Ca_v1 et Ca_v2 des canaux HVA.

D'après (Perez-Reyes, 2003)

Le pore du canal est constitué de la sous-unité $\alpha 1$, dont le clonage des séquences génétiques a permis la construction d'un arbre phylogénique (Cribbs et al., 1998; Lee et al., 1999a; Perez-Reyes, 2003) (figure 18). La sous-unité $\alpha 1$ est composée de quatre domaines homologues (I à IV), chaque domaine étant constitué de six segments transmembranaires (S1 à S6) (Catterall et al., 2005; Perez-Reyes, 1999). Aucune sous-unité auxiliaire spécifique des canaux calciques de type T n'a été identifiée à l'heure actuelle. Ainsi, il existe trois isotypes de canaux T, Ca_v3 : $\text{Ca}_v3.1$ ($\alpha 1G$), $\text{Ca}_v3.2$ ($\alpha 1H$) et $\text{Ca}_v3.3$ ($\alpha 1I$), qui génèrent des courants calciques à bas seuil d'activation, LVA (Low Voltage Activated nomenclature issue de (Carbone and Lux, 1987)). Les canaux des sous-familles Ca_v1 et Ca_v2 génèrent quant à eux des courants calciques à haut seuil d'activation, HVA (High Voltage Activated), ils sont également composés de plusieurs isotypes de la sous-unité $\alpha 1$, mais également de sous-unités auxiliaires qui sont au nombre de trois : $\alpha 2$ - δ , β et γ . Ces sous-unités auxiliaires, même si elles ne sont pas constitutives des canaux T, peuvent en modifier leur expression. Par exemple la coexpression de la sous-unité $\alpha 2$ - δ_1 et du canal $\text{Ca}_v3.1$, augmente son expression à la membrane (Dolphin et al., 1999), dans le même temps, la déplétion de la sous-unité β ne modifie pas les propriétés des canaux calciques de type T (Lambert et al., 1997). Au final, l'expression des sous-unités auxiliaires des canaux HVA n'est pas un élément déterminant à la fonctionnalité des canaux LVA (Perez-Reyes, 2006).

Les trois isotypes des canaux T diffèrent par leurs propriétés biophysiques et leur répartition au sein du SNC et localement au sein du thalamus. De manière générique, ces canaux sont appelés, canaux **T** pour leurs propriétés biophysiques, le courant qu'ils génèrent étant transitoire, RW. Tsien proposa le nom « **T** » pour « Tiny » ou « Transient ».

II.1.3. Expression du canal T dans le thalamus

Une approche par hybridation *in situ* a permis de localiser les sous-unités des canaux T au sein du thalamus. À l'échelle du cerveau de rat, cette approche a montré une expression de $\text{Ca}_v3.1$ au niveau des neurones TC alors que les neurones du NRT semblent préférentiellement exprimer $\text{Ca}_v3.3$ et dans une moindre mesure $\text{Ca}_v3.2$ (Talley et al., 1999).

Concernant la localisation des canaux sur l'arborisation dendritique, l'absence d'anticorps spécifique dirigé contre les différents isotypes des LVA, n'a pas permis d'études précises. Au niveau des neurones TC, des études de modélisation supposeraient une localisation de $\text{Ca}_v3.1$ sur l'intégralité de l'arbre dendritique avec une concentration plus grande dans les parties distales (Destexhe et al., 1998b). Ces résultats vont à l'encontre de ceux obtenus par des

enregistrements dendritiques, qui montreraient plutôt une localisation relativement concentrée des canaux calciques de type T au niveau des dendrites proximales (Williams and Stuart, 2000). Il semble toute fois clair que des canaux calciques de type T sont présents sur l'ensemble de l'arborisation dendritique, permettant la propagation des courants calciques jusqu'aux dendrites les plus distaux. Une étude en microscopie biphotonique associée à l'imagerie calcique intracellulaire montre que lorsque l'on déclenche des courants calciques de type T soit en injectant des échelons de courants au niveau somatique, soit en activant des synapses qui contactent la partie distale de l'arborisation dendritique, on observe des entrées de calcium sur l'intégralité de l'arborisation dendritique. Ces entrées de calcium sont sans doute dues aux canaux T étant donné 1) qu'aucun signal calcique n'est enregistré lors de la « backpropagation » de PA qui permet l'activation des canaux HVA et non des canaux T, et 2) que ces signaux calciques sont bloqués lors de l'application de TTA-P2, un antagoniste spécifique des canaux T (Errington et al., 2012, 2010) (figure 19).

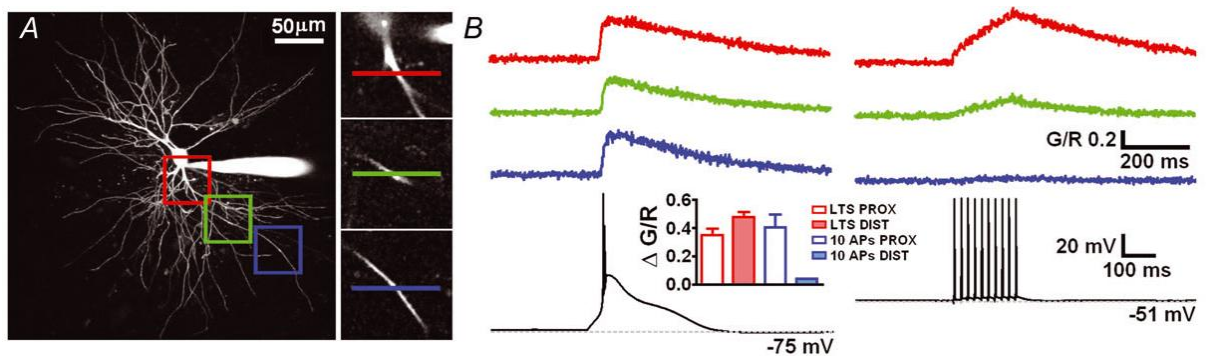


Figure 19 : Propagation du signal calcique dans un neurone TC du corps géniculé médian de chat enregistré *in vitro*

L'imagerie calcique associée à la microscopie bi-photonique montre la propagation de l'influx calcique dans le neurone TC en fonction de son mode de décharge. L'application d'un PCBS, à partir d'un potentiel de membrane de -75 mV, entraîne une augmentation significative de la charge calcique (B), dans l'ensemble du neurone, du soma (carré rouge en (A)), aux dendrites (proximales : carré vert ; distales : carré bleu (A)). Lorsque le neurone TC décharge de manière tonique à partir d'un potentiel de membrane de -51 mV une augmentation significative de la charge calcique est observée uniquement au niveau somatique.

D'après (Errington et al., 2012)

Contrairement à la situation rencontrée pour les neurones TC, l'analyse du rôle des canaux calciques dans les neurones du NRT nécessite de prendre en compte la présence des deux isoformes des canaux calciques de type T. Dans ces neurones, les enregistrements dendritiques sont difficiles en raison du faible diamètre des prolongements. Des travaux de modélisation suggèrent une forte densité des canaux dans les parties distales de l'arborisation

dendritique (Destexhe et al., 1996). Une étude menée par le groupe de **Slobodan M. TODOROVIC** basée sur des enregistrements en patch nucléé, confirme les prédictions du modèle développé par **Alain DESTEXHE**, en précisant, de par leur cinétique particulière (voir chapitre II.2), que les canaux présents au niveau du soma seraient du type $\text{Ca}_v3.2$, alors que les canaux $\text{Ca}_v3.3$ auraient une localisation dendritique (Joksovic et al., 2005). Récemment, une étude d'imagerie calcique biphotonique a confirmé l'importance de la présence des canaux T au niveau dendritique en montrant qu'une stimulation distale des dendrites déclenche une forte réponse calcique sous-tendue par les canaux T, alors même que les canaux T somatiques sont inactivés (Crandall et al., 2010). Une autre étude a également montré que lors de décharge tonique de PA les entrées de calciums évoquées par la propagation rétrograde des PA dépendaient du recrutement des canaux T présents dans la partie plus distale de l'arborisation dendritique (Chausson et al., 2013).

II.2. Propriétés des courants T

Le clonage des différents isotopes de LVA a permis une étude plus approfondie des caractéristiques biophysiques de ces canaux, même si dès le milieu des années 80, de nombreuses équipes avaient déjà caractérisé les principales propriétés des courants T (Carbone and Lux, 1987; Fedulova et al., 1985; Llinás and Yarom, 1981; Nowycky et al., 1985).

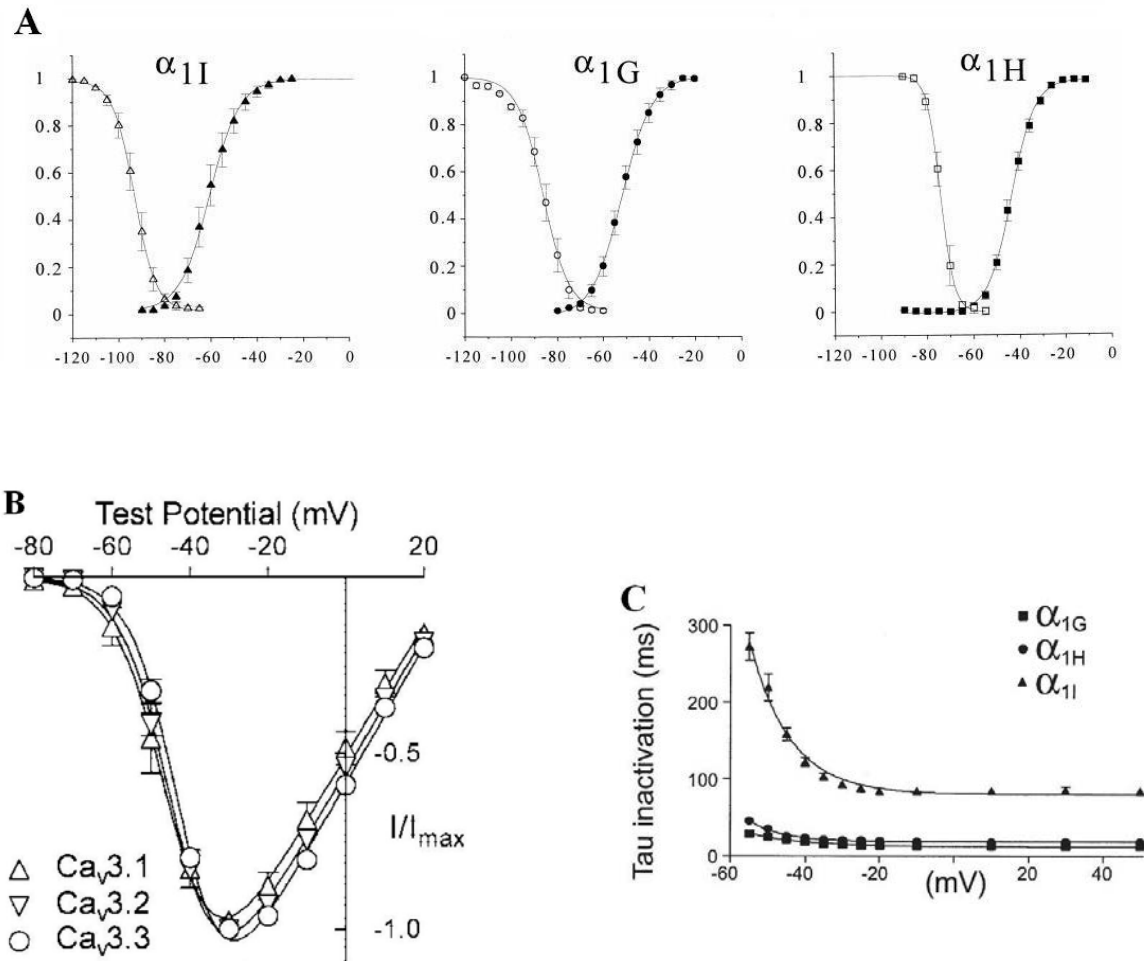


Figure 20 : Propriétés biophysiques des canaux recombinants $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ et $Ca_v3.3$ exprimés dans les cellules HEK293

A : Courbes d'activation (symboles pleins) et d'inactivation à état stationnaire « (symboles vides) obtenues pour chacun des 3 isotopes de canaux de type T de rats exprimés dans des cellules HEK. Noter le chevauchement des deux courbes dans la gamme de potentiels entre -60 et -70 mV permettant l'existence d'un courant de fenêtré.

B : Courbes I-V normalisées par rapport au courant maximal pour chaque isotype. Noter un courant d'amplitude maximale aux alentours des -30 mV.

C : Cinétique d'inactivation en fonction du potentiel. Noter que cette cinétique est 5 fois plus lente pour les canaux $Ca_v3.3$ ($\alpha 1I$) que pour les deux autres isoformes, $Ca_v3.1$ ($\alpha 1G$) et $Ca_v3.2$ ($\alpha 1H$).

D'après (McRory et al., 2001) pour **A**, (Perez-Reyes, 2003) pour **B**, (Chemin et al., 2002) pour **C**

II.2.1. Propriétés biophysiques

Activation et inactivation du canal T : L'expression des canaux $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ et $Ca_v3.3$ dans des cellules HEK montre que les potentiels de demi-activation sont respectivement de -52 mV, -43 mV et -60 mV. Les potentiels de demi-inactivation de -85 mV, -74 mV et -93 mV (McRory et al., 2001) (figure 20A).

La cinétique d'activation des canaux T est relativement lente (entre 0,5 et 5 msec) (Burgess et al., 2002), comparée à celle des canaux calciques HVA, tels que les canaux de type P/Q. La constante d'activation de ces canaux est dépendante du potentiel, s'accroissant lorsque la dépolarisation augmente. La particularité de ces canaux est leur capacité à s'ouvrir pour des potentiels proches du potentiel de repos des neurones (figure 20A). Malgré la diversité des propriétés biophysiques entre les différents isotypes, le seuil d'activation des canaux T se situe aux alentours de -65 mV et le courant maximal vers -30 mV (Perez-Reyes, 2003) (figure 20B). Ce potentiel d'activation est bas comparé aux canaux HVA (autour de -40 mV), d'où la terminologie LVA pour les canaux T.

L'autre particularité des canaux T est d'avoir une décroissance rapide du courant liée à l'inactivation des canaux, environ 20 msec pour les canaux $Ca_v3.1$ et $Ca_v3.2$, mais cinq fois plus lente pour les canaux $Ca_v3.3$ (environ 110 msec) (figure 20C). Ces différences de cinétique induisent des réponses spécifiques de ces canaux en fonction du temps passé à des potentiels dépolarisés. Ainsi, lors de décharge de PA, les canaux $Ca_v3.1$ et $Ca_v3.2$ s'inactivent rapidement lorsque la fréquence de décharge excède 20 Hz. À l'inverse, les $Ca_v3.3$ peuvent continuer à s'ouvrir lorsque la fréquence de décharge dépasse 100 Hz (Kozlov et al., 1999). Ainsi, ces canaux pourraient contribuer différemment à l'intégration des signaux et à la définition des patrons de décharge. Il a été proposé que les canaux $Ca_v3.1$ et $Ca_v3.2$ seraient plutôt impliqués lors de courtes décharges en bouffées de PA alors que les canaux $Ca_v3.3$ contribueraient aux décharges de plus longue durée (Chemin et al., 2002).

Contrairement à la cinétique d'activation, la cinétique d'inactivation est indépendante du potentiel de membrane. Pour des potentiels de membrane aux alentours de -55 mV, les canaux sont majoritairement dans un état inactivé. La levée de cette inactivation (dénactivation) nécessite un passage par un potentiel hyperpolarisé, le potentiel moyen de demi-dénactivation se situe entre -85 mV et -75 mV (Leresche et al., 2004; Perez-Reyes, 2003) (figure 20A) et on peut considérer qu'au-delà de -90 mV, la quasi-totalité des canaux T est déinactivée. Un des paramètres biophysique très important du point de vue physiologique est la valeur de la cinétique de déinactivation. De ce point de vue, les canaux $Ca_v3.1$ sont les plus

rapides. En effet environ 100 ms à un potentiel de -90 mV permettent aux canaux $\text{Ca}_v3.1$ de sortir de l'inactivation, alors qu'une hyperpolarisation de 350 à 400 ms est nécessaire pour les canaux $\text{Ca}_v3.2$ et $\text{Ca}_v3.3$ (Klößner et al., 1999).

Une fois ouvert, la constante de temps guidant la fermeture des canaux T (désactivation) est relativement lente. De 2 à 12 msec contre moins de 0,3 msec pour les canaux calciques HVA (McRory et al., 2001). Les canaux T se ferment d'autant plus rapidement que le potentiel test est plus hyperpolarisé (Klößner et al., 1999). Là aussi, il existe des différences notables entre les différents isotopes de canaux T, le canal $\text{Ca}_v3.3$ étant plus rapide que les 2 autres isotopes (Kozlov et al., 1999). Une fois inactivés, tous les canaux Ca_v3 doivent passer à nouveau par un potentiel hyperpolarisé pour se désactiver (figure 20A ; courbe d'inactivation à l'état stationnaire).

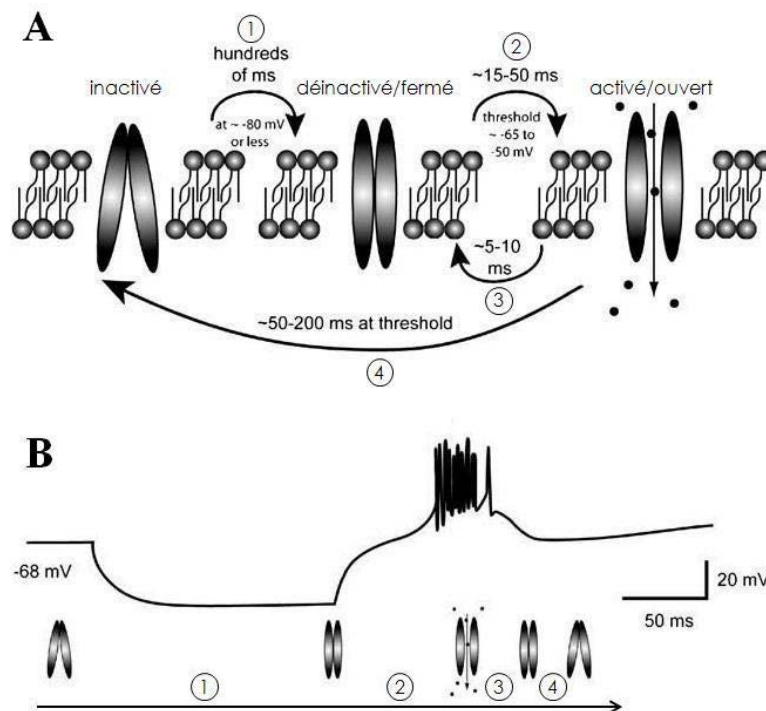


Figure 21 : Représentation schématique des processus d'activation et d'inactivation des canaux calciques de type T

A : un canal est représenté comme deux protéines transmembranaires associées au sein d'une bicouche lipidique. Ce canal présente trois conformations, inactivé, désactivé/fermé et activé/ouvert. Les flèches représentent les transitions entre ces trois états, les valeurs donnent les gammes de constantes de temps obtenues en système recombinant et en système natif. Flèche 1 : désactivation, flèche 2 : activation, flèche 3 : désactivation, flèche 4 : inactivation

B : les différentes configurations du canal sont présentées schématiquement en relation avec le niveau de polarisation de la membrane du neurone

D'après (Cueni et al., 2009)

Genèse d'un courant calcique : Une hyperpolarisation entraîne donc une déinactivation des canaux T, qui restent néanmoins fermés à ce potentiel hyperpolarisé. Ils s'ouvrent sous l'effet d'une dépolarisation, avant de repasser dans un état inactivé, induisant un courant calcique transitoire qui induit la dépolarisation brève appelée PCBS (figure 21). Ce phénomène est paradoxal, dans le sens où, suite à une inhibition, permettant l'hyperpolarisation du neurone, les canaux T sont susceptibles de provoquer une excitation. Au moment de sa description, ce phénomène de « rebond » (Jahnsen, 1986) remettait en cause la terminologie classique, qui voulait que des PPSE soient excitateurs et des PPSI, inhibiteurs (Eccles, 1951).

Les cinétiques de courant calcique des différentes sous-unités de canaux T dépendant de leur constante de temps, d'activation, d'inactivation et du recouvrement de l'inactivation (déinactivation), échafaudant un courant calcique qui leur est propre (figure 22).

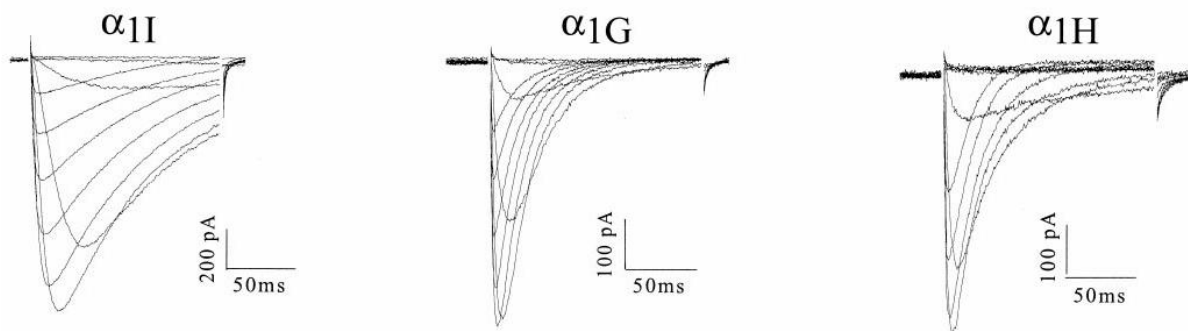


Figure 22 : Enregistrements représentatifs de courants calciques issus des 3 isotypes de canaux T

Courants calciques $\text{Ca}_v3.1$ ($\alpha1G$), $\text{Ca}_v3.2$ ($\alpha1H$), $\text{Ca}_v3.3$ ($\alpha1I$) évoqués par des créniaux de potentiel dépolarisant de 150 msec entre -90 et 0 mV avec des incréments de 10 mV, à partir d'un potentiel de repos de -110 mV. Canaux de type T de rats exprimés dans des cellules HEK.

D'après (McRory et al., 2001)

Si l'on observe, pour chaque sous-unité des canaux T, les courbes d'activation et d'inactivation à l'état stationnaire (figure 20A), on remarque un chevauchement des deux courbes formant une aire. Au niveau de cette aire, les états ouvert, fermé et inactivé coexistent, laissant une fraction des canaux continuellement ouverte. Cet équilibre donne lieu à un courant calcique, faible, mais maintenu, appelé « courant de fenêtre », ($I_{T\text{windows}}$) (Crunelli et al., 2005; Williams et al., 1997). Malgré sa taille relativement faible de l'ordre de quelques dizaines de picoampères (Dreyfus et al., 2010), la présence de ce courant dans une gamme de potentiel comprise entre -60 mV et -70 mV, lui confère une importance particulière dans l'excitabilité des neurones thalamiques. Dans les neurones TC et NRT, ce courant

participe au maintien du potentiel de repos et serait un des acteurs indispensables permettant la bistabilité (Dreyfus et al., 2010; Hughes et al., 1999).

Spécificités d'expression des sous-unités de canaux T dans le thalamus : Les courants calciques enregistrés dans les neurones TC et les neurones du NRT, présentent des différences de cinétique d'activation et d'inactivation. Dans les neurones TC, le courant est inactivé en 110 msec lors d'une dépolarisation à -30/-40 mV, le double de temps est nécessaire pour les neurones du NRT (Huguenard and Prince, 1992) (figure 23).

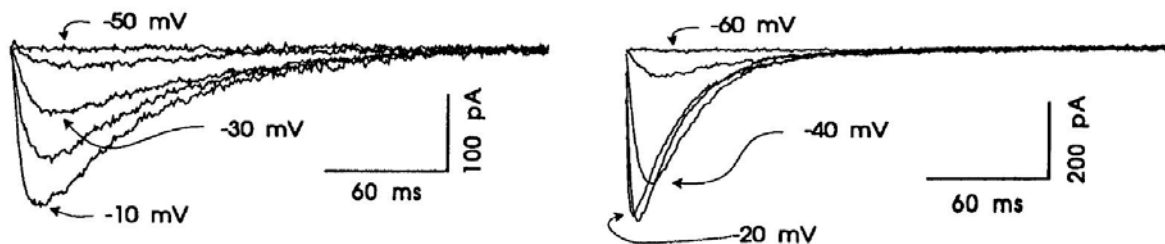


Figure 23 : Courants calciques de type T dans les neurones du NRT et dans les neurones TC

Les courants calciques ont été enregistrés dans des neurones isolés de rats âgés de 7 à 12 jours, dans un neurone NRT (gauche) et dans un neurone TC du VB (droite). Ils ont été évoqués par des sauts de potentiel, à partir de -100 mV, au potentiel test indiqué sur la figure.

D'après (Huguenard and Prince, 1992)

Cependant, à un niveau plus détaillé, des propriétés biophysiques légèrement différentes ont été décrites selon les systèmes d'étude. Ainsi, sur des neurones natifs enregistrés sur tranches de cerveau l'amplitude maximale de courant est obtenue pour des potentiels membranaires plus hyperpolarisés (-45 mV) qu'en système recombinant et même en cellules isolées (-30 mV) (Perez-Reyes, 2003). Cette différence pourrait être expliquée par l'absence ou la perte de régulation des canaux T dans ces dernières conditions. Cependant elle peut aussi en partie découler de la difficulté à imposer un potentiel de membrane uniforme sur l'intégralité de l'arborisation dendritique des neurones enregistrés dans des tranches de cerveau.

Pharmacologie et régulation du canal T : L'étude du rôle des différents canaux calciques dans l'activité électrique de la cellule nécessite l'utilisation de bloqueurs spécifiques. En ce qui concerne les canaux calciques à haut seuil d'activation que sont les canaux de type L, N, P et Q, chacun d'eux possède depuis longtemps un antagoniste qui lui est propre, ce qui n'était pas le cas pour les canaux de type T. Ce n'est en effet que depuis la synthèse en 2008 par le laboratoire **Merck** du TTA-P2, et la confirmation de la sélectivité et

de l'efficacité de cette molécule par différentes études (Choe et al., 2011; Dreyfus et al., 2010), que les canaux T possèdent enfin un antagoniste digne de ce nom. Avant cela, l'utilisation de métaux, comme le nickel (Lee et al., 1999b), ou d'inhibiteurs non spécifiques, comme le mibefradil (Lory and Chemin, 2007; Perez-Reyes, 2003) étaient les seules options possibles pour bloquer les canaux T.

A ce jour, une seule régulation des canaux T ont été décrites dans les neurones thalamiques. Dans les neurones TC sensoriels uniquement, l'amplitude du courant T peut être augmentée de façon transitoire (x1,5 en moyenne) suite à une période d'inactivation des canaux (Leresche et al., 2004). Ce phénomène appelé « potentiation » impliquerait un mécanisme enzymatique qui phosphorylerait les canaux T inactivés lorsque le neurone est à un potentiel dépolarisé. Les canaux se déphosphorylent lentement lors d'une hyperpolarisation qui sort les canaux de l'inactivation tout en les laissant fermés. C'est donc l'équilibre entre les cinétiques de déphosphorylation et de déinactivation ayant lieu lors de l'hyperpolarisation qui détermine l'amplitude du courant T évoqué. La déphosphorylation se produit 10 fois plus lentement que la déinactivation. Ainsi, si la durée d'hyperpolarisation est longue, tous les canaux T seront sortis de leur inactivation, mais ils seront tous déphosphorylés. Après 10 s à un potentiel de -100 mV, la totalité des canaux T est dépotentiée et le courant généré est d'amplitude minimale. Inversement, si la durée d'hyperpolarisation se situe autour de 1 s, les canaux auront le temps de sortir de leur inactivation tout en restant potentiés, le courant généré est alors maximal (Leresche et al., 2004).

Sur la base des données de la littérature, d'autres régulations des canaux T thalamiques pourraient exister. En effet, des études effectuées dans d'autres structures ou sur des canaux recombinants suggèrent l'existence de nombreux mécanismes régulant l'activité de ces canaux, en particulier par des voies de signalisation intracellulaire dépendantes pour la plupart des protéines G (Iftinca and Zamponi, 2009). Il faut mentionner que les canaux T possèdent de nombreux sites de phosphorylation mis en évidence par l'analyse des séquences protéiques. Une étude a montré par exemple, une potentialisation des canaux $Ca_v3.1$ au niveau des cellules de Purkinje, par l'activation des récepteurs mGluR1 (Hildebrand et al., 2009).

II.2.2. Fonction du courant T et genèse des PCBS

Tout comme les courants T, les PCBS enregistrés dans les neurones TC et dans ceux du NRT ont un décours différent. Dans les neurones TC, qui expriment exclusivement l'isoforme $Ca_v3.1$, le PCBS présente une cinétique rapide et lorsqu'il est surmonté d'une

bouffée de PA (de 3 à 5 PA à 300-500 Hz), on observe une décélération continue de la décharge au fil de la bouffée (Jahnsen and Llinas, 1984a). Dans les neurones du NRT qui expriment les isoformes $Ca_v3.2$ et $Ca_v3.3$, les PCBS présentent une cinétique de courant calcique plus lente (50-500 msec contre 10-25 msec pour les neurones TC du VB) (Tschertter et al., 2011). Le profil de décharge des PA montre une signature très spécifique présentant un motif d'accélération/décélération qui découle des constantes d'activation et d'inactivation des canaux $Ca_v3.3$ (Avanzini et al., 1989; Contreras et al., 1993; Domich et al., 1986). De plus, la forte localisation dendritique de $Ca_v3.3$, pourrait également expliquer cette cinétique particulière (Mulle et al., 1986).

La forme du PCBS ne découle cependant pas exclusivement de l'activation des canaux T. Dans les neurones TC, la dépolarisation du PCBS active en particulier un courant potassique transitoire de type A (I_A), qui définit la durée et l'amplitude de la dépolarisation (Bessaïh et al., 2008; Pape et al., 1994). De plus, le potentiel de membrane atteint lors de PCBS une valeur proche du seuil d'activation des canaux calciques à haut seuil d'activation (-40 mV) qui peuvent donc être mis en jeu (Guyon and Leresche, 1995). Il a par ailleurs été montré que le courant sodique persistant sensible à la TTX participe à la dépolarisation de PCBS (Jahnsen and Llinás, 1984b).

Au niveau des neurones du NRT, les canaux calciques de type P/Q, N et R sont activés lors des PCBS et contribuent à la décharge en bouffée de PA (Sun et al., 2001; Zaman et al., 2011). L'ensemble des entrées de calcium par les canaux T et les canaux HVA lors des PCBS, active des conductances potassiques dépendantes du calcium. Ces canaux potassiques de faible conductance sensibles à l'apamine, nommé SK pour small, induisent un large courant hyperpolarisant (Cueni et al., 2008), participant à la repolarisation du neurone post-PCBS, appelé AHP (After Hyperpolarisation Potential).

D'autres conductances potassiques lentes et purement voltage-dépendantes sont également présentes. Elles sont nommées I_{K2} dans les neurones TC du VB (Huguenard and Prince, 1991). Leur seuil d'activation se situe autour de -50 mV ce qui suggère qu'ils jouent un rôle important dans le contrôle de l'amplitude du PCBS.

La présence des canaux T imprègne fortement l'excitabilité des neurones thalamiques et le répertoire des fonctions mettant en jeu des courants T ne cesse de s'aggrandir (Crunelli et al., 2014). Il a par exemple été récemment montré que les canaux T des neurones TC peuvent participer à l'intégration des informations sensorielles pendant l'éveil (Deleuze et al., 2012). Cependant, de manière historique les canaux T, en raison de leurs propriétés biophysiques,

ont été considérés comme des acteurs essentiels des activités oscillatoires associées aux différents rythmes du sommeil (Steriade et al., 1993b).

II.3. Le thalamus, le canal T et le sommeil

Le sommeil est un état naturel d'inactivité périodique et récurrent caractérisé par une perte de conscience et une diminution des réponses aux stimuli externes environnementaux. L'enregistrement des activités cérébrales montre une variation de l'activité des neurones en fonction des différents états de vigilance. En 1887, **Richard CATON** fait déjà le lien entre activités électriques enregistrées au niveau du cortex cérébral et états de vigilance de l'animal. En 1929, la découverte par **Hans BERGER** de la possibilité d'enregistrer les activités électriques du cerveau a permis de distinguer les ondes cérébrales caractéristiques de l'éveil et du sommeil. En détectant les activités synchrones des neurones corticaux et les fluctuations de potentiel dépendant de l'amplitude des ondes cérébrales, l'électroencéphalogramme (EEG), a été utilisé pour différencier les changements des états de vigilance et les différents stades de sommeil. L'analyse des différents stades de sommeil et des états d'éveil repose sur une catégorisation des différentes fréquences enregistrées sur l'EEG : fréquences ultra-lente (< 1 Hz), delta (0.5 à 4 Hz), theta (4 à 8 Hz), alpha (8 à 12 Hz), sigma (12 à 14 Hz), beta (14 à 30 Hz) et gamma (30 à 50 Hz). Les rythmes EEG peuvent être combinés à l'enregistrement du mouvement des yeux (EOG) et du tonus musculaire (EMG) pour définir les différents stades de sommeil et d'éveil.

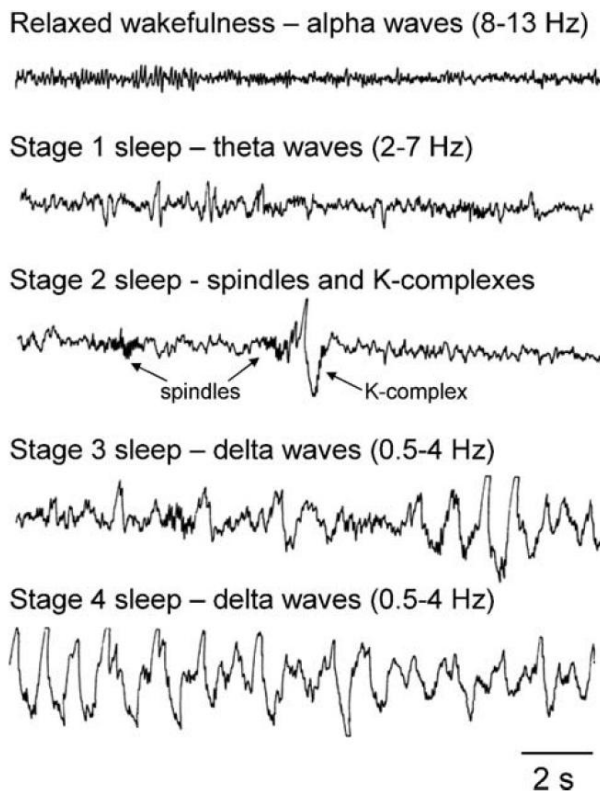


Figure 24 : Enregistrement des rythmes du sommeil par EEG chez l'homme

Les ondes caractéristiques des états d'éveil et de sommeil à ondes lentes apparaissent sur ces enregistrements. On notera notamment les fuseaux (« spindle ») qui se développent au cours du stade 2, associés ou non avec les complexes K, ainsi que les ondes delta caractéristiques des stades 3 et 4

D'après (Crunelli et al., 2006)

L'éveil est défini sur l'EEG par des activités de faible amplitude (faible potentiel) dont la fréquence est rapide. Cet état considéré comme désynchronisé, regroupe les fréquences beta et gamma.

Inversement, le sommeil est caractérisé sur l'EEG par des activités de grande amplitude à fréquence faible, appelé état synchronisé ou Non-Rapid Eye Mouvement (NREM) par opposition au sommeil paradoxal ou Rapid Eye Mouvement (REM). Chez les mammifères le sommeil est en effet constitué par l'alternance de ces deux cycles. Le REM, étant caractérisé, sur les enregistrements EEG par des activités proches de celle de l'éveil (faible amplitude, haute fréquence), par l'enregistrement sur l'EOG de mouvements répétés des yeux et par une atonie musculaire.

Le sommeil NREM peut être divisé en quatre stades (de 1 à 4), correspondant à un sommeil de plus en plus profond et se caractérisant sur l'EEG par des ondes d'amplitude croissante et de fréquence décroissante. Le premier stade correspond à un état de sommeil léger caractérisé par les ondes theta. Le stade 2 voit l'apparition d'une oscillation de fond ultra-lente lors de complexes K (<1 Hz), cette oscillation ultra-lente est très présente lors des stades 3 et 4. Le stade 2 est aussi caractérisé par l'apparition de fuseaux de sommeil (7–14 Hz chez le chat, 12–14 Hz chez l'homme), présentant une forme caractéristique montante/descendante du potentiel, à des fréquences dans la gamme des ondes sigma (Andersen et al., 1968). Les fuseaux peuvent apparaître seuls, ou se greffer à des complexes K. Les stades les plus profonds du sommeil (3 et 4) sont caractérisés par un EEG présentant des activités de grande amplitude dont la fréquence est dans la gamme delta (1–4 Hz), au sein d'une oscillation de fond ultra-lente. L'ensemble de ces activités est regroupé dans le terme « ondes lentes du sommeil » (SWS pour Slow Waves Sleep) souvent utilisé comme synonyme de NREM dans les études sur l'animal. L'ensemble de ces stades est présenté sur les enregistrements EEG en figure 24.

Au cours du sommeil, les activités à ondes lentes sont entrecoupées de périodes de REM, cette alternance se produit en moyenne 4 à 5 fois au cours d'une même nuit chez l'homme (figure 25). Pendant les premières heures de la nuit, les phases de sommeil à ondes lentes prédominent et occupent la plus grande partie du cycle, celui-ci étant de période constante, à savoir 90 minutes environ chez l'homme. En se rapprochant du réveil, les phases de sommeil à ondes lentes diminuent pour laisser une plus grande partie aux phases de REM.

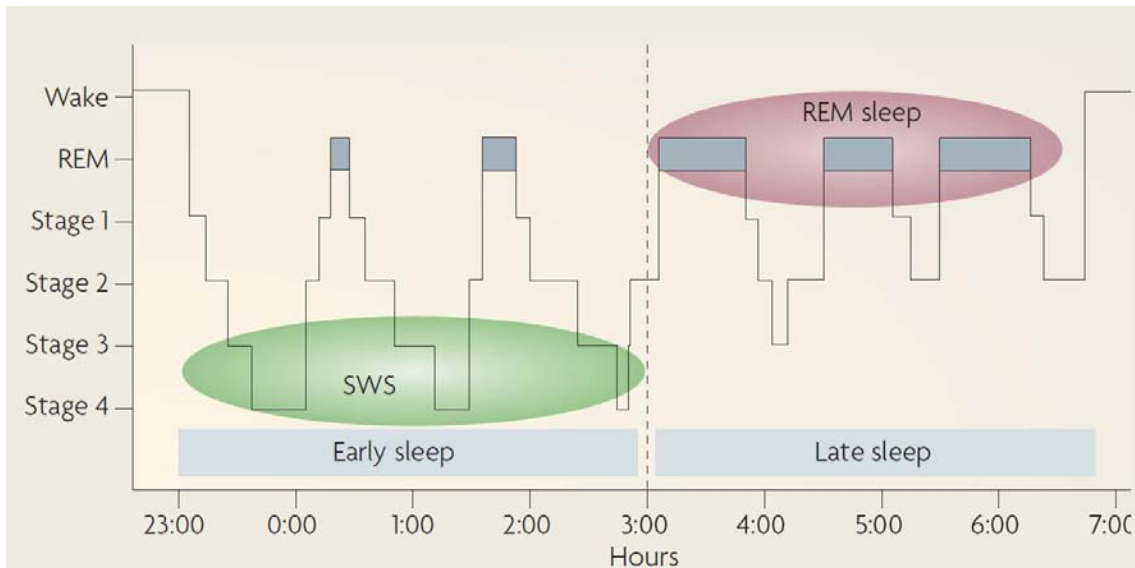


Figure 25 : Alternance des différentes phases du sommeil chez l'homme

Les différentes phases alternent au cours d'une nuit, le sommeil à ondes lentes (SWS) étant particulièrement présent durant la première partie de la nuit et le REM lors de la seconde moitié

D'après (Diekelmann and Born, 2010)

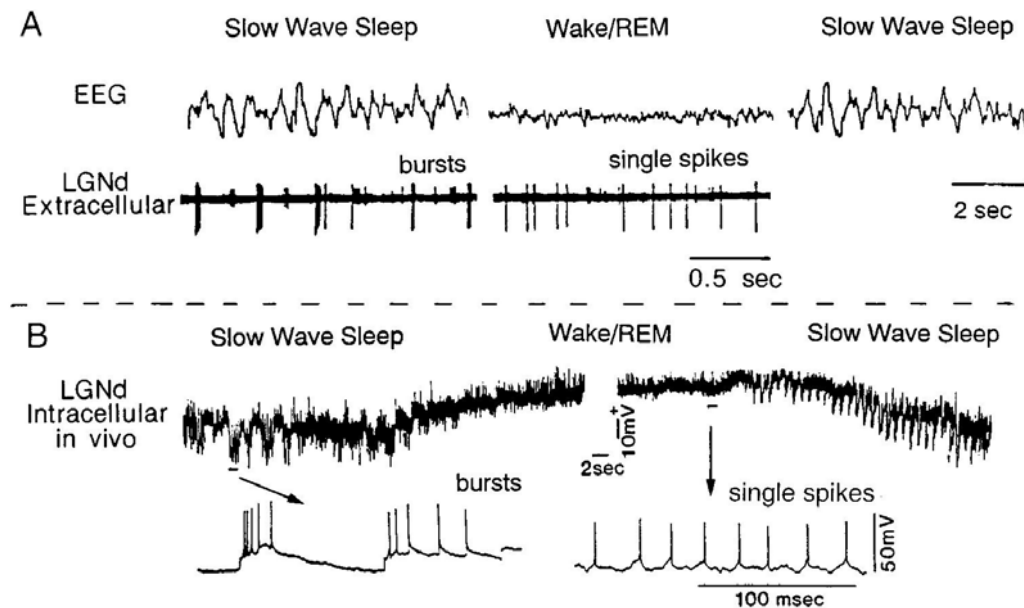


Figure 26 : Dualité des modes d'activité des cellules TC en relation avec les états de vigilance

A : Enregistrements extracellulaires d'un neurone du dLGN de chat et enregistrements EEG correspondants.

B : Enregistrements intracellulaires d'un neurone du dLGN de chat. Noter sur ces enregistrements la dépolarisation (10-20 mV) du potentiel de membrane du neurone enregistré lors de la transition entre les modes de décharge par bouffée de PA pendant le SWS et le mode « tonique » associé à l'éveil ou au REM.

D'après (McCormick and Bal, 1997)

II.3.1. Le thalamus, un acteur des rythmes du sommeil

Le rôle important du thalamus dans ces activités cérébrales est mis en évidence en 1938 par **Frédéric BREMER**. Il montre que les rythmes à basse fréquence observés lors des phases d'assoupissement et de sommeil disparaissent après destruction des connexions thalamocorticales. En 1941, **Edgar D. ADRIAN**, précise que des activités rythmiques enregistrées initialement au niveau cortical peuvent également être observées dans le thalamus dépourvu de connexions corticales. L'enregistrement, par EEG, des rythmes au niveau cortical, ne signifie pas que la genèse et le maintien de ces derniers ne dépendrait que des neurones du cortex. **Giuseppe MORUZZI** et **Horace W. MAGOUN**, démontrent en 1949 que l'activité ascendante en provenance du tronc cérébral est un élément essentiel à la genèse des cycles de sommeil. Émerge ainsi l'hypothèse d'une genèse des rythmes au niveau du réseau thalamocortical (Steriade et al., 1993b).

La source des oscillations enregistrées en EEG provient des décharges synaptiques synchrones d'assemblées de neurones corticaux et le thalamus joue un rôle majeur dans l'orchestration des changements de modes de décharge des neurones corticaux qui sous-tendent ces oscillations. Des enregistrements effectués *in vivo* montrent en effet que les activités du réseau intrathalamique sont corrélées aux rythmes enregistrés sur l'EEG, avec notamment l'existence d'oscillations à diverses fréquences (Steriade et al., 1993a).

II.3.2. Excitabilité des neurones TC penadant le sommeil

Le passage d'un état d'éveil à un état de sommeil profond, traduit sur l'EEG par une synchronisation des activités et une diminution de la fréquence, est invariablement accompagné d'une réduction du tonus dépolarisant exercé par les afférences neuromodulatrices du tronc cérébral et des corps mamillaires sur les neurones corticaux et thalamiques. La réduction de ce tonus, ou « ascending activating system » (AAS) (Steriade et al., 1990), induit une hyperpolarisation progressive des neurones TC. Ceux-ci entrent alors dans une gamme de potentiel de membrane où les canaux calciques de type T peuvent être déinactivés, ce qui permet la génération de PCBS surmontés de bouffées à haute fréquence de PA, qui peuvent apparaître de manière répétée et synchrone. En revanche, lors de l'éveil, ou du sommeil REM, les neurones TC sont dépolarisés, et décharge de manière tonique des trains de PA dans une gamme de fréquence allant de 5 à 80 Hz (voir chapitre II.1.1.) (Domich et al., 1986; McCarley et al., 1983; McCormick and Bal, 1997). Des enregistrements intracellulaires *in vivo* des neurones TC ont permis de montrer que la transition entre ces deux

modes de décharge pendant une alternance NREM-REM dépendait d'une modification du potentiel de membrane de l'ordre de 10-20 mV (Hirsch et al., 1983) pour revue, voir (McCormick and Bal, 1997) (figure 26).

Le canal T apparaît donc comme un élément primordial des différentes oscillations à basse fréquence enregistrées dans les neurones thalamiques pendant les ondes lentes du sommeil. Nous allons voir comment les propriétés intrinsèques de ces neurones et les connexions synaptiques du réseau thalamocortical participent à la genèse et au maintien des différents rythmes du sommeil.

II.3.2. Mise en jeu des canaux T et des interactions thalamocorticales dans la genèse et le maintien des rythmes du sommeil

Les oscillations ultra-lentes : Ces oscillations apparaissent à partir du stade 2 du sommeil, mais se développent principalement au cours des stades 3 et 4 dans l'ensemble du réseau thalamocortical; elles sculptent les activités rythmiques du sommeil. Au niveau cellulaire, ce rythme correspond à une oscillation cyclique ultra-lente du potentiel de membrane des neurones thalamiques et corticaux entre un état dépolarisé dit « UP » et un état hyperpolarisé dit « DOWN » (Crunelli et al., 2006, 2005; Steriade et al., 1993c, 1993d) (figure 27).

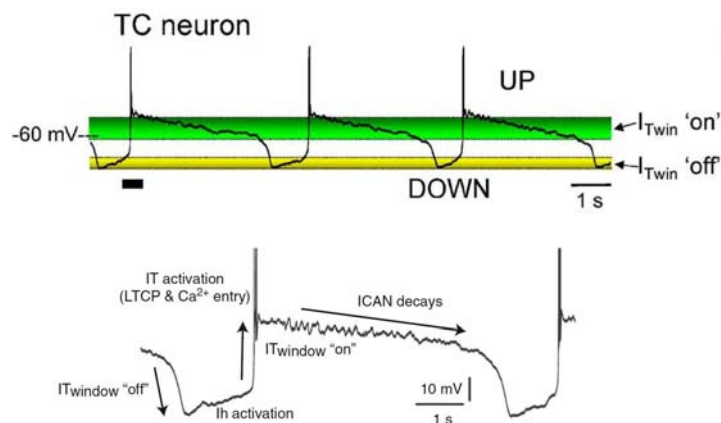


Figure 27 : Mécanisme des cycles « UP and DOWN » dans un neurone TC

Alternances de périodes UP (en vert) and DOWN(en jaune) enregistrées dans un neurones TC de chat dans une préparation de tranche thalamique. L'alternance entre les deux niveaux de polarisation du neurone dépend d'un ensemble de conductances indiquées sur la trace du bas. Noter en particulier le rôle des courants T, qu'il s'agisse du courant de fenêtre ou du courant transitoire.

D'après (Crunelli et al., 2014, 2006)

Les oscillations ultra-lentes représentent l'activité dominante au cours du sommeil NREM, leur fréquence est comprise entre 0.3 et 1 Hz (Steriade et al., 1993c). Plusieurs études suggèrent que ce rythme trouverait son origine au niveau des neurones corticaux et ne nécessiterait pas d'interaction avec le thalamus. L'enregistrement de neurones corticaux sur un cerveau isolé déconnecté du thalamus, montre des activités de type « slow oscillations » (Steriade et al., 1993d). Inversement, ce rythme est aboli dans les neurones TC après ablation du cortex (Timofeev and Steriade, 1996). Une des principales hypothèses serait que la succession des périodes de « UP » et « DOWN » dépendrait des interactions synaptiques glutamatergiques et GABAergiques intracorticales (Bazhenov et al., 2002; Compte et al., 2003; Holcman and Tsodyks, 2006; Yuste et al., 2005).

Le rôle du thalamus n'est pour autant pas négligeable, en effet la suppression de celui-ci abolit la synchronie de cette oscillation ultra-lente entre les neurones corticaux (Steriade et al., 1993a). De plus, au cours des oscillations ultra-lentes, les neurones corticaux et thalamiques présentent des activités UP and DOWN en phase, (Contreras and Steriade, 1995). Enfin sur des tranches thalamiques de chat dépourvues du cortex, l'application d'un agoniste des récepteurs metabotropiques au glutamate (le trans-ACPD) suffit à induire dans les neurones TC des oscillations ultra-lentes comparable à celles enregistrées *in vivo* (Hughes et al., 2002). Ainsi, des études menées *in vitro* couplant des stimulations sur ordinateur et la modification des conductances des neurones par la technique du dynamic-clamp ont permis de proposer un mécanisme pour ces oscillations ultra-lentes thalamiques. Ce mécanisme repose sur la bistabilité du potentiel membranaire des neurones TC créée par l'interaction du courant de fenêtre de type T et des conductances potassiques de fuite (Williams et al., 1997). En bloquant spécifiquement le courant T par le TTA-P2, il a été possible plusieurs années plus tard de montrer de manière directe le rôle du courant de fenêtre dans ces oscillations (Dreyfus et al., 2010). L'apparition de cette bistabilité serait toutefois directement contrôlée par le cortex puisqu'elle nécessiterait l'activation, par les synapses glutamatergiques en provenance du cortex, des récepteurs mGlu (Crunelli et al., 2006). Les neurones TC possèdent donc les propriétés intrinsèques suffisantes pour générer cette oscillation lente, mais celle-ci nécessite néanmoins la mise en jeu du retour CT.

Si la genèse des oscillations ultra-lentes semble trouver sa source au niveau des neurones corticaux, l'expression de ce rythme au cours du NREM nécessiterait une interaction avec le thalamus (Crunelli et al., 2006). En effet, une étude récente réalisée *in vivo* chez le rat, montre que l'application, par microdialyse inverse, de TTA-P2 au niveau thalamique, induit une

diminution de la fréquence des oscillations ultra-lentes enregistrées aussi bien au cours du sommeil naturel que sous anesthésie (David et al., 2013).

Les fuseaux de sommeil : Alors que l'origine des oscillations lentes proviendrait des interactions intracorticales, les fuseaux de sommeil semblent se mettre en place au niveau thalamique. Les données issues de travaux *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les interactions entre les neurones du NRT et les neurones TC constituent le substrat minimal nécessaire à la genèse des fuseaux (Steriade et al., 1985; von Krosigk et al., 1993).

Alors que les neurones du NRT enregistrés *in vivo* chez le chat endormi continuent à présenter des oscillations à la fréquence des fuseaux lorsqu'ils sont déconnectés du cortex et du thalamus sensoriel (Steriade et al., 1987), ces oscillations ne sont plus présentes, dans ces conditions, dans les neurones TC et corticaux (Steriade et al., 1985). Une étude récente a montré chez la souris que l'activation spécifique des neurones du NRT par une stimulation optogénétique permet le déclenchement de fuseaux de sommeil sur l'EEG (Halassa et al., 2011). Le NRT, dans sa singularité, semble donc agir comme le moteur de ces oscillations de type fuseau (Fuentesalba and Steriade, 2005).

L'obtention par le groupe de **David A. McCormick** de tranches de thalamus visuel de furet conservant les interactions TC – NRT et capables d'osciller au rythme du fuseau, a permis de disséquer les mécanismes intrinsèques et de réseau des neurones thalamiques à l'origine de cette activité (von Krosigk et al., 1993).

Le mécanisme proposé est le suivant : Les PCBS sont générés de manière rythmique dans les neurones du NRT grâce à l'interaction entre les canaux T et les canaux SK, comme nous l'avons vu précédemment (Bal and McCormick, 1993) (figure 28). La projection des neurones du NRT sur les neurones TC va permettre aux bouffées de PA générés au cours des PCBS, d'induire des PPSI rythmiques dans les neurones TC. L'hyperpolarisation qui va en résulter va pouvoir dé-inactiver une fraction de canaux T et ainsi permettre la création de PCBS dans les neurones TC. Les bouffées de PA vont alors générer des PPSE dans les neurones du NRT, cette activation facilitant l'oscillation du réseau intrathalamique à une fréquence comprise entre 7 et 14 Hz.

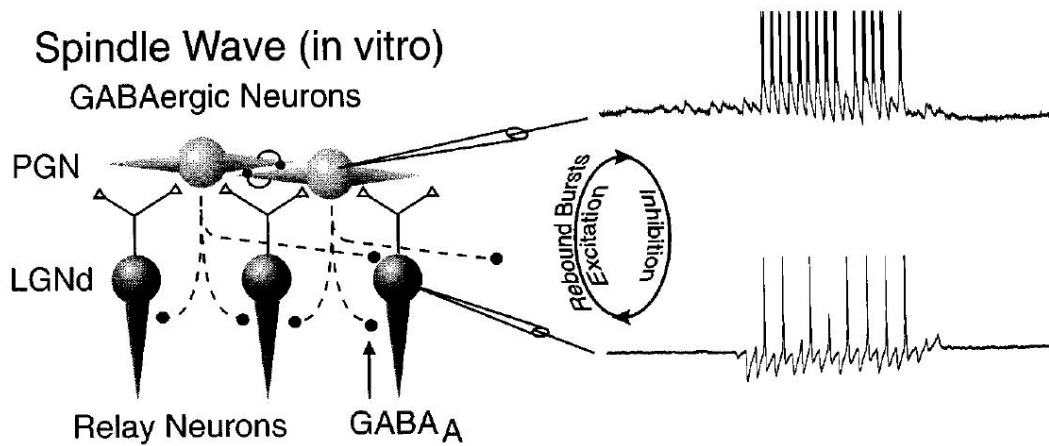


Figure 28 : Oscillations à la fréquence des fuseaux de sommeil enregistrées simultanément dans des neurones du NRT (PGN) et des neurones TC du LGN.

Les fuseaux sont générés *in vitro* par l'interaction entre les neurones du NRT (PGN) et les neurones TC du LGN. Au niveau du neurone NRT, l'activité débute par une dépolarisation tonique suivie de décharges rythmiques de PCBS. Chaque PCBS évoque une bouffée à haute fréquence de PA. Les neurones du NRT inhibent plusieurs neurones TC qui vont décharger des bouffées de PA en réponse aux PPSI. L'activité débute par une séquence rythmique de 2 à 3 PPSI. Notez la décharge occasionnelle d'une bouffée de PA sous-tendue par un PCBS. Ces bouffées de PA déclenchent en retour des bouffées de PA sous-tendues par l'activation de PCBS dans les neurones du NRT. Ces enregistrements intracellulaires ont été obtenus dans des préparations en tranche de thalamus de furet.

D'après (McCormick and Bal, 1997)

Dans les neurones du NRT, les oscillations enregistrées *in vitro* sur ces tranches de furet présentent une « enveloppe » hyperpolarisante sous-tendant les décharges en bouffées qui résulte de l'activation périodique des canaux SK. Les enregistrements *in vivo* dans les neurones du NRT de chat, anesthésié aux barbituriques, montrent également des décharges de bouffées de PA à une fréquence de 7 – 12 Hz mais, dans ses conditions, au sein d'une « enveloppe » dépolarisante (Mulle et al., 1986; Steriade et al., 1993b) (figure 29), suggérant une activation moindre des conductances SK. Ainsi, le mécanisme décrivant la genèse et le maintien *in vitro* d'oscillations du réseau intrathalamique à la fréquence des fuseaux de sommeil, pourrait ne pas refléter – en tout cas dans leur totalité – les mécanismes mis en jeu *in vivo* chez l'animal anesthésié et, peut être moins encore, lors d'un sommeil naturel.

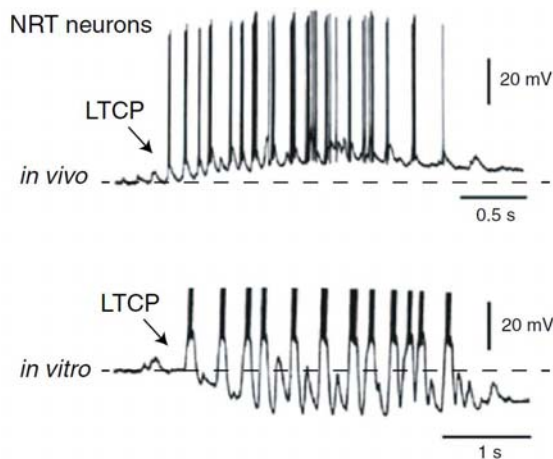


Figure 29 : Enregistrements *in vivo* et *in vitro* des rythmes en fuseau dans les neurones du NRT

En haut : Enregistrement intracellulaire d'un neurone du NRT de chat, anesthésié aux barbituriques, présentant une répétition de PCBS à la fréquence des fuseaux de sommeil. Notez l'enveloppe dépolarisante de la décharge en fuseau.

La trace du bas montre l'enregistrement intracellulaire d'un neurone du NRT *in vitro*, sur tranche de furet. La répétition des PCBS à la fréquence des fuseaux de sommeil présente une enveloppe hyperpolarisante.

D'après (Crunelli et al., 2014) issues de (Steriade et al., 1993b; von Krosigk et al., 1993)

Les études récentes réalisées au cours du sommeil naturel de souris KO (knockout) pour le canal T, n'ont pas permis d'éclaircir le rôle de ce canal dans la genèse et l'entretien des fuseaux de sommeil. Deux études contradictoires menées par l'équipe d'**Hee-Sup SHIN** sur des souris KO pour la sous-unité $Ca_v3.1$ montrent dans un premier temps une diminution sur l'EEG de la gamme de fréquence des fuseaux au cours du NREM (J. Lee et al., 2004) et dans un second temps, que l'absence de sous-unité $Ca_v3.1$ dans les neurones TC, c'est à dire l'absence totale de courant T dans ces neurones, n'empêche pas une genèse correcte des fuseaux au cours du sommeil NREM (Lee et al., 2013). Dans des souris KO pour la sous-unité $Ca_v3.3$ (exprimée dans les neurones du NRT), l'enregistrement EEG ne montre pas de modification du spectre de puissance pour des gammes de fréquence comprises entre 10 et 12 Hz en comparant des animaux sauvages (Wild Type) et KO au cours du sommeil NREM (Astori et al., 2011). Les auteurs observent seulement une diminution de ces fréquences chez la souris KO, lors des épisodes précoces de fuseaux qui apparaissent à la transition entre le sommeil REM et le NREM (Astori et al., 2011). Il faut cependant noter que chez ces souris, la sous-unité $Ca_v3.2$ est toujours présente dans les neurones du NRT.

Si les résultats de ces études apportent une certaine confusion quand aux rôles des canaux T thalamiques dans les fuseaux de sommeil chez la souris, une étude récente chez le rat montre cependant que l'application *in vivo* de TTA-P2, par microdialyse inverse, au niveau du thalamus somatosensoriel, conduit à une diminution drastique des fuseaux de sommeil au cours du sommeil NREM chez un animal anesthésié (David et al., 2013).

Le rythme delta : Les périodes d'oscillations delta sont caractérisées sur l'EEG, par une fréquence d'oscillation du potentiel champ comprise entre 0,5 et 4 Hz, qui apparaît à partir du stade 3 du sommeil et dont la durée s'allonge au cours du stade 4. Ces activités apparaissent au sein des oscillations lentes pendant les états DOWN et semble avoir pour origine deux composantes, une corticale et une thalamique.

L'enregistrement par EEG de l'activité corticale de chat dépourvu de thalamus montre la présence d'ondes à la fréquence du rythme delta, semblant indiquer que le cortex est capable de générer intrinsèquement des oscillations entre 1 et 4 Hz (Villablanca and Salinas-Zeballos, 1972). **Henrik JANHSEN** et **Rodolfo LLINÁS** avaient suggéré que la combinaison des conductances intrinsèques des cellules TC devait leur permettre, en théorie, d'adopter un comportement auto-oscillant (Jahnsen and Llinás, 1984b). Toutefois, à cette époque, aucune sorte d'activité oscillatoire spontanée n'avait été enregistrée *in vitro* (Crunelli et al., 1987b; Jahnsen and Llinás, 1984a).

Quelques années plus tard, des études avaient montré qu'en modifiant la composition ionique extracellulaire, le potentiel de membrane des neurones TC pouvait se mettre à osciller à des fréquences comprises entre 0,5 et 4 Hz. Ces oscillations appelées « pacemaker » consistent en des dépolarisations de grande amplitude (10 - 30 mV) correspondant à la répétition de PCBS surmontés de bouffées de PA (2 à 7 à une fréquence de 100 à 450 Hz). L'apparition de ce type d'activité est strictement liée au potentiel de membrane des neurones (Leresche et al., 1991). Ces oscillations persistent en présence de TTX (bloquant des canaux sodiques voltage dépendant) ou d'antagonistes des principaux neurotransmetteurs présents dans le thalamus (glutamate, GABA, acétylcholine), indiquant qu'elles sont d'origine intrinsèque et non synaptique (Leresche et al., 1991). Avec l'amélioration des conditions expérimentales, ces oscillations à des fréquences de 0,5 à 4 Hz sont maintenant obtenues dans les neurones TC et NRT sans qu'il soit nécessaire de modifier la composition du milieu de perfusion (Dreyfus et al., 2010; Turner et al., 1997).

In vivo, des oscillations du potentiel de membrane à la fréquence delta sont présentes dans les neurones TC et les neurones du NRT chez le chat anesthésié pendant les phases DOWN des oscillations ultra-lentes. Ces oscillations delta sont associées à une hyperpolarisation des neurones à un potentiel plus négatif que -75 mV et consistent en l'apparition des dépolarisations rythmiques de grande amplitude surmontées de bouffées à haute fréquence de PA (Steriade et al., 1993b) (figure 30).

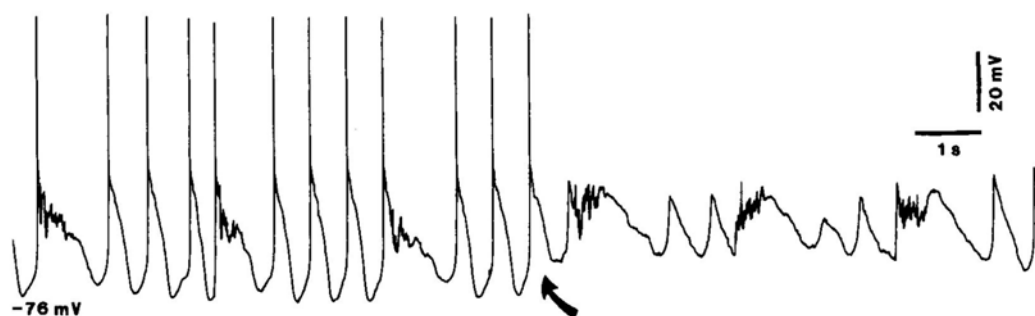


Figure 30 : Oscillations à la fréquence du rythme delta enregistrées *in vivo* dans les neurones TC

Les oscillations à un rythme delta sont enregistrées en intracellulaire dans les neurones TC d'un chat anesthésié pendant les phases DOWN de l'onde ultra-lente. Au niveau de la flèche oblique, un courant dépolarisant est injecté, qui inhibe les oscillations delta et diminue l'amplitude des oscillations lentes.

D'après (Steriade et al., 1993b)

Le mécanisme proposé pour la genèse *in vitro* de cette auto-rythmicité de PCBS à la fréquence delta, résulte d'une interaction entre deux conductances principales, le courant calcique de type T et le courant cationique activé par hyperpolarisation (I_h) (Leresche et al., 1991; McCormick and Pape, 1990b). Une hyperpolarisation des neurones TC permet aux canaux T de sortir de leur inactivation, dans le même temps l'activation du courant I_h induit une dépolarisation lente du neurone TC. Cette dépolarisation va activer le courant T et conduire à la genèse d'un PCBS qui peut induire une décharge d'une bouffée de PA. Le côté transitoire de cette dépolarisation dû à une inactivation rapide de I_T , conduit à une repolarisation membranaire, qui se prolonge par une hyperpolarisation du fait de la fermeture de I_h . Cette nouvelle phase d'hyperpolarisation va permettre d'activer de nouveau I_h et de sortir I_T de l'inactivation, permettant le début d'un nouveau cycle (McCormick and Pape, 1990b) (figure 31A). Ce cycle d'activations / inactivations se poursuit de manière continue (figure 31B) tant que le potentiel de membrane des neurones TC n'est pas perturbé par un nouvel événement, telle une arrivée synaptique ou l'activation suffisante d'une conductance dépolarisante telle que I_h (Hughes et al., 1998; Leresche et al., 1991; McCormick and Pape, 1990b; Soltesz and Crunelli, 1992; Soltesz et al., 1991).

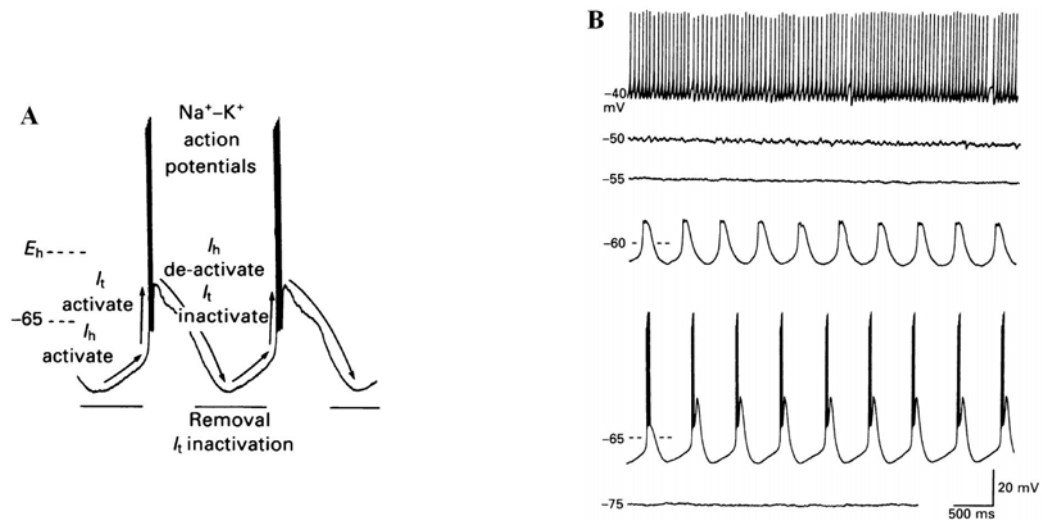


Figure 31 : Oscillations delta dans les neurones TC

A : Modèle de genèse des oscillations delta reposant sur des interactions entre les conductances intrinsèques des neurones TC.

B : Enregistrement intracellulaire de l'activité d'un neurone TC dans des tranches thalamiques de chat. À des potentiels dépolarisés (-40 mV), le neurone décharge des PA de manière tonique. À des potentiels plus hyperpolarisés (entre -57 et -73 mV), on observe des oscillations delta.

D'après (Leresche et al., 1991)

Néanmoins, même si ce mécanisme rend compte des oscillations enregistrées *in vitro* et est cohérent avec les caractéristiques des enregistrements effectués *in vivo* chez le chat anesthésié (Nuñez et al., 1992; Steriade et al., 1991), rien ne nous permet d'affirmer que dans des conditions de sommeil naturel, les neurones TC seraient le générateur de ces oscillations delta observées sur l'EEG.

Si les oscillations delta peuvent être générées intrinsèquement dans les neurones TC, ce sont les interactions synaptiques au sein du réseau thalamocortical qui permettent la synchronisation de la décharge au niveau cortical et donc de l'enregistrement des ondes delta par EEG. Chez le chat anesthésié à l'uréthane, l'enregistrement intracellulaire de neurones TC montre que la stimulation des afférences CT renforce les oscillations de fréquence delta et permet la synchronisation de cellules thalamiques adjacentes (Steriade et al., 1991). La stimulation des neurones corticaux provoque aussi le déclenchement de PCBS, surmontés de bouffées de potentiels d'action, à la fréquence du delta dans les neurones du NRT (Steriade et al., 1991).

Il est également possible de déclencher des oscillations des neurones du NRT *in vitro* à des fréquences comprises entre 0,5 et 7 Hz (Avanzini et al., 1989; Bal and McCormick, 1993). Un PCBS évoqué en rebond à la suite de l'injection d'un échelon de courant hyperpolarisant

permet une entrée de calcium par les canaux T (Crandall et al., 2010) qui active les canaux potassiques SK, ce qui conduit à une hyperpolarisation du neurone. Contrairement aux neurones TC chez lesquels les oscillations peuvent être observées pendant plusieurs heures, les oscillations intrinsèques des neurones du NRT s'atténuent progressivement. Le groupe d'**Anita LÜTHI** a proposé un mécanisme rendant compte de ces oscillations de type delta dans le NRT, mettant en jeu, en plus des canaux T et SK, un troisième élément, les pompes calciques-ATPase du réticulum endoplasmique (SERCA). Ces pompes participent à la recapture du calcium intracellulaire et contribueraient à l'arrêt progressif des oscillations du fait de l'activation moindre des canaux SK par le calcium (Cueni et al., 2008).

Au cours des oscillations delta, c'est donc l'ensemble du réseau thalamocortical qui présente de façon rythmique des PCBS liés à une forte activation des canaux calciques de type T, sous-tendant des bouffées à haute fréquence de PA.

Pendant le sommeil, l'enregistrement de l'activité corticale par EEG, montre une multiplicité de rythmes dont la finalité pour l'organisme est encore largement spéculative.

Au cours de ma thèse, nous avons posé l'hypothèse que ces rythmes étaient susceptibles de participer à la mise en place de phénomènes de plasticité synaptique au sein du réseau thalamocortical. Je me suis particulièrement penché sur les oscillations delta du sommeil, et j'ai cherché à savoir si l'activité des neurones thalamiques du noyau somatosensoriel VB et du NRT, au cours de ces oscillations, était susceptible de déclencher une plasticité à la synapse inhibitrice intrathalamique NTR → TC. Dans de nombreuses structures du SNC, une activité synaptique à haute fréquence associée à des entrées de calcium dans l'élément post-synaptique constitue un bon substrat pour induire des phénomènes de plasticités synaptiques. Or, au cours des oscillations delta, les neurones TC et les neurones du NRT présentent des activités synchrones qui se traduisent par la répétition, à des fréquences entre 1 et 4 Hz, de PCBS. Il y a donc une concomitance entre des entrées de calcium par les canaux T dans les neurones TC et des décharges en bouffée à haute fréquence de PA, sous-tendues par des PCBS, dans les neurones du NRT.

Avant de présenter les résultats de mes travaux, je vais développer, dans la dernière partie de mon introduction, les mécanismes de plasticité synaptique. Je me focaliserai plus particulièrement sur les mécanismes de dépression à long terme des synapses inhibitrices et sur la description des mécanismes de plasticité déjà décrits dans le thalamus.

III. Les plasticités GABAergiques et thalamiques

Dans le SNC, les modifications de fonction ou de circuiterie neuronale sont souvent liées à des phénomènes de plasticité synaptique (potentialisation ou dépression). La plasticité à long terme des synapses excitatrices ou inhibitrices est à la base des processus d'apprentissage et de renforcement de la mémoire (Caroni et al., 2012; Kandel and Schwartz, 1982; Martin and Morris, 2002) De nombreuses études ont exploré le champ de la plasticité des synapses depuis la première LTP mise en évidence au niveau du gyrus dentelé (Bliss and Lømo, 1973).

III.1. Les formes de plasticités inhibitrices

Ce n'est que 20 ans après les premières études sur la plasticité des synapses excitatrices que simultanément plusieurs travaux mettent en évidence une plasticité des synapses inhibitrices. Dans la cellule de Mauthner du poisson rouge, **Henry KORN** et son équipe montrent qu'une stimulation tétanique controlatérale du nerf VIIIth entraîne une LTP des synapses inhibitrices (iLTP) (Korn et al., 1992). Cependant la majorité des premières études traitant de la plasticité des synapses inhibitrices porte sur le cervelet (Kano et al., 1992). La première analyse d'une LTD des synapses inhibitrices a notamment montré qu'une stimulation répétée des axones des cellules de Purkinje à haute fréquence (100 Hz pendant 1 s) induit une diminution à long terme des IPSP enregistrés dans les cellules des noyaux profonds (Morishita and Sastry, 1993). Dès lors, l'importance donnée à la plasticité des synapses inhibitrices dans les modifications de la balance excitation/inhibition n'a fait que grandir. Tout comme la plasticité des synapses glutamatergiques, la plasticité des synapses GABAergiques présente des formes variées, des acteurs multiples et des lieux d'expressions divers que je détaillerai par la suite, en me focalisant néanmoins sur les LTD GABAergiques.

III.1.1. Origine pré-synaptique

De nombreuses études portant sur la plasticité des synapses GABAergiques montrent une modification dans la libération de GABA au niveau de la terminaison pré-synaptique. Dans la plupart des cas l'induction de plasticités GABAergiques nécessite la stimulation de synapses voisines glutamatergiques. Ces plasticités sont nommées hétérosynaptiques par opposition aux plasticités homosynaptiques dont l'expression repose sur la synapse activée (ici GABAergique en l'occurrence).

L'action des synapses excitatrices et du glutamate, sur la modification à long terme de la libération GABAergique, peut se faire selon 2 procédés :

- 1) Soit le glutamate en se fixant sur l'élément post-synaptique induit la production d'un messager rétrograde, qui pourra ensuite traverser la fente synaptique et agir au niveau pré-synaptique sur les afférences GABAergiques pour en modifier leur efficacité.
- 2) Soit le glutamate libéré agit directement au niveau de l'élément pré-synaptique GABAergique pour induire une plasticité.

Dans le premier cas, l'une des voies les mieux caractérisées met en jeu les endocannabinoïdes (eCB) ; leur fixation sur les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1Rs) localisés au niveau des afférences GABAergiques pré-synaptiques induit une iLTD. La production d'eCB se fait dans l'élément post-synaptique suite à la fixation de glutamate sur le récepteur métabotrope de type I (mGluR-I) (figure 32A).

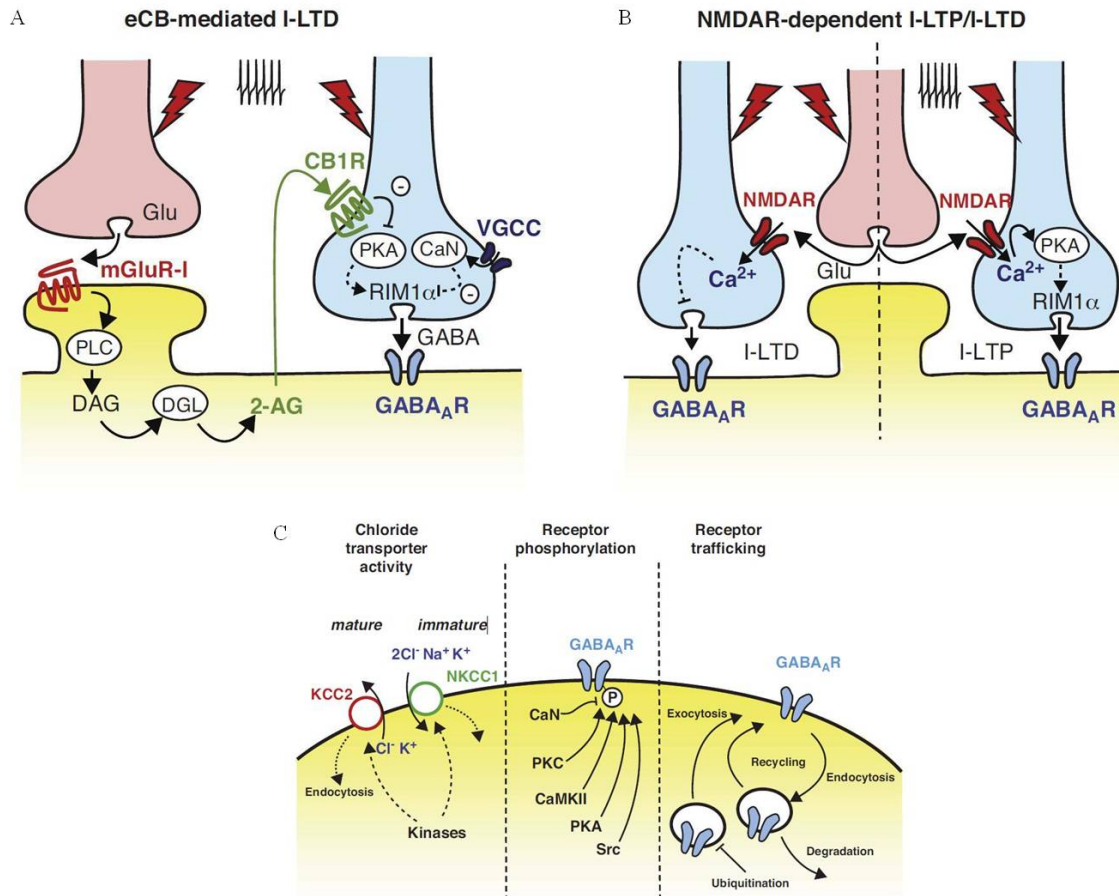


Figure 32 : Mécanismes moléculaires de iLTD

A : Exemple schématique d'un mécanisme de iLTD hétérosynaptique d'origine pré-synaptique, nécessitant l'activation des mGluR-I et la synthèse d'un messager rétrograde, les eCB. La fixation d'eCB sur leurs récepteurs pré-synaptiques CB1R active la PKA et conduit à une inhibition de RIM1α1. Cette inhibition peut se faire en synergie avec des entrées de calcium par les VDCC et une activation de la CaN. Cette voie de signalisation pré-synaptique conduit à une diminution de la libération des vésicules contenant le neurotransmetteur GABA, et donc à une LTD.

B : Exemple schématique d'un mécanisme de iLTD hétérosynaptique d'origine pré-synaptique nécessitant l'activation des récepteurs NMDA pré-synaptique. L'entrée de calcium par ces récepteurs conduit, par l'intermédiaire d'une inhibition de RIM1α1, à une diminution de la libération des vésicules contenant le neurotransmetteur GABA, et donc à une LTD.

C : Exemples schématiques de mécanismes de iLTD d'origine post-synaptique. Des modifications de l'activité des canaux KCC2 ou NKCC1, de l'état de phosphorylation du récepteur GABA_A ou encore de l'adressage ou du trafic de ce récepteur à la membrane, peuvent être responsables de phénomènes de iLTD.

D'après (Castillo et al., 2011)

Ce phénomène de iLTD dépendant des eCB est observé dans de nombreuses structures du SNC, comme l'hippocampe (Chevalayre and Castillo, 2003; Wilson and Nicoll, 2001), l'amygdale (Azad et al., 2004; Marsicano et al., 2002), le cortex (Chiu et al., 2010; Jiang et al., 2010), le striatum (Adermark and Lovinger, 2009), le colliculus supérieur (Henneberger et al., 2007) et la VTA (Pan et al., 2008). D'autres messagers rétrogrades tels que l'oxyde nitrique (NO) ou le BDNF sont couramment retrouvés lors de phénomènes de iLTP. Dans les neurones de CA3 de l'hippocampe, la répétition d'impulsions dépolarisantes active la protéine neurotrophique BDNF qui par son action sur les récepteurs TrkB pré-synaptiques induit une iLTP des courants GABAergiques spontanés (Gubellini et al., 2005). Dans les neurones dopaminergiques de la VTA, la stimulation à haute fréquence (100 Hz pendant 1 s) des fibres afférentes (GABAergiques et glutamatergiques), avec une électrode située à 200 – 500 μ m du soma, conduit à l'activation des récepteurs NMDA et à la synthèse de NO. Son action pré-synaptique sur la guanylate cyclase (GC) entraîne une LTP des IPSC (Nugent et al., 2007). Cette plasticité fut la première démonstration d'une LTP hétérosynaptique aux synapses GABAergiques dépendante d'un mécanisme rétrograde impliquant le NO.

Par ailleurs, le glutamate peut également être l'effecteur direct de la plasticité en se fixant sur les récepteurs NMDA localisés pré-synaptiquement sur les terminaisons GABAergiques. Cette voie peut induire aussi bien des phénomènes de iLTD, comme dans les neurones tectaux du système retino-tectal du Xénope (Lien et al., 2006; Liu et al., 2007), que de iLTP dans les cellules GABAergiques en étoile du cervelet (Lachamp et al., 2009; Liu and Lachamp, 2006) (figure 32B). Ces deux mécanismes impliquant les NMDA-R pré-synaptiques, nécessiteraient une entrée de calcium par ces derniers afin d'induire les plasticités.

III.1.2. Origine post-synaptique

La plasticité des synapses GABAergiques peut également trouver son origine du côté post-synaptique, impliquant généralement les récepteurs GABA_A ou les transporteurs de chlore tels que KCC2 ou NKCC1. La modification de ces acteurs post-synaptiques peut être induite par l'activation de voies inhibitrices, on parle alors de plasticité homosynaptique, contrairement à la plasticité hétérosynaptique, nécessitant l'activation des voies excitatrices. En procédant à la phosphorylation ou déphosphorylation des récepteurs GABA_A, à la modification du trafic des récepteurs à la membrane ou encore à la modification du gradient de chlore, l'activation des différentes voies que nous allons détailler ci-dessous, peut conduire à des iLTP ou des iLTD (figure 32C).

Plasticité homosynaptique : Dans le cas des plasticités homosynaptiques de synapses inhibitrices, une activation des récepteurs ionotropiques au GABA, est souvent requise. Une étude sur des cellules hippocampiques maintenues en culture ou en tranches montre que la stimulation à 5 Hz pendant 30 s des fibres inhibitrices en provenance du stratum radiatum induit une LTD des courants GABAergiques enregistrés au niveau de CA1. L'application transitoire d'un antagoniste des récepteurs GABA_A (picrotoxine ou bicuculline) lors du protocole d'induction empêche la mise en place de la iLTD (Woodin et al., 2003) (figure 33) démontrant que cette plasticité nécessite l'activation de ces récepteurs. Des mesures du potentiel d'inversion des courants inhibiteurs enregistrés par la technique du patch perforé (donc en absence de dialyse du milieu intracellulaire) ont montré que cette iLTD était due à une modification du gradient de Cl⁻, résultant d'une diminution de l'activité de KCC2.

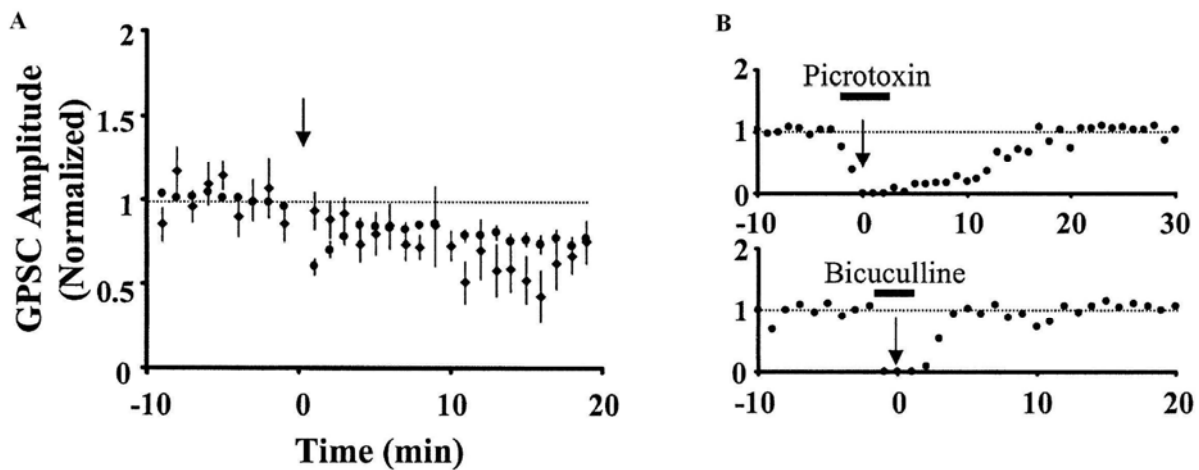


Figure 33 : LTD des courants GABAergiques bloquée par l'application d'antagoniste des récepteurs GABA_A

Enregistrement des courants GABAergiques post-synaptiques (GPSC) dans des cultures hippocampique avant et après l'application d'un protocole d'induction (flèche) associant décharge des afférences pré-synaptiques GABAergiques (5 Hz, pendant 30 s) et déclenchement de GPSC post-synaptiques de manière non-coïncidente (50 ms d'intervalle). La mise en place d'une LTD (A), est bloquée par l'application transitoire pendant le protocole d'induction (barre noir horizontale) d'antagonistes des récepteurs GABA_A (picrotoxin ou bicuculline) (B). L'application brève des antagonistes bloque totalement les GPSC pendant quelques minutes. Ceux-ci récupèrent leur amplitude initiale lors du lavage des antagonistes. À noter que le blocage par la picrotoxine est plus tenace que celui de la bicuculline.

D'après (Woodin et al., 2003)

Les plasticités homosynaptiques peuvent également être induites au niveau post-synaptique par l'activation des récepteurs métabotropiques GABA_B. Dans le tronc cérébral, à la synapse inhibitrice entre les neurones du noyau médian du corps trapézoïde et ceux de l'olive

supérieure latérale, plusieurs études montrent que l'activation des récepteurs GABA_B par libération de GABA, suite à des stimulations à basse fréquence des neurones pré-synaptiques, conduit à une iLTD (Chang et al., 2003; Kotak et al., 2001). Les mécanismes de plasticité de synapses inhibitrices impliquant les récepteurs GABA_B ne sont cependant pas encore élucidés. Plus généralement, si de nombreuses études montrent la nécessité d'activer la voie inhibitrice pour en induire sa plasticité, les mécanismes intracellulaires qui sous-tendent ces plasticités sont encore peu explorés.

Plusieurs études ont mis l'accent sur l'importance des relations temporelles entre l'activation des éléments pré et post-synaptiques. Ainsi, l'activation pré-synaptique des voies inhibitrices doit souvent coïncider avec celle de l'élément post-synaptique et l'entrée de calcium dans ce dernier. Au niveau de la couche IV du cortex, l'équipe de **Gina G. TURRIGIANO** montre qu'une iLTP peut être induite aux synapses entre les interneurons en panier et les neurones pyramidaux ; l'induction de cette plasticité nécessite de stimuler les afférences inhibitrices des interneurons avec des trains de dix PA à 50 Hz répétés 20 fois à 0.1 Hz, associé à des dépolarisations du neurone pyramidal post-synaptique (Maffei et al., 2006). Appliqué séparément, la stimulation des afférences inhibitrices ou la dépolarisation du neurone post-synaptique sont incapables d'induire de plasticité. Dans le même temps, la stimulation conjointe des éléments pré et post-synaptiques par des trains de PA à 50 Hz, ne permet pas de restituer la LTP. Par ailleurs, la relation temporelle entre l'activation des afférences inhibitrices pré-synaptiques et celle de l'élément post-synaptique peut modifier le sens de la plasticité, ce phénomène s'appelle Spike Timing Dependent Plasticity (STDP). À la synapse corticale entre interneurons et neurones pyramidaux de la couche 2/3, si l'activation du neurone pré-synaptique succède à celle du neurone post-synaptique avec un intervalle de temps de moins de 300 ms, on observe une iLTD. Si l'intervalle de temps dépasse les 300 ms, alors c'est une iLTP qui est induite (Holmgren and Zilberter, 2001).

Plasticité hétérosynaptique : Dans le cas des plasticités hétérosynaptiques des synapses inhibitrices, la mise en jeu des voies glutamatergiques permet l'activation des récepteurs NMDA post-synaptiques, conduisant à des phénomènes de LTP, comme c'est le cas au niveau du noyau profond du cervelet lors de stimulations à haute fréquence (HFS) des cellules de Purkinje (Ouardouz and Sastry, 2000). Dans le même contexte, l'activation à plus basse fréquence des récepteurs NMDA (10 Hz) induit une iLTD (Morishita and Sastry, 1996). L'activation des récepteurs NMDA conduit également à une iLTD des neurones CA1 de

l'hippocampe lors de stimulations téaniques des collatérales de Schaffer pendant le protocole d'induction (Lu et al., 2000; Wang et al., 2003). Les mécanismes de iLTD dépendant de l'activation des récepteurs NMDA sont souvent dus à une augmentation intracellulaire en calcium. Les mécanismes intracellulaires des iLTD seront présentés au paragraphe III.2.2.

La plasticité hétérosynaptique peut aussi être due à l'activation des récepteurs dopaminergiques, comme c'est le cas dans la VTA où l'activation des récepteurs de type 2 induit une dépression des courants inhibiteurs (Dacher et al., 2013).

Il existe également des formes mixtes de plasticité ; dans l'hippocampe, par exemple, l'activation conjointe des récepteurs GABA_B et mGlu induit une iLTP (Patenaude et al., 2003), dans ce cas la forme de la plasticité est à la fois homosynaptique et hétérosynaptique.

III.2. Le calcium et la plasticité GABAergique

La plupart des plasticités synaptiques, quelles qu'en soient leurs origines et leurs formes, impliquent le calcium comme second messager intracellulaire. Dès 1982, **Élie L. BIENNENSTOCK**, **Léon N. COOPER** et **Paul W. MUNRO** établissent une règle qui porte leur nom : BCM, stipulant que le sens de la plasticité dépendrait de la concentration intracellulaire en calcium. Ainsi, plus le protocole d'induction entraîne une forte entrée de calcium dans l'élément post-synaptique, plus il est probable d'obtenir une LTP, alors qu'une faible entrée de calcium conduirait plutôt à une LTD (Bienenstock et al., 1982). On parle alors de synapses bidirectionnelles (Coesmans et al., 2004; Cormier et al., 2001; Hansel et al., 1997). Outre le rôle quantitatif du calcium dans l'élément post-synaptique, l'origine et la nature des augmentations de calcium intracellulaire semblent aussi faire partie des éléments essentiels à l'induction de la plasticité (Higley and Sabatini, 2008) en lien, notamment, avec la notion de microdomaines calciques. L'augmentation de la concentration en calcium, proche de sa source d'entrée, peut agir sur des effecteurs locaux. Au niveau des terminaisons pré-synaptiques, ces variations de concentration de calcium (Llinas et al., 1992; Simon and Llinás, 1985) peuvent influencer la libération de neurotransmetteurs contenus dans des vésicules proches de la source de calcium, comme le montre de nombreuses études réalisées au niveau du calix de Held (grosse synapse du tronc cérébral auditif) (Bollmann and Sakmann, 2005; Lou et al., 2005; Meinrenken et al., 2002; Sun et al., 2007), pour revue (Neher and Sakaba, 2008).

L'origine des entrées de calcium est donc un facteur essentiel dans la mise en place des plasticités synaptiques notamment en ce qui concerne la plasticité des synapses inhibitrices dont les acteurs et les origines d'induction sont multiples.

III.2.1. Sources de calcium

L'augmentation cytoplasmique de calcium évoquée lors d'activités synaptiques provient généralement de trois sources : les récepteurs au glutamate, les canaux calciques voltage dépendant et la libération par les stocks intracellulaires.

Récepteurs NMDA : L'implication du récepteur NMDA dans les phénomènes de plasticité synaptique est mise en évidence assez tôt dans les neurones CA1 de l'hippocampe, lors de stimulation du stratum radiatum, alors même que les propriétés biophysiques de ce récepteur n'étaient pas encore connues (Collingridge et al., 1983). Dans le même temps, il était

montré, toujours dans l'hippocampe, que l'application d'un chélateur calcique (EGTA) au niveau intracellulaire empêche la mise en place de la LTP (Lynch et al., 1983). Le lien entre ces deux études est fait cinq ans plus tard avec la découverte de la perméabilité calcique du canal NMDA (Ascher and Nowak, 1988). Entre-temps la découverte du bloc magnésium (Mg^{2+}) du récepteur NMDA (Mayer et al., 1984; Nowak et al., 1984) et la démonstration qu'une dépolarisation du neurone post-synaptique était nécessaire à l'induction de la plasticité (Malinow and Miller, 1986; Wigström et al., 1986) ont amené à proposer que le récepteur canal NMDA pouvait agir comme « détecteur de coïncidence » lors des phénomènes de plasticité synaptique. En effet, l'entrée de calcium par ce dernier nécessite à la fois une libération de glutamate de la terminaison pré-synaptique et une dépolarisation de la terminaison post-synaptique afin de lever le blocage par le Mg^{2+} et de permettre une entrée de calcium dans l'élément post-synaptique (Duguid and Sjöström, 2006; Nicoll et al., 1988). Ces premières études mettant en évidence le rôle du récepteur NMDA concernaient des synapses excitatrices de l'hippocampe. Cependant au niveau de CA3, on observe aussi des plasticités de synapses inhibitrices nécessitant une entrée de calcium post-synaptique par les récepteurs NMDA (McLean et al., 1996). Cette iLTD est observée au niveau des neurones hippocampiques du rat nouveau-né chez lequel le GABA est dépolarisant. Dans ce système l'activation des afférences inhibitrices pendant le protocole d'induction provoque une dépolarisation de l'élément post-synaptique permettant une entrée de calcium par les récepteurs NMDA (Caillard et al., 1999). Certaines iLTD d'origine pré-synaptique nécessitent également une entrée de calcium dans la terminaison synaptique GABAergique par l'intermédiaire des récepteurs NMDA, comme cela a été observé dans le système rétino-tectal du Xénope (Lien et al., 2006). Toutefois, dans ce système l'activation des récepteurs NDMA par le glutamate ne suffit probablement pas à induire la plasticité et il serait également nécessaire d'activer les afférences GABAergiques pré-synaptiques. Lors de l'activation de ces afférences, l'entrée de calcium par les canaux calciques voltage dépendant à haut seuil d'activation se somme à celle induite par la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA. Les auteurs suggèrent que ce serait cette sommation des entrées calciques qui permettraient d'induire la plasticité (Liu et al., 2007). Ici encore, comme nous l'avons vu pour les synapses excitatrices, les récepteurs NMDA pré-synaptiques jouent le rôle de détecteur de coïncidence des activités synchrones entre les afférences glutamatergiques et GABAergiques proches. Les processus de dynamique calcique qui mènent aux phénomènes de plasticités sont souvent complexes et nécessitent la mise en jeu de plusieurs partenaires, permettant d'amplifier l'influx calcique. Au niveau des synapses inhibitrices des noyaux cérébelleux profonds,

l'étude menée par **W. MORISHITA** et **B.R. SASTRY** montre que l'induction de la iLTD nécessite que les récepteurs NDMA post-synaptiques soient activés pendant le protocole d'induction consistant en la répétition de PA à 10 Hz pendant 5 minutes. L'entrée de calcium par les récepteurs NMDA s'ajoute alors à celle qui se produit via les VDCC lors des PA (Morishita and Sastry, 1996). L'hypothèse d'un mécanisme de sommation calcique est similaire à celle observée dans le système rétino-tectal de xénope (Liu et al., 2007), même si l'origine de cette sommation est pré-synaptique.

Canaux VDCCs : Nous avons déjà vu dans cette introduction que les canaux calciques sensibles au voltage sont répartis en deux catégories. Les canaux présentant un haut seuil d'activation (HVA), comprenant les canaux de type L, P/Q, N et R et les canaux à bas seuil d'activation (LVA) de type T (Catterall, 2000; Hagiwara and Byerly, 1981). La présence de ces canaux aussi bien au niveau pré-synaptique qu'au niveau post-synaptique leur permet de contribuer de manière décisive à la dynamique calcique intracellulaire lors des phénomènes de plasticité synaptique. Du côté pré-synaptique, la fusion des vésicules contenant les neurotransmetteurs nécessite une entrée de calcium par les canaux calciques HVA, en conséquence une modification de cette entrée de calcium peut donc avoir une influence considérable sur la transmission synaptique. De nombreuses formes de plasticité à court terme sont le fruit de modifications d'entrée de calcium par les canaux HVA pré-synaptiques (Zucker and Regehr, 2002), mais les variations de concentration de calcium aux abords de ces canaux peuvent également engendrer des formes de plasticité à long terme. L'étude de l'implication des VDCC dans des mécanismes de plasticités à long terme d'origine pré-synaptique concerne essentiellement les synapses excitatrices. Ces travaux ont néanmoins un intérêt particulier, car ils permettent de distinguer l'implication de différentes sous-unités des VDCC dans l'induction de la plasticité. Ainsi dans l'hippocampe, alors que les canaux calciques de type P et N qui participent à la libération synaptique de glutamate, ne semblent pas impliqués dans la mise en place de la LTP des fibres moussues du gyrus dentelé sur les neurones CA3 (Castillo et al., 1994), ceux de type R semblent directement contribuer à cette plasticité, mais non à la libération 'rapide' de glutamate (Dietrich et al., 2003). Récemment, **Michael H. MYOGA** et **Wade G. REGEHR** ont montré plus précisément que la LTP des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje du cervelet ne dépendait pas d'une augmentation de concentration globale de calcium, mais plutôt d'une augmentation locale dépendante des canaux de type R (Myoga and Regehr, 2011).

Concernant les synapses inhibitrices, l'étude présentée précédemment sur le système retinotectal de xénope, est le seul, à ma connaissance à décrire un mécanisme de plasticité à long terme des synapses GABAergiques, supposant l'implication pré-synaptique des VDCC (Liu et al., 2007).

Alors que du côté pré-synaptique, les canaux de type L ne participent généralement pas à la libération vésiculaire de neurotransmetteur (Reid et al., 2003), du côté post-synaptique de nombreuses plasticités synaptiques dépendent d'une entrée de calcium par ces canaux. L'application de nimodipine, un antagoniste spécifique des canaux calciques de type L, empêche la mise en place d'une iLTD aux synapses GABAergiques arrivant sur CA1 (Woodin et al., 2003).

Les VDCCs présentant des propriétés biophysiques spécifiques, le contexte physiologique et l'état de polarisation des neurones vont jouer un rôle majeur dans la mise en place des phénomènes de plasticité synaptique impliquant ces canaux. Ainsi, au niveau du noyau sous-thalamique, une expérience réalisée en patch perforé engendre une plasticité bidirectionnelle des synapses inhibitrices qui dépend du mode de décharge des neurones post-synaptiques. Le protocole réalisé en courant imposé consiste à générer des rebonds calciques. Si ces derniers sont surmontés par au moins deux potentiels d'action, le protocole induit une iLTP, si ce n'est pas le cas, une iLTD se développe (Wang et al., 2006). Une contribution spécifique de différents VDCCs pourrait expliquer la bimodalité de cette plasticité. En effet, lors d'un fort rebond, une grande fraction des canaux HVA est recrutée pendant les nombreux PA, conduisant à une forte entrée de calcium, à la fois par les canaux LVA et HVA. Dans le cas d'un rebond de plus faible amplitude, la majorité des entrées de calcium se fait par les canaux LVA. La quantité et la localisation différente des entrées calciques pourraient donc expliquer ce phénomène de plasticité bidirectionnelle. De façon similaire, au niveau des synapses inhibitrices des noyaux profonds du cervelet, l'induction de rebonds surmontés par de nombreux PA entraîne une iLTP. En revanche, lorsque le potentiel de membrane des neurones est plus hyperpolarisé, l'amplitude des rebonds est plus faible, ceux-ci ne déclenche pas de de PA, et une iLTD est induite (Aizenman et al., 1998). Ici encore c'est la nature des canaux calciques impliqués lors des rebonds qui serait responsable du sens de la plasticité. Cependant, l'absence d'antagoniste spécifique des canaux de type T, au moment de ces travaux, n'avait pas permis d'étudier spécifiquement le rôle de l'entrée de calcium à travers les canaux LVA.

Une étude portant sur la plasticité des neurones pyramidaux de la couche V du cortex, montre de surcroît que le sens de la plasticité des synapses inhibitrices dépend du type de canal

calcique HVA recruté pendant le protocole d'induction (Kurotani et al., 2008). Les auteurs de cette étude observent que lorsque les afférences inhibitrices arrivant sur le soma des neurones pyramidaux déchargent de manière tonique des PA à 5 Hz, mimant l'activité pendant l'éveil, il y a induction d'une iLTD. En revanche, lors d'activités typiquement observées pendant les ondes lentes du sommeil, caractérisées par des oscillations du potentiel de membrane des neurones à 0,5 Hz, et la survenue de bouffées de PA lors de phases de dépolarisation, une iLTP est induite (Kurotani et al., 2008). L'étude pharmacologique de ces phénomènes montre que le sens de la plasticité dépend du niveau relatif d'entrée de calcium par les canaux calciques de types L et R. Les canaux de type R sont activés et inactivés à des potentiels de membrane plus hyperpolarisés que les canaux de type L. Cela supposerait que lorsque les neurones sont hyperpolarisés et déchargent de manière phasique des bouffées de PA, les canaux de type R sont majoritairement recrutés, et une entrée de calcium par ces derniers conduirait à une iLTP. Inversement, lorsque les neurones présentent un potentiel de membrane plus dépolarisé et déchargent de manière tonique, alors l'entrée de calcium par les canaux de type L conduirait à une iLTD (figure 34).

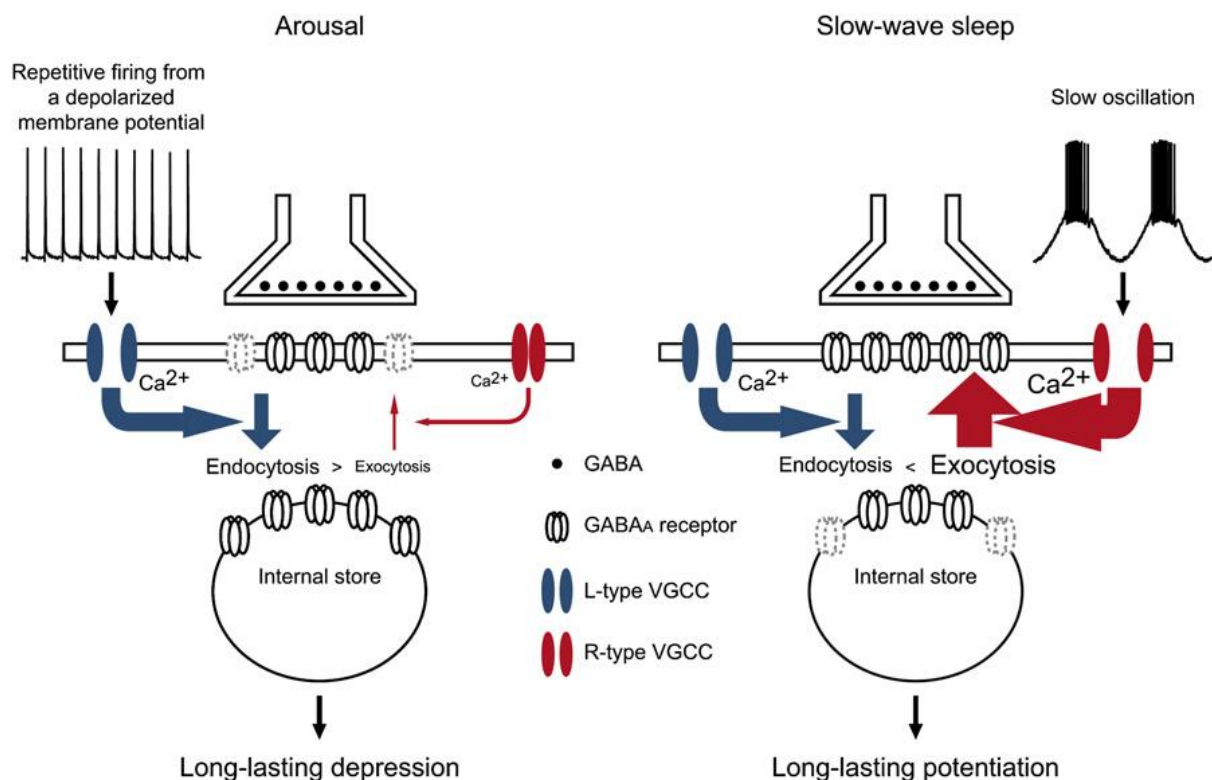


Figure 34 : Représentation schématique d'une plasticité bi-directionnelle dépendant de l'implication de différents VDCC

Au cours de l'éveil (arousal), les neurones pyramidaux de la couche V du cortex visuel de rat sont le siège d'une LTD des synapses inhibitrices, résultant d'une entrée de calcium par les canaux HVA de type L. Cette LTD se traduit par l'endocytose des récepteurs GABA_A.

Au cours des ondes lentes du sommeil (slow-wave sleep), l'activité oscillante (fréquence < 1Hz = slow oscillation) des neurones GABAergiques afférents aux neurones pyramidaux induit une entrée de calcium par les canaux HVA de type R et permet la mise en place d'une LTP. Cette LTP se traduit par l'exocytose des récepteurs GABA_A à la membrane.

Les protocoles d'induction miment les activités toniques et par bouffées de potentiels d'action observées, respectivement, pendant l'éveil et le sommeil.

D'après (Kurotani et al., 2008)

Très récemment, grâce à un antagoniste spécifique des canaux de type T (TTA-P2) (Ly et al., 2013), ou à des souris inactivées pour le gène codant pour les canaux de type Cav3.3 (Astori and Lüthi, 2013), une série de publications a montré l'implication de ces canaux dans la mise en place de plasticités synaptiques, dans le cervelet au niveau de la synapse entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje et dans le thalamus à la synapse entre les neurones TC et NRT. Ce dernier travail sera décrit dans la partie « plasticité intrathalamique » paragraphe III.3. de mon introduction.

Concernant la LTP de la synapse excitatrice du cervelet, il s'agit de la première évidence de l'implication directe des canaux calciques de type T. Cette plasticité avait déjà été décrite (Coesmans et al., 2004), et les auteurs avaient montré, en jouant sur la quantité de BAPTA intracellulaire, que le sens de la plasticité (LTP ou LTD) dépendait de la concentration intracellulaire en calcium, comme stipulait la règle BCM. Le groupe de **Chris De ZEEUW** et d'**Anne FELTZ** a approfondi ce travail en montrant que cette plasticité bidirectionnelle dépendait de la nature du canal calcique impliqué ; l'application de TTA-P2 empêchant la mise en place de la LTP, mais non de la LTD. Les auteurs font l'hypothèse que l'induction de la LTD nécessite une forte entrée de calcium par les canaux calciques de type HVA, alors que la LTP nécessite une entrée de calcium spécifiquement par les canaux T (Ly et al., 2013).

Les avancées en matière de pharmacologie des VDCCs et d'imagerie calcique permettront certainement dans les prochaines années, de définir plus précisément l'implication des différents types de VDCCs dans les phénomènes de plasticité et de mieux comprendre ainsi le contexte physiologique favorable à leur mise en place.

Stocks intracellulaires : Après son entrée par les VDCCs, le calcium peut soit agir directement sur ses effecteurs, soit induire des phénomènes de Calcium-Induced-Calcium-Release (CICR) en permettant la libération du calcium contenu dans les stocks intracellulaires. L'activation des récepteurs à la ryanodine RyR3, présents au niveau du

réticulum sarcoplasmique, permet la libération de calcium; ceux-ci sont activés soit par l'augmentation de concentration de calcium suite à l'ouverture des canaux HVA, soit directement par le changement de conformation des canaux HVA lié à la dépolarisation du neurone (Zucchi and Ronca-Testoni, 1997). Au sein du thalamus certains auteurs suggèrent l'existence d'une proximité spatiale entre les canaux HVA et les récepteurs RyR3 au niveau des neurones TC, qui pourrait favoriser ce phénomène de CICR et entraîner un renforcement de l'augmentation de la $[Ca^{2+}]_i$ passant par les canaux HVA (Budde et al., 2000, 1998). Ce mécanisme est impliqué dans de nombreuses formes de plasticité tant au niveau des synapses excitatrices (hippocampe : (Fiumelli et al., 2005; Lei et al., 2003; Unni et al., 2004) ; cortex somatosensoriel : (Bender et al., 2006), pour revue : (Rose and Konnerth, 2001)) qu'inhibitrices (hippocampe : (Caillard et al., 2000; Wei et al., 2004) ; cortex : (Komatsu, 1996)). Néanmoins, aucun mécanisme de ce genre n'a pour le moment été montré dans le thalamus.

III.2.2. Les voies intracellulaires activées par le calcium

Les mécanismes intracellulaires qui conduisent aux phénomènes de plasticités des synapses inhibitrices sont le plus souvent sous-tendus par l'état de phosphorylation du récepteur canal GABA_A. Dans cette dynamique entre phosphorylation et déphosphorylation, c'est le calcium, en tant que second messager intracellulaire, qui fait le lien avec les protéines kinases responsables de la phosphorylation du récepteur, ou les protéines phosphatases responsables de sa déphosphorylation. Ces niveaux de phosphorylation vont non seulement influencer la conductance et la cinétique du canal, mais également avoir un impact sur les interactions protéine-protéine et le trafic membranaire (Kittler and Moss, 2003; Vithlani and Moss, 2009). Les phénomènes de potentialisation à long terme des synapses inhibitrices passent pour la plupart par une activation de la Ca^{2+} /calmodulin-dependent protéin kinase II (CaMKII) par le calcium. La CaMKII va phosphoryler le récepteur GABA_A, favorisant son insertion à la membrane (Houston et al., 2009). Inversement, les phénomènes de dépression à long terme des synapses inhibitrices mettraient plutôt en jeu une phosphatase sensible au calcium, la protéine phosphatase 2B (PP2B) ou calcineurine (CaN), dont l'action de déphosphorylation des récepteurs GABA_A, engendrerait plutôt des mécanismes d'internalisation et de diffusion latérale des récepteurs GABA_A (Muir et al., 2010). L'activation de la CaN conduit donc à des phénomènes de iLTD, souvent dépendante d'une entrée de calcium à travers les récepteurs NMDA. Dans l'hippocampe, l'activation tétranique

des afférences inhibitrices arrivant sur CA1 conduit d'après les auteurs à une désensibilisation du récepteur GABA_A, suite à une entrée de calcium par les récepteurs au glutamate de type NMDA (Lu et al., 2000). L'application d'un antagoniste spécifique de la CaN, le FK-506, bloque la mise en place de cette plasticité hétérosynaptique, appuyant l'idée qu'un mécanisme intracellulaire nécessitant l'activation de la CaN suite à une entrée de calcium par les NMDA-R, conduise à cette iLTD (Lu et al., 2000). Des expériences de co-immunoprécipitation, révèlent que, suite à l'induction de la iLTD, la CaN et les récepteurs GABA_A forment un complexe, alors qu'aucune interaction physique n'est mise en évidence avant le protocole d'induction de la plasticité (Wang et al., 2003). Constitutivement, le récepteur GABA_A interagit avec des protéines tyrosine kinase de la famille Src (Brandon et al., 2001) permettant sa phosphorylation, l'interaction physique avec la CaN, suite à l'induction de la iLTD, va rompre ce lien constitutif. La nouvelle interaction avec la CaN va permettre la déphosphorylation du récepteur GABA_A, conduisant à l'inhibition de sa fonction (Wang et al., 2003).

D'autres travaux menés dans l'hippocampe (CA1) par l'équipe de **Pablo E. CASTILLO** sur la iLTD pré-synaptique eCB-dépendante (Chevalleyre and Castillo, 2003), ont émis l'hypothèse d'une activation pré-synaptique de CaN ayant pour fonction de consolider cette plasticité (Heifets et al., 2008), par son action coopérative avec les récepteurs aux eCB de type CB1R. L'activation de la CaN se ferait *via* l'entrée de calcium pré-synaptique à travers les récepteurs NMDA, jouant ici encore leur rôle de détecteur de coïncidence (avec l'activation des CB1R). À l'heure actuelle, la majorité des plasticités de synapses inhibitrices, induites par la CaN, implique une entrée de calcium par les récepteurs NMDA. Une autre forme de plasticité hétérosynaptique des synapses inhibitrices impliquant la CaN et les récepteurs post-synaptiques à la dopamine (D₂R) a été mise en évidence dans la VTA (Dacher et al., 2013). L'activation de ces récepteurs mène à une voie de signalisation intracellulaire passant par la protéine kinase A (PKA) permettant ensuite la phosphorylation des récepteurs IP₃ situés sur le réticulum endoplasmique (RE) et une libération des stocks intracellulaire de calcium, conduisant à l'activation de la CaN (Hu et al., 2005).

Le rôle de la CaN dans la plasticité inhibitrice reste donc cantonné à des formes de plasticité hétérosynaptique, nécessitant la libération de glutamate pour activer les NMDA, ou de dopamine pour activer les D₂R. Le lien montrant un rôle inhibiteur de la CaN sur l'efficacité des canaux HVA de type L a été établi il y a de nombreuses années (Chad and Eckert, 1986; Oliveria et al., 2012). Néanmoins, aucune étude n'a montré pour l'heure un rôle de la CaN dans une iLTD homosynaptique dépendante des VDCCs.

III.3. Plasticités intrathalamiques

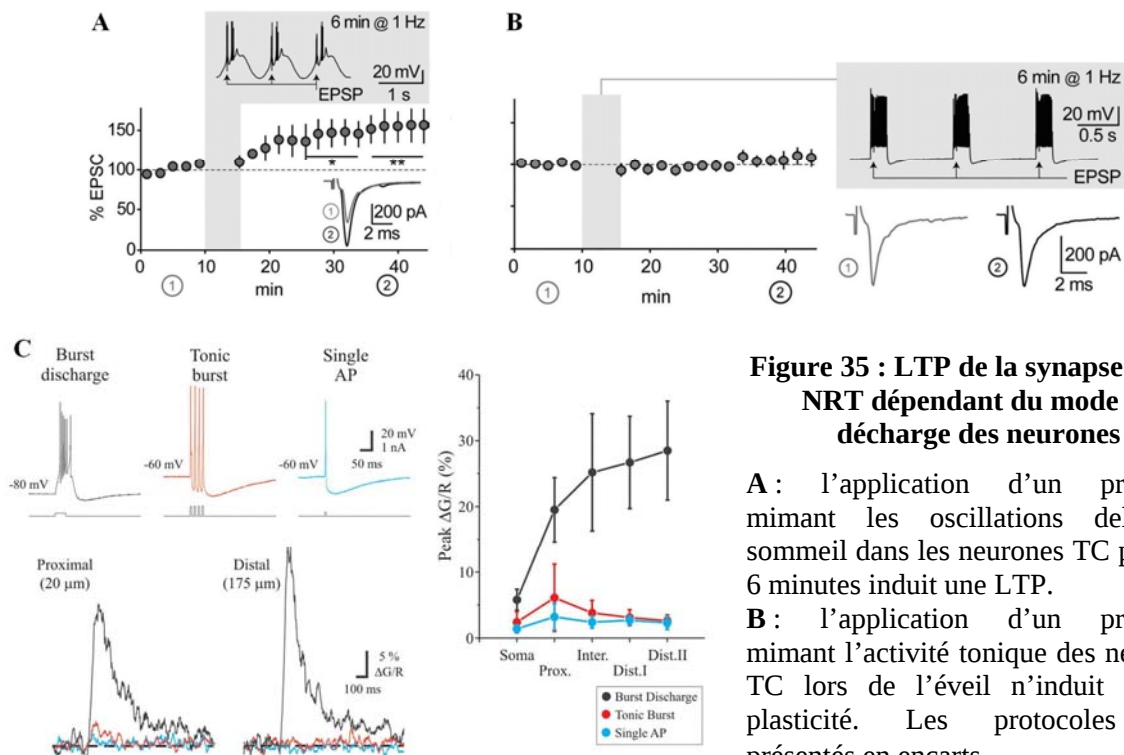
La plasticité des synapses inhibitrices a été observée dans la plupart des structures cérébrales, même si la majorité de notre savoir vient des études portant sur l'hippocampe. Il existe désormais un nombre important de revues relatant les différentes formes et lieux d'expression de ces plasticités (Castillo et al., 2011; Kullmann et al., 2012; Luscher et al., 2011). Néanmoins, il y a encore deux ans, aucune étude ne portait sur la plasticité des synapses inhibitrices thalamiques. En règle générale, le thalamus reste une structure peu étudiée de ce point de vue, même en ce qui concerne la plasticité des synapses excitatrices.

III.3.1. Plasticités des synapses glutamatergiques

La première forme de plasticité découverte au sein du thalamus concernait la synapse cortex → TC. La stimulation des afférences corticales à une fréquence de 10 Hz induit une LTP des courants glutamatergiques enregistrés dans les neurones TC. Cette plasticité est d'origine pré-synaptique. Cette LTP peut être « dépotentialisée » si les afférences sont stimulées ultérieurement à une fréquence de 1 Hz (Castro-Alamancos and Calcagnotto, 1999). Par la suite, une étude a montré qu'à cette même synapse, la stimulation de l'élément pré-synaptique à 1 Hz, associée à une dépolarisation (0 mV) du neurone TC post-synaptique pendant un protocole d'induction de 90 s, engendrait une LTP dépendant des récepteurs NMDA. Dans le même temps, la répétition seule (90 fois) de créneau dépolarisant (-70 mV à 0 mV) à une fréquence de 1 Hz, au niveau de l'élément post-synaptique, ou l'application d'un train de PA mimant une activité tonique du neurone TC, conduit à une LTD dépendant des canaux calciques HVA de type L (Hsu et al., 2010). Ainsi, à la synapse CT → TC, l'application d'un protocole associant libération synaptique de glutamate et dépolarisation post-synaptique induit une LTP dépendant des récepteurs NMDA, alors que l'application de la dépolarisation seule induit elle une LTD, nécessitant l'implication des VDCC de type L et donc dépendant du mode de décharge des neurones TC (Hsu et al., 2010).

La première forme de plasticité glutamatergique purement intrathalamique a été mise en évidence in vitro par **Simone ASTORI et Anita LÜTHI** à la synapse thalamoréticulaire (Astori and Lüthi, 2013). Le protocole d'induction qui conduit à une LTP consiste à mimer les décharges des neurones thalamiques, TC et NRT, enregistrées pendant les ondes lentes du sommeil. Le protocole consiste donc à déclencher des PCBS sur les neurones du NRT à une fréquence de 1 Hz, et à stimuler simultanément les fibres des neurones TC. Une dissociation

temporelle des deux éléments du protocole empêche l'induction de la LTP. L'étude sur des souris KO pour la sous-unité $Ca_v3.3$ et l'utilisation d'un antagoniste spécifique de la sous-unité GluN2B des récepteurs NMDA, ont montré que la LTP intrathalamique nécessitait une entrée de calcium par les canaux calciques de type T et l'activation des récepteurs NMDA. De plus, un mode de décharge tonique des neurones du NRT, en lieu et place des PCBS, ne permet pas d'induire de plasticité (figure 35A&B). Dans les neurones du NRT, le signal calcique généré par les canaux T lors des PCBS se propage dans la totalité de l'arborisation dendritique (Chausson et al., 2013; Crandall et al., 2010), permettant une entrée de calcium post-synaptique au niveau de l'ensemble des synapses glutamatergiques reçues par ces neurones. En revanche, pendant les activités toniques, l'entrée de calcium par les canaux HVA lors des PA, ne permet pas une propagation du flux calcique dans l'ensemble de l'arborisation dendritique (Chausson et al., 2013; Crandall et al., 2010) (figure 35C).



C : dynamique du calcium dans l'arborisation dendritique des neurones du NRT lors de différents modes de décharges. Bouffée de PA lors d'un PCBS en noir, activité tonique en rouge (4 PA à 100 Hz) ou PA isolé en bleu ciel. L'amplitude des réponses calciques suite à l'application de ces différents modes de décharge montre une forte amplitude lors des PCBS dans les parties proximales et distales de l'arborisation dendritique. L'amplitude calcique lors d'une décharge tonique ou lors d'un PA isolé est considérablement plus faible dans les parties proximales et nulle dans les parties distales. L'ensemble des résultats est référencé sur le diagramme de droite.

D'après (Astori and Lüthi, 2013) et (Crandall et al., 2010)

L'entrée modeste de calcium par les canaux HVA lors d'activités toniques ne suffisant pas à induire de plasticité, cela conforte l'hypothèse qu'une entrée massive de calcium par les canaux T est nécessaire pour induire cette LTP. La nécessaire synchronisation entre l'activation des récepteurs NMDA par la stimulation des neurones TC et l'entrée de calcium spécifiquement par les canaux T dans les neurones du NRT, suggère que cette plasticité ne pourrait se développer qu'au cours des activités rythmiques du sommeil (Astori and Lüthi, 2013).

III.3.2. Plasticités des synapses GABAergiques

Très peu d'études ont porté sur la plasticité des synapses inhibitrices intrathalamiques. Récemment, une étude s'est penchée sur la plasticité des synapses inhibitrices connectant les neurones TC du noyau somatosensoriel de second ordre, le Pom (Sieber et al., 2013), avant cela, seule une étude de plasticité à court terme concernant les connexions intraréticulaires NRT → NRT (Sun et al., 2011) avait été mise en évidence. Même si cette dernière ne rentre pas dans le cadre de notre présentation des plasticités à long terme, le faible nombre d'études sur notre système m'amène à la détailler un minimum.

Les neurones GABAergiques du NRT sont interconnectés par l'intermédiaire de synapses électriques, qui assurent un rôle de synchronisation des décharges des neurones du NRT regroupés localement (Cruikshank et al., 2005; Long et al., 2004). Par opposition, les synapses chimiques formées entre les neurones du NRT ont vraisemblablement pour but de limiter la fraction de neurones du NRT qui participent aux activités oscillatoires (Sanchez-Vives and McCormick, 1997; Sohal et al., 2003). La dépolarisation du neurone post-synaptique (-70 mV → 0 mV, pendant 5 s) entraîne une dépression à court terme des courants GABAergiques induit par stimulation des afférences inhibitrices du NRT. Ce phénomène appelé Depolarization-induced Suppression of Inhibition (DSI), dépend de l'activation pré-synaptique de récepteurs eCB (Sun et al., 2011). L'application de BAPTA dans le neurone post-synaptique bloque la DSI, démontrant la nécessité d'une entrée de calcium pour synthétiser les eCB, sans pour autant en préciser la source. La synapse inhibitrice intra-NRT, ayant comme rôle de limiter la synchronie du réseau thalamique, ces résultats suggèrent que la libération d'eCB pourrait augmenter le niveau de synchronisation observé lors de certains rythmes du sommeil, mais aussi modifier le seuil de genèse d'activités pathologiques comme l'épilepsie absence (Van Rijn et al., 2010). Ce phénomène de DSI, n'est pas observé à la synapse NRT → TC, mais récemment l'équipe de **Thomas NEVIAN** a montré au niveau des

neurones TC du noyau PoM que cette synapse intrathalamique était le siège d'une potentialisation à long terme, induite de manière 'non-Hebbian' (Sieber et al., 2013). L'induction de cette LTP est dépendante du mode de décharge du neurone TC pendant le protocole. Ainsi, l'entrée de calcium lors de PCBS, permet l'induction de la plasticité, par l'intermédiaire de la synthèse de NO qui agit de manière pré-synaptique. Le blocage de la iLTP par la nimodipine amène les auteurs à supposer que le canal calcique impliqué dans l'induction de la plasticité est le canal HVA de type L. Or, une décharge tonique de PA par les neurones TC, qui potentiellement recrute les canaux HVA, ne permet pas l'induction de la iLTP. Ceci s'explique par le fait que la rétropropagation des PA dans les neurones TC semble limitée à la partie proximale du dendrite, contrairement aux PCBS qui entraînent une entrée de calcium significative dans la partie distale de l'arborisation dendritique (Errington et al., 2010). Ainsi, lorsque le neurone TC décharge des PA de manière tonique, l'entrée de calcium dans l'arborisation dendritique n'est pas suffisante pour induire la LTP. Á l'inverse, lors de PCBS, la dépolarisation associée au PCBS se propage jusqu'aux parties les plus distales des dendrites permettant également une entrée significative de calcium par les canaux HVA lors des bouffées de PA qui accompagne les PCBS.

Les canaux T sont donc indirectement impliqués dans cette iLTP, même si l'effecteur direct dépend d'une entrée de calcium par les canaux de type L. Par analogie avec les interactions observées au niveau des synapses glutaminergiques entre le NO et les récepteurs NMDA, les auteurs émettent l'hypothèse d'un lien entre les canaux de type L et le NO permettant une activation de ce dernier par une entrée locale de calcium (Sieber et al., 2013).

Si le thalamus n'a pas été une structure 'précurseur', pour la découverte des mécanismes de plasticité synaptique, elle n'en est pas moins une structure prometteuse en termes de mécanismes originaux de plasticité. En effet, la forte expression des canaux calciques de type T dans les neurones thalamiques en fait une structure de choix pour étudier l'implication des canaux T dans les phénomènes de plasticité.

Par ailleurs, les études que nous venons de présenter montrent que les phénomènes de plasticités peuvent être induits par des protocoles divers mais ceux-ci miment le plus souvent les modes de décharge des neurones rencontrés pendant les phases d'oscillation liées au sommeil et recrutant des VDCCs.

Le thalamus, au sein du réseau thalamocortical, participant activement à la genèse et au maintien de certains rythmes du sommeil, le lien entre plasticité synaptique et sommeil, tombe naturellement sous le sens.

III.4. Sommeil et plasticité

Le sommeil occupe une grande partie de notre journée, il est présent depuis le plus jeune âge, et ce, jusqu'à la fin de la vie chez l'ensemble des espèces étudiées. Il est caractérisé par une déconnexion temporelle de notre corps à l'environnement accompagné par une relative immobilité. Si cet état de vulnérabilité, vis-à-vis des agressions extérieures, a été sélectionné naturellement chez l'ensemble des espèces, c'est qu'il sert à de nombreuses fonctions vitales.

De nombreuses études portent sur le lien supposé entre sommeil et mémoire, mais leurs interprétations restent complexes du fait de la multiplicité des stades de sommeil, des formes de mémoire et des étapes dans les mécanismes de mémorisation à long terme. Le sommeil est divisé en REM ou NREM, ce dernier pouvant être subdivisé en quatre stades caractérisés sur l'EEG par des rythmes variables décrits dans le chapitre II.3. La mémoire peut également être divisée en plusieurs catégories, la classification la plus communément admise consistant à la caractériser de déclarative pour la mémoire consciente des « faits », ou procédurale (non-déclarative) pour les apprentissages moteurs et non conscients.

La plasticité synaptique est à la base des mécanismes qui mènent à la mémorisation d'un apprentissage, mais celle-ci comprend de nombreuses étapes, parmi lesquelles la consolidation qui désigne l'étape au cours de laquelle la mémoire labile acquise nouvellement lors de l'éveil, devient résistante aux interférences du temps. Ce mécanisme de consolidation prendrait place au cours du sommeil afin que les étapes d'encodage de nouveaux processus mnésiques, et de consolidation de la mémoire ne se troublent pas l'un l'autre, évitant, comme le dit **Jan BORN**, au cerveau « d'halluciner ». Des études comportementales ont confirmé les bénéfices du sommeil sur la mémoire déclarative et procédurale (Gais et al., 2000; Stickgold et al., 2000; Walker et al., 2003) et inversement, les préjudices d'une perturbation du sommeil sur l'apprentissage (Born and Gais, 2000). L'idée prévalant actuellement est celle d'un rôle de consolidation de la mémoire par le sommeil, cette fonction concernerait du moins certaines formes de mémoire, chaque stade du sommeil apparaissant comme étant impliqué dans au moins une étape de la consolidation (Benington and Frank, 2003; Diekelmann and Born, 2010; Frank and Benington, 2006; Walker and Stickgold, 2004).

Comme nous l'avons brièvement montré dans la partie précédente, le cerveau est une structure remarquablement plastique, potentialisation et dépression à long terme des synapses pouvant apparaître en parallèle à l'échelle neuronale ou du réseau, garantissant un certain

équilibre et un maintien d'excitabilité neuronale. Néanmoins, lors de l'éveil, les différents processus de plasticité amènent à une nette élévation de l'intensité synaptique dans bon nombre de structures cérébrales, mais également à une consommation d'énergie importante des neurones. Le sommeil serait d'après **Guilio TONONI** « le prix à payer pour la plasticité », amenant l'idée, que celui-ci jouerait un rôle homéostatique en favorisant la dépression synaptique ou « downscaling ». Cette réflexion conduit à formuler l'hypothèse de la Plasticité Synaptique Homéostatique (PSH). L'autre hypothèse serait que le sommeil permettrait d'optimiser la consolidation des nouvelles informations acquises lors de l'éveil. Ce mécanisme passerait par une phase de ré-activation, pendant les phases de sommeil, des patrons de décharge des neurones qui ont eu lieu lors de l'éveil. La réactivation de la nouvelle mémoire permettrait sa consolidation en favorisant des phénomènes de LTP.

La première hypothèse, confèrerait au sommeil un rôle homéostatique, avec une diminution du poids général des synapses activées pendant l'éveil (Tononi and Cirelli, 2006), le sommeil servirait dans ce cas à ramener les neurones à un état physiologique durable en terme d'énergie et de volume tissulaire, ce qui permettra une nouvelle utilisation des synapses lors de futures phases d'éveil (Dash et al., 2009; Vyazovskiy et al., 2008).

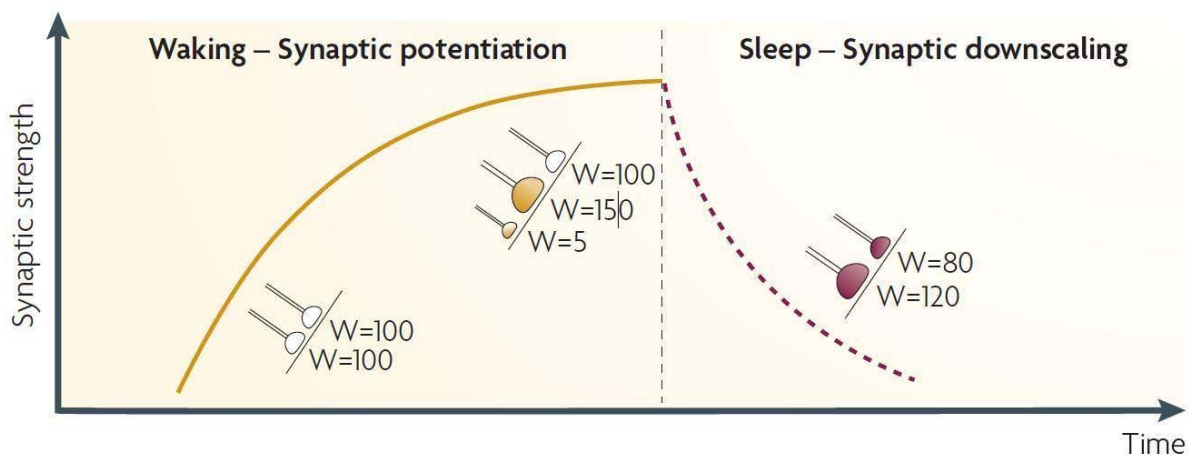


Figure 36 : Hypothèse de la plasticité homéostatique au cours du sommeil

Au cours de l'éveil (waking, trait plein en jaune), la force synaptique (synaptic strength) augmente en moyenne, certaines synapses sont potentialisées ou même sont créées (bouton synaptique en jaune), ce qui se traduit par une augmentation de leur poids synaptique (W). D'autres synapses ne subissent aucun changement de poids synaptique (bouton synaptique blanc). Pendant le sommeil (sleep, trait violet en pointillé), l'ensemble des synapses subit une diminution de leur force (synaptic downscaling), entraînant la disparition des synapses nouvellement créées pendant l'éveil et permettant aux synapses potentialisées pendant l'éveil de présenter après la période de sommeil un poids synaptique supérieur au poids initial.

D'après (Diekelmann and Born, 2010) modifié à partir de (Tononi and Cirelli, 2006)

Cette dépression globale des synapses pendant le sommeil participerait à l'homéostasie synaptique en permettant, par l'élimination des synapses dont le poids est faible, de libérer de la place synaptique pour de futurs apprentissages. Ce mécanisme d'homéostasie synaptique permettrait ainsi d'améliorer le rapport signal/bruit des synapses ayant été fortement potentialisées lors de l'éveil (figure 36). Cette phase prendrait place plutôt au début du sommeil, lorsque, suite à l'activité pendant l'éveil, le poids synaptique total est élevé. Au cours des phases de sommeil à onde lente qui prédominent au début du sommeil, le faible niveau de neurotransmetteur excitateur et la succession de séquence de dépolarisations (UP-state) et d'hyperpolarisations (DOWN-state) à une fréquence inférieure à 1 Hz pourrait favoriser des phénomènes de dépotentialisation synaptique (Kemp and Bashir, 2001).

La seconde hypothèse considère la consolidation mnésique comme un processus actif, nécessitant la réactivation spécifique des circuits neuronaux impliqués pendant l'éveil lors de l'encodage (Stickgold et al., 2001). Cette réactivation permettrait un renforcement de ces réseaux lors de la nouvelle présentation du stimulus le lendemain (Walker and Stickgold, 2004). Des expériences, menées chez le rat, montrent que lors de l'exploration d'un nouvel environnement, les neurones hippocampiques qui déchargent selon un motif spatio-temporel défini, sont réactivées selon le même motif au cours des phases du sommeil à ondes lentes (Wilson and McNaughton, 1994). À cet ensemble neuronal intra-hippocampique s'ajoute un ensemble de neurones du néocortex qui se réactive en parallèle lors des oscillations lentes du sommeil (Euston et al., 2007; Ji and Wilson, 2007). Une étude menée *in vivo* par le groupe d'Igor TIMOFEEV a montré qu'au niveau des neurones pyramidaux de la couche II/III du cortex somatosensorielle, les réponses évoquées au cours de l'éveil par la stimulation du lemnie médian, étaient potentiées par des épisodes naturels de sommeil à ondes lentes (SWS), confortant l'hypothèse d'une consolidation de la mémoire au court des épisodes de SWS (Chauvette et al., 2012). Confirmant leur hypothèse, l'enregistrement *in vitro* de neurones de la couche II/III montre qu'une stimulation extracellulaire (dans la couche II/III) mimant l'activité enregistrée en potentiel de champ *in vivo* pendant les ondes lentes du sommeil, induit également une LTP (Chauvette et al., 2012).

Chez l'homme, des expériences d'apprentissages associées à de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) montrent que lorsqu'une odeur est associée à l'apprentissage d'une tâche de localisation spatiale, l'hippocampe s'active de manière importante quand le sujet est réexposé à l'odeur pendant les phases de sommeil à ondes lentes (Rasch et al., 2007). Le

patient est alors encore plus performant pour la tâche durant la phase d'éveil qui succède au sommeil (figure 37).

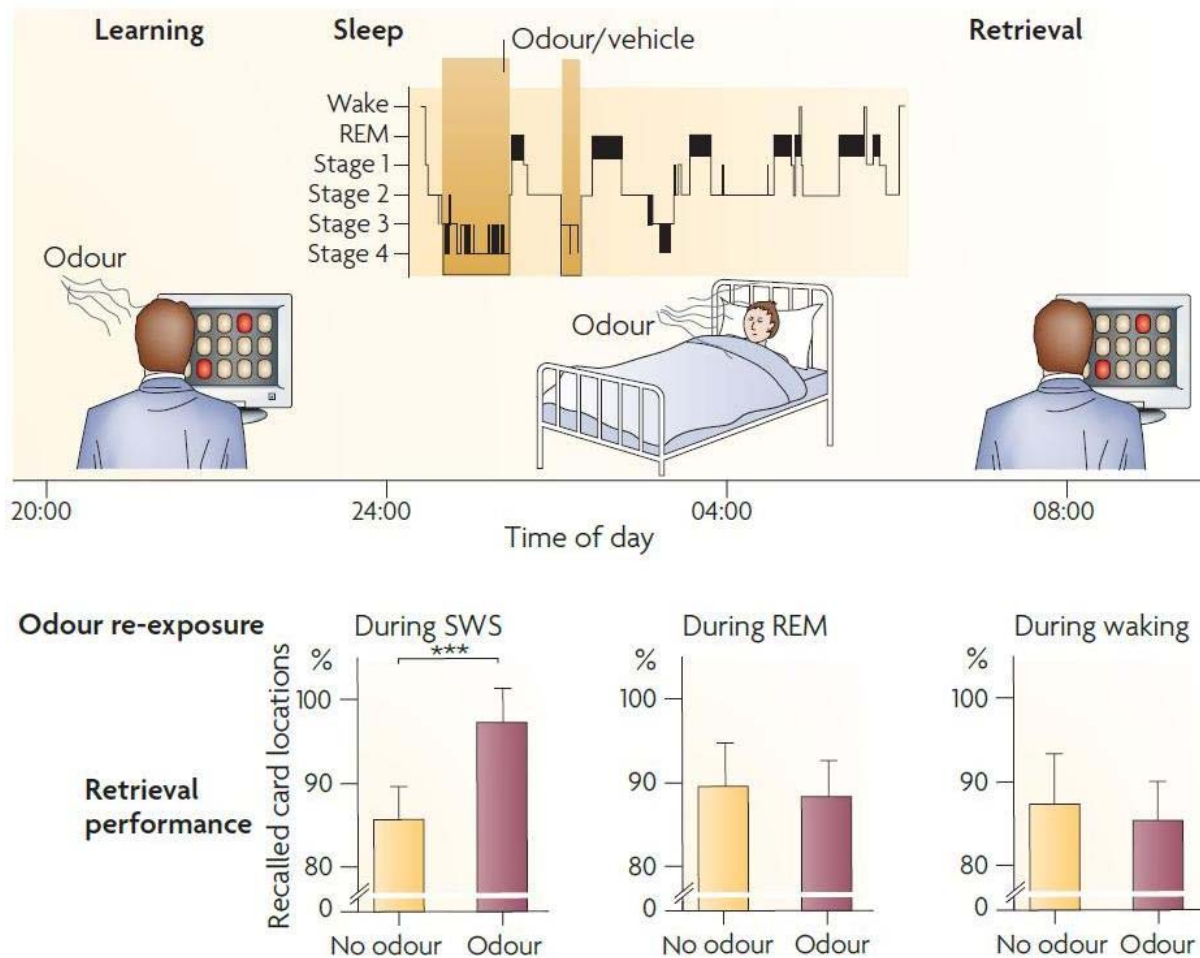


Figure 37 : Réactivation de la mémoire au cours du sommeil à ondes lentes (SWS)

L'étude chez l'homme de la consolidation de la mémoire au cours du sommeil montre que l'application du contexte sensoriel (odeur), présent lors de l'apprentissage de la tâche, pendant les phases de SWS, améliore les performances lors du test du lendemain.

Les trois histogrammes nous montrent que l'application de l'odeur au cours des phases de sommeil REM ou simplement pendant le test du lendemain ne permet pas une amélioration des performances, contrairement à l'application de l'odeur pendant les phases de SWS.

D'après (Diekelmann and Born, 2010) modifié à partir de (Rasch et al., 2007)

Ces deux mécanismes d'homéostasie synaptique (diminution du poids synaptique global) et de consolidation active des synapses activées lors de l'apprentissage, ne sont pas exclusifs et agiraient même probablement de concert pour optimiser la fonction de mémoire du sommeil. En effet, différents exemples montrent que les synapses enregistrées peuvent développer une LTP ou une LTD en fonction du rythme du sommeil imposé comme protocole d'induction.

Sur des tranches néocorticales on observe par exemple une LTD aux synapses couches II/III → couche V lorsque l'activité neuronale mime les ondes delta du sommeil (Czarnecki et al., 2007), ou une LTP dans le cas d'activités de type fuseau de sommeil (Rosanova and Ulrich, 2005).

Au niveau moléculaire, le sommeil supprime de manière globale les signaux en faveur d'un remodelage synaptique lié à la LTP, et augmente ceux en faveur d'une LTD (Vyazovskiy et al., 2008). Cela n'empêche pas que des phénomènes de LTP puissent se mettre en place localement lors du sommeil, dans des régions spécifiquement mises en jeu lors de l'encodage et réactivées pendant le sommeil. Chez le rat, l'induction d'une LTP hippocampique ou l'exposition à une nouvelle expérience tactile au cours de l'éveil, induit une augmentation de l'expression des gènes directement impliqués dans les LTP. Cette augmentation se produit au cours des phases du sommeil au niveau des aires corticales associées à la modalité sensorielle mise en jeu (Ribeiro, 2012; Ribeiro et al., 2007, 1999).

Ce chapitre consacré à la plasticité des synapses inhibitrices et à la consolidation des apprentissages mnésiques au cours du sommeil souligne trois éléments que nous pouvons mettre en parallèle dans le contexte de notre étude sur la plasticité de la synapse GABAergique intrathalamique NRT → TC :

- Le premier élément est le rôle du calcium dans les mécanismes de plasticité synaptique en particulier au niveau des synapses inhibitrices. La majorité des études de LTP et de LTD des synapses GABAergiques montre la nécessité d'une entrée de calcium *via* différents processus tels que les récepteurs NMDA, les VDCCs ou encore les stocks intracellulaires.
- Le second, est le rôle des rythmes du sommeil dans la mise en place de phénomènes de plasticité synaptique favorisant la consolidation de la mémoire.
- Le troisième élément, est l'activation de manière régulière et maximale des canaux calciques de type T lors des phases d'oscillations lentes liées au sommeil, ce qui conduit à une entrée répétée et importante de calcium dans les neurones du réseau thalamocortical principalement.

Le calcium apparaît comme un lien évident entre plasticité synaptique et rythmes du sommeil. La combinaison de ces différents paramètres a amené plusieurs auteurs à supposer que pendant le sommeil tous les éléments permettant l'induction de phénomènes de plasticité synaptique au sein du réseau thalamocortical sont réunis (Benington and Frank, 2003; Lüthi, 2014; Sejnowski and Destexhe, 2000).

Cependant alors que des phénomènes de plasticité synaptique sont susceptibles de prendre place au niveau du réseau intathalamique avec d'importantes conséquences fonctionnelles, seules deux études s'étaient jusqu'à présent intéressées à cette question (Astori and Lüthi, 2013; Sieber et al., 2013). Les résultats que j'ai obtenus au cours de ma thèse et que je vais maintenant présenter se situent donc dans ce contexte.

Résultats

IV. LTD des synapses GABAergiques intrathalamiques NRT → TC lors des oscillations delta du sommeil

IV.1. Introduction préliminaire

Lors du sommeil profond, la boucle thalamo-cortico-thalamique est le siège d'activités oscillantes générant au niveau de l'EEG des rythmes spécifiques, fuseaux de sommeil (7 – 14 Hz), rythme delta (1 – 4 Hz) et rythme ultra-lent (< 1 Hz) (Steriade et al., 1993b).

L'activité des neurones thalamiques, pendant ces différentes phases du sommeil profond, est caractérisée par la survenue, de manière rythmique, de fortes dépolarisations surmontées de décharges de potentiels d'action à haute fréquence (> 200 Hz), répétée à la fréquence des oscillations de l'EEG. Ces dépolarisations, appelées potentiels calciques à bas seuil (PCBS), sont sous-tendues par l'ouverture du canal calcique voltage dépendant, à bas seuil d'activation, le canal T (Huguenard, 1996).

Au cours du sommeil et particulièrement lors des rythmes delta, ces PCBS sont répétés de manière synchrone, aussi bien au niveau des neurones glutamatergiques thalamocorticaux (TC) qu'au niveau de neurones GABAergiques regroupés dans le thalamus au sein du noyau réticulé thalamique (NRT). Les synapses inhibitrices intrathalamiques entre les neurones du NRT et les neurones TC, sont donc le siège d'activités concomitantes associant bouffées à haute fréquence de PA, dans les afférences inhibitrices pré-synaptiques et entrées de calcium par les canaux T, au cours des PCBS, dans les neurones TC post-synaptiques.

Dans d'autres structures du système nerveux central, il a été montré que la coïncidence entre forte activité pré-synaptique et variation de calcium post-synaptique était à l'origine de phénomènes de plasticités synaptiques à long terme (Citri and Malenka, 2007). L'augmentation de calcium intracellulaire peut être créée par des processus variés tels que l'ouverture des récepteurs NMDA, l'activation de canaux calciques voltage dépendant, ou encore par la libération des stocks intracellulaires de calcium (Cavazzini et al., 2005). De plus, de nombreuses études conduites dans différents modèles, comme le cortex entorhinal (Haas et al., 2006), les cellules pyramidales du cortex (Holmgren and Zilberter, 2001), des

cultures et des tranches d'hippocampes (Woodin et al., 2003), ou encore au niveau des synapses entre cellules de Purkinje et les neurones du noyau profond du cervelet (Aizenman et al., 1998) ont montré que l'association entre l'activation de synapses inhibitrices et une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire post-synaptique pouvait entraîner un phénomène de plasticité à long terme.

Néanmoins, la question de l'installation de mécanismes de plasticité synaptique au sein du réseau thalamique durant les activités neuronales associées, ou non, aux rythmes du sommeil n'a que peu été étudiée (Astori and Lüthi, 2013; Sieber et al., 2013).

Par conséquent, nous avons analysé les phénomènes de plasticité synaptique pouvant être induits dans le réseau thalamique lors des décharges à haute fréquence de potentiels d'action observées pendant les rythmes du sommeil profond au niveau des neurones thalamiques. Nous nous sommes plus particulièrement focalisés sur la synapse GABAergique NRT – TC, fortement impliqué dans la genèse de nombreux rythmes du sommeil (Steriade et al., 1993b) mais également lors de l'éveil dans la sélectivité du transfert de l'information sensorielle vers le cortex ou dans la définition des champs récepteurs sensoriels des neurones TC (Sillito and Jones, 2002).

Nous avons ainsi montré qu'une stimulation des afférences du NRT mimant l'activité observée pendant les rythmes delta du sommeil à ondes lentes induit une LTD des synapses inhibitrices entre les neurones du NRT et les neurones TC. Pour mesurer cette plasticité, nous avons stimulé les afférences inhibitrices afin d'évoquer un courant post-synaptique inhibiteur (CPSI) dans le neurone TC enregistré. Après l'obtention d'une ligne de base d'au moins 10 minutes, l'application d'un protocole consistant à dépolariser le neurone post-synaptique de -80 à -30 mV tout en stimulant les afférences GABAergiques à haute fréquence (200 Hz), pendant 1 minute, induit une diminution de l'amplitude des CPSI de l'ordre de 27%. La stabilité de la « paired pulse depression » (PPD), calculée à partir du ratio de deux CPSI successif (50 msec), après l'induction de la LTD, indique que cette plasticité est d'origine post-synaptique.

L'application de dépolarisations post-synaptiques seules, au cours du protocole d'induction, ne permet pas d'observer de LTD, montrant ainsi que la stimulation des afférences GABAergiques pendant le protocole est indispensable. Une application transitoire d'un antagoniste des récepteurs ionotropiques au GABA (GABA_A -R), la GABAzine, au moment du protocole d'induction, empêche la LTD de s'installer, signifiant qu'une activation de ces récepteurs par le GABA est nécessaire. De la même manière, l'application d'un antagoniste des récepteurs métabotropiques au glutamate du groupe I (mGluRI), le LY367385, bloque

également la mise en place de la LTD. Ainsi, lors du protocole d'induction, il est nécessaire de stimuler les fibres afférentes GABAergiques et glutamatergiques pour induire cette plasticité synaptique.

Néanmoins, au même titre qu'une dépolarisation seule de l'élément post-synaptique au cours du protocole ne permet pas d'induire de plasticité, la stimulation à haute fréquence des fibres afférentes ne permet pas non plus, à elles seules, de l'induire. L'étude de la dynamique calcique dans les neurones TC, nous montre qu'au cours des dépolarisations appliquées pendant le protocole d'induction, on observe de fortes entrées de calcium dans le soma des neurones et dans l'ensemble de leur arborisation dendritique. L'utilisation intracellulaire d'un fort chélateur au calcium (le BAPTA), bloque l'induction de la LTD, tout comme l'application d'un antagoniste des canaux calciques voltage dépendant à bas-seuil d'activation de type T, le TTA-P2. De plus des entrées de calcium par d'autres canaux calciques voltage dépendant, les canaux à haut seuil d'activation (HVA) ne permettent pas quant à elles d'induire cette LTD. Les protocoles d'induction recrutant les canaux T ou les canaux HVA entraînent des entrées de calcium sur l'ensemble de l'arborisation dendritique du neurone TC, mais seul le recrutement des canaux T permet l'induction d'une LTD.

Au niveau intracellulaire, l'inhibition de la protéine phosphatase 2B (calcineurine) par le FK-506 ou la cyclosporine A, empêche la mise en place de la LTD.

En résumé, pour se mettre en place à la synapse intrathalamique NRT → TC, cette LTD nécessite un protocole d'induction qui associe une activation pré-synaptique des récepteurs GABA_A et mGlu-I à une entrée de calcium post-synaptique spécifiquement par les canaux T. Ces différents acteurs pourraient être couplés au niveau intracellulaire à la calcineurine ; l'activation de cette dernière par le calcium entraînerait une déphosphorylation des récepteurs GABA_A, puis leur internalisation, ce qui aurait pour conséquence d'induire la LTD.

Cette forme hybride de plasticité, à la fois homo et hétérosynaptique, est originale car elle nécessite une entrée de calcium massive par les canaux T et l'activation concomitante des fibres GABAergiques et glutamatergiques. Cela pourrait signifier qu'elle ne se mettrait en place que lors des oscillations lentes du sommeil profond, pendant lesquelles les activités synchrones de la boucle thalamocorticale sont associées à des entrées massives de calcium par les canaux T.

IV.2. Article

“Sleep slow wave-related homo and heterosynaptic LTD of intrathalamic GABA_Aergic synapses: involvement of T-type Ca²⁺ channels and metabotropic glutamate receptors”

Soumis le 7 Juillet 2014 à *Journal of Neuroscience*

Sleep slow wave-related homo and heterosynaptic LTD of intrathalamic GABA_Aergic synapses: involvement of T-type Ca²⁺ channels and metabotropic glutamate receptors

Abbreviated title: Homo and heterosynaptic I-LTD in the thalamus

Romain Pigéat,^{1,2,3} Patrick Chausson,^{1,2,3} Fanny M. Dreyfus,^{1,2,3} Nathalie Leresche,^{*1,2,3} Régis C. Lambert^{*1,2,3}

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UM CR18,
Neuroscience Paris Seine (NPS), Paris F-75005, France

²CNRS, UMR 8246, NPS, Paris F-75005, France

³INSERM, U1130, NPS, Paris F-75005, France

*Contributed equally to the work

#Correspondence: Régis C. Lambert

Neuroscience Paris Seine (NPS), Université Pierre et Marie Curie,
9 quai St Bernard, Paris F-75005 France
regis.lambert@upmc.fr

Number of pages: 19

Number of Figures: 5

Number of Tables: 0

Number of words: Abstract, 230; Introduction, 423; Discussion, 1717.

Acknowledgments: We thank Dr. E. Guiot for assistance in calcium imaging and Drs. V.N.

Uebele and J.J. Renger from Merck and Co. Inc. (USA) for their kind gift of TTA-P2. This work was supported by ANR-MNMP-2009.

Abstract

Slow waves of non-REM sleep are suggested to play a role in shaping synaptic connectivity to consolidate recently acquired memories and/or restore synaptic homeostasis. During sleep slow waves, both GABAergic neurons of the nucleus reticularis thalami (NRT) and thalamocortical (TC) neurons discharge high frequency bursts of action potentials mediated by low threshold calcium spikes due to T-type Ca^{2+} channel activation. Although such activity of the intrathalamic network characterized by high-frequency firing and calcium influx is highly suited to modify synaptic efficacy, very little is still known about its consequences on intrathalamic synapse strength. Combining *in vitro* electrophysiological recordings and calcium imaging, here we show that the inhibitory GABAergic synapses between NRT and TC neurons of the somatosensory nucleus develop a long-term depression (I-LTD) when challenged by a stimulation paradigm that mimics the thalamic network activity occurring during sleep slow waves. The mechanism underlying this plasticity presents unique features as it is both hetero and homosynaptic in nature, requires Ca^{2+} entry selectively through T-type Ca^{2+} channels and activation of the Ca^{2+} -activated phosphatase, calcineurin. We propose that during slow wave sleep the tight functional coupling between GABA_A receptors, calcineurin and T-type Ca^{2+} channels will elicit LTD of the activated GABAergic synapses when coupled with concomitant activation of metabotropic glutamate receptors postsynaptic to cortical afferences. This I-LTD may be a key element involved in the reshaping of the somatosensory information pathway during sleep.

Introduction

An increasing number of evidence suggests that slow waves of non-REM sleep are involved in reshaping synaptic connectivity to consolidate recently acquired events and/or restore synaptic homeostasis (see Tononi and Cirelli, 2014 for review). At the thalamic level, both components of sleep slow waves (i.e. slow < 1Hz and delta waves) are characterized by the almost regular occurrence of high frequency bursts of action potentials mediated by low-threshold calcium spikes in its two major and interconnected cell types, i.e. the thalamocortical (TC) neurons and the GABAergic neurons of the nucleus reticularis thalami (NRT) (Domich et al., 1986; Steriade et al., 1993). These low threshold calcium spikes are mediated by T-type Ca^{2+} channel activation which, in both cell types, elicit a large global influx of calcium across the entire dendritic arbour (Crandall et al., 2010; Errington et al., 2010; Chausson et al., 2013). As a consequence, a tight association between a presynaptic neuron displaying high-frequency firing and a postsynaptic neuron showing a large concomitant Ca^{2+} influx characterizes the activity of the intra-thalamic network during slow waves of non-REM sleep. Surprisingly, although i) many experiments in other neuronal types have shown that similar patterns of discharge coupled to postsynaptic Ca^{2+} entry are highly suited to modify synaptic strength (Citri and Malenka, 2008), and ii) modifications in intrathalamic functional connectivity should drastically impact on information transfer to and between cortical areas (Sherman and Guillery, 1996; Castro-Alamancos and Calcagnotto, 1999), selective attention (Crick, 1984; Weese et al., 1999; McAlonan et al., 2006; Higley and Contreras, 2007; McAlonan et al., 2008), and patho/physiological brain rhythm generation (Steriade et al., 1993; Crunelli and Leresche, 2002; Leresche et al., 2012), very little is still known about the consequences of non-REM sleep activity on thalamic synaptic plasticity.

Here, using a combination of *in vitro* electrophysiological recordings and two-photon calcium imaging in the somatosensory thalamus, we show that a stimulation paradigm that tightly mimics the thalamic network activity occurring during sleep slow waves elicits a long-term depression (I-LTD) at the GABAergic synapse between NRT and TC neurons of the ventrobasal nucleus (VB). The mechanism underlying this synaptic plasticity presents unique features, as it depends on activation of metabotropic type 1 glutamate receptors (mGluRs), GABA_A receptors, and an influx of Ca^{2+} selectively through T-type channels, which, in turn, triggers the activation of the Ca^{2+} /calmodulin-dependent phosphatase 2B, calcineurin. Therefore, we propose that a tight functional coupling exists between GABA_A receptors,

calcineurin and T-type Ca^{2+} channels at the NRT-TC inhibitory synapses, which during slow wave sleep allows expression of LTD of the activated GABAergic synapses.

MATERIALS AND METHODS

All procedures involving experimental animals were carried out in accordance with the EU Council Directive 86-609 and local ethics committee guidelines. All efforts were made to minimize animal suffering and the number of animals used.

Slice preparation

Brains were excised from 12 - 18 day old Wistar rats. A block of tissue containing the thalamus was removed, placed in a cold ($<4^{\circ}\text{C}$) oxygenated (95% O_2 ; 5% CO_2) solution of artificial cerebrospinal fluid (aCSF) (in mM): 125 NaCl, 2.5 KCl, 0.4 CaCl_2 , 1 MgCl_2 , 1.25 NaH_2PO_4 , 26 NaHCO_3 , 25 glucose, 5 Na-pyruvate and 1 kynurenic acid (pH 7.3, osmolarity 310 mOsm). The block of tissue was glued, ventral surface uppermost, to the stage of a vibroslice (Leica VT1000S), and 280-300 μm thick horizontal slices containing the VB and the NRT were prepared using the internal capsule and the medial lemniscus as landmarks.

Slices (three to four per hemisphere) were stored in an oxygenated incubation chamber containing aCSF of the above composition, but without kynurenic acid and with 2 mM CaCl_2 , for at least 1 h before being transferred to the recording chamber, where they were perfused (2.5 ml/min) continuously with an oxygenated recording solution of the same composition at room temperature or at 32°C .

Electrophysiology

Using the patch-clamp technique (Axopatch 200B amplifier, Clampex 10, Molecular Devices), whole-cell recordings in voltage clamp mode were performed in neurons of the VB visualized with an Olympus BX51WI (x60 lens). Current recordings were filtered by a four-pole Bessel filter set at a corner frequency of 2 kHz, digitalized at 10 kHz, and later analyzed using Clampfit10 (Molecular Devices) and Igor 6 (Wavemetrics). Recording electrodes (borosilicate glass capillaries, WPI) were filled with (in mM): 128 methanesulfonic acid, 12 CsCl, 10 HEPES, 0.5 EGTA, 0.1 CaCl_2 , 3 MgCl_2 , 4 Na-ATP, 0.4 Na-GTP, 15 phosphocreatine, 150 units/ml creatine phosphokinase; pH 7.3 with CsOH; osmolarity 280 mOsm (tip resistances: 1.8-2.8 $\text{M}\Omega$; access resistance: 2-12 $\text{M}\Omega$). The resulting Cl^- inversion potential was -50 mV. In some recordings, 10 mM 1.2-bis(2-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (BAPTA, Sigma-Aldrich) or 2 mg/ml biocytin (Sigma-Aldrich) were included in the pipette. At least 70% of the cell capacitance and series resistance were compensated. The liquid junction potential (+6 mV) was systematically corrected.

Inhibitory Post-Synaptic Currents (IPSCs) (150-700 pA) were evoked every 30 sec by electric pulses (40-100 μ sec, 5-20 V) delivered by a monopolar borosilicate glass stimulating electrode filled with extracellular medium and placed $>100 \mu$ m away from the soma of the recorded neuron (Fig. 1A). Isolation of GABA_A IPSCs was achieved by the addition of 50 μ M DL-APV and 10 μ M CNQX to the perfusion medium. Membrane resistance ($>100 \text{ M}\Omega$) was monitored throughout the experiment and data were discarded if $>20\%$ change of the membrane resistance was observed.

In some experiments, a second monopolar borosilicate glass electrode was added in order to stimulate in isolation two bundles of NRT afferences impinging on the recorded TC neuron. To ensure the independence of the two pathways, we assessed the lack of paired pulse depression of the IPSCs evoked by one stimulating electrode following a preceding (100 ms) stimulation through the other electrode.

For the experiments using calcineurin antagonists, slices were first incubated for 1 h in Cyclosporin A (CyA) and FK-506 (at 25 and 50 μ M, respectively) and then perfused with 10 μ M CyA and 20 μ M FK-506. CyA was dissolved in EtOH:Tween80 with a final concentration in aCSF of 0.1%:0.05%.

LTD induction protocol

Induction protocols consisted of four bursts of seven stimulations at 200 Hz that were delivered at a frequency of 1.6 Hz through the stimulating electrode. Each burst of synaptic stimulations was paired to a 50 ms depolarization of the TC neuron from -80 mV to various test potentials (between -30 to +10 mV, see results for details) (Fig. 1A). The protocol was repeated 7 times at 0.14 Hz. Only one induction protocol was delivered per slice. Changes in synaptic efficacy were quantified as the ratio between the mean IPSC amplitudes over 10 min long periods calculated before and 20 min after the induction protocol.

Histology

At the end of the recordings, slices containing biocytin-filled neurons were fixed overnight by immersion in 4% paraformaldehyde and then washed with 0.1% phosphate buffered saline (PBS). After incubating the slices with 0.4% Triton X-100 and PBS (1 h), biocytin-filled neurons were revealed using Streptavidin AlexaFluor 488 (1:1000, 2-3 h in dark, Invitrogen). Slices were then washed in PBS Triton 0.4% (1 h) before being immersed in PBS and mounted on cover slides.

Ca²⁺ imaging

For Ca²⁺ imaging, intracellular solution without EGTA was supplemented with the Ca²⁺ indicator Fluo 5F (300 μM, Invitrogen) and Alexa Fluor 594 (15 μM, Molecular Probes or Invitrogen). Neurons were loaded with indicators for 30 min prior to acquisition. Two-photon excitation of the fluorescent dyes (custom-built 2-photon laser scanning microscope) was performed by a femtosecond Ti:Saphir laser (Mai Tai HP, Spectra-Physics, Mountain View, CA) tuned to 800 nm and fluorescent signals were acquired simultaneously across dendrites at selected regions of interest (acquisition frequency = 40-60 frame/s) by two high gain photomultiplier tubes (PMT Hamamatsu H9305-03, Hamamatsu photonics, Japan). At the end of the recordings Z series of 160-190 images (512 pixels, 0.26 μm/pixel) were taken with 0.5 μm focal steps to construct a two-dimensional maximum intensity projection of each neuron. Image acquisition was controlled by MPScope software (Nguyen et al., 2006). The reported change in fluorescence ($\Delta G/R$) was calculated as the change in fluorescence (G_{peak}) from baseline (G_0 , average of the 400 ms period before stimulus) of the Ca²⁺-sensitive indicator (Fluo 5F) normalized to the average fluorescence of the Ca²⁺-insensitive indicator (R_{Avg} , Alexa Fluor 594): $\Delta G/R = (G_{\text{peak}} - G_0)/R_{\text{Avg}}$.

Drugs

CNQX, DL-AP5, CGP-55845A, SR95531 and LY-341495 were obtained from Tocris, LY-367385 and furosemide from Sigma-Aldrich, Cyclosporin A from Abcam and FK-506 from AbMole. TTA-P2, 3,5-Dichloro-N-[1-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-4-fluoro-piperidin-4-ylmethyl]-benzamide (provided by Merck and Co., Inc), was made up as 10 mM stock solution in dimethyl sulphoxide and kept at -20°C until use.

Statistical analysis

Quantitative data in the text and figures are given as mean ± SEM. Paired Student's *t* test was used to compare the value of average IPSCs before and after the induction protocol. Wilcoxon signed-rank test was used as appropriate to compare the value of $\Delta G/R$ s.

Results

Thalamic slow wave activity induces long-term depression of the NRT-TC inhibitory synapse

In TC neurons held at -80 mV, inward GABA_Aergic currents ($E_{Cl} = -50$ mV) were evoked in the continuous presence of the ionotropic glutamate receptor antagonists CNQX (10 μ M) and DL-APV (50 μ M) by extracellular stimulation of the afferent NRT fibers (Fig. 1A). After a stable baseline recording, short series of periodic (1.6 Hz) high-frequency stimulations (200 Hz) were applied to the NRT afferences while depolarizing the postsynaptic TC neurons from -80 to -30 mV at the same time of the presynaptic stimulation. This induction protocol mimics the incoming bursting activity of the NRT fibers and the concomitant LTS-associated depolarization of the TC neurons that occur during sleep slow waves (see Fig. 1A and methods for details of the protocol). As illustrated in figures 1B and C, these physiological-like stimulations induced a clear depression of the inhibitory GABA_A post-synaptic currents (IPSCs) that reached a steady-state of $73 \pm 9\%$ (compared to baseline; $n=22$, $p<0.001$) about 20 min after the induction protocol. Similar results were obtained when recording at 32°C (post-protocol IPSCs amplitude: $74 \pm 9\%$ of baseline, $n=4$; $p<0.05$, data not shown). Consistent with a post-synaptic locus of expression of this IPSCs long-term depression (I-LTD), the paired pulse depressions evaluated from two consecutive IPSCs 25, 50 or 100 ms apart were unchanged (25 ms: baseline 0.76 ± 0.21 , post-protocol 0.80 ± 0.24 , $n=4$; 50 ms: baseline 0.69 ± 0.07 , post-protocol 0.73 ± 0.09 , $n=4$; 100 ms: baseline 0.64 ± 0.02 , post-protocol 0.66 ± 0.02 , $n=22$; $p>0.05$; Fig. 1D). In addition, no I-LTD were observed in experiments where either the NRT fiber stimulations or the TC neuron depolarizations were omitted in the induction protocol (post-protocol IPSCs amplitude: $98 \pm 5\%$ and $99 \pm 9\%$ of baseline, $n=9$ and 8, respectively; $p>0.05$; Fig. 1E) indicating that both the pre- and postsynaptic components of the induction protocol were required to induce the I-LTD.

Selective Ca²⁺ influx through the T-type channels is required for I-LTD induction

As shown in Fig. 2A, two-photon calcium imaging indicated that repetitive depolarizations from -80 to -30 mV induced a robust increase in intracellular Ca²⁺ concentration throughout the TC neuron dendritic arbour. To investigate the contribution of calcium influx in TC neurons to the I-LTD induction we first added the fast Ca²⁺ chelator, BAPTA (10 mM), in the intra-pipette solution. In this recording condition, no depression of the inhibitory currents was observed in any of the 11 recorded TC neurons (post-protocol IPSCs amplitude: $102 \pm 8\%$ of

baseline; $p > 0.05$; Fig. 2C). In addition, since the -80 to -30 mV depolarization of the TC neurons almost exclusively activated the T-type Ca^{2+} channels, a new series of experiments was performed in the presence of the specific T-current antagonist, TTA-P2 (3 μM), that nearly suppressed all dendritic Ca^{2+} influx (Fig. 2A). In line with the previous experiment, no I-LTD was observed in this condition (post-protocol IPSCs amplitude: $98 \pm 5\%$ of baseline, $n=10$; $p > 0.05$; Fig. 2D) confirming that an increase in intracellular Ca^{2+} in the TC neuron is required for LTD induction.

In order to determine if other sources of dendritic Ca^{2+} entry may restore the I-LTD in the presence of the T-channel antagonist, the induction protocol was modified to recruit high-voltage activated (HVA) Ca^{2+} channels during TC neuron depolarization. Although depolarization from -80 to +10 mV induced a robust increase in the dendritic intracellular Ca^{2+} signal up to the more distal monitored compartment (Fig. 2A and B), IPSCs amplitude remained stable throughout the recordings (post-protocol IPSCs amplitude: $99 \pm 7\%$ of baseline, $n=10$; $p > 0.05$; Fig. 2E). However, since, i) full recruitment of the HVA channels during the depolarizations to +10 mV induced a 2-time stronger increase in intra-dendritic Ca^{2+} concentration than T-channel activation (Fig. 2B) and ii) it has been proposed that synaptic LTD may be impeded by especially large Ca^{2+} entry (Artola and Singer, 1993), experiments were repeated while limiting the HVA recruitment by depolarizing the TC neuron to -20 mV only. Even in this condition where the amplitudes of the Ca^{2+} influx through HVA channels matched the one previously obtained during T-channel activation (Fig. 2B), no I-LTD was observed in any of the 10 recorded TC neurons (post-protocol IPSCs amplitude: $98 \pm 9\%$ of baseline; $p > 0.05$; Fig. 2F). To further assess if I-LTD induced by T-channel activation was not blocked by HVA channel recruitment and the strong associated Ca^{2+} entry, we next performed experiments without T-channel antagonist, using depolarizing steps composed of a jump to successively -30 mV and +10 mV to strongly activate T- and HVA channels, respectively. As expected, a clear I-LTD was induced when both Ca^{2+} channels families were recruited (post-protocol IPSCs amplitude: $77 \pm 7\%$ of baseline, $n=12$; $p < 0.001$; Fig. 2G). Interestingly, however when the TC neurons were depolarized directly to +10 mV, in absence of the T-channel antagonist, no I-LTD were triggered (post-protocol IPSCs amplitude: $100 \pm 8\%$ of baseline, $n=9$; $p > 0.05$; Fig. 2G). Importantly although this depolarization to such potentials open both T- and HVA channels, it induced little Ca^{2+} entry through T-channels since the step depolarization is closed to the T-current reversal potential (Perez-Reyes, 2003). These data strongly suggest that I-LTD induction not only specifically requires T-channel activation but also T-type Ca^{2+} currents of significant amplitude.

Activations of both group I metabotropic glutamate receptors and GABA_A receptors are necessary for I-LTD

We next explored which mechanisms triggered by electrical stimulations of the TC neuron afferent fibers were required for I-LTD induction. Since i) the extracellular stimulation used in our protocol may recruit corticofugal glutamate afferents in addition to the NRT inputs, ii) heterosynaptic plasticity of inhibitory synapses involving metabotropic glutamate receptors (mGluRs) has been previously reported in other brain areas (Marsicano et al., 2002; Chevalleyre and Castillo, 2003; Azad et al., 2004; Henneberger et al., 2007; Heifets et al., 2008; Adermark and Lovinger, 2009; Jiang et al., 2010) and iii) mGluRs are present on both TC neurons and NRT terminals (Turner and Salt, 2000, 2003), we repeated our experiment in presence of either the broad spectrum mGluR antagonist, LY-341495 (100 μ M), or the more specific type 1 mGluR antagonist, LY-367385 (100 μ M). As shown in Fig. 3, both antagonists fully blocked the I-LTD induction (LY-341495: post-protocol IPSCs amplitude, $98 \pm 9\%$ of baseline, $n=11$; LY-367385: post-protocol IPSCs amplitude, $100 \pm 9\%$ of baseline, $n=11$; $p>0.05$) demonstrating that the depression of the NRT-TC synapses is controlled by glutamatergic afferences that activate type 1 mGluRs such as those present on TC neurons at corticothalamic synapses (Turner and Salt, 2000).

In order to test whether this T-channel and mGluR dependent plasticity affects every GABAergic synapses of the TC neurons or is restricted to the inhibitory pathway activated during the induction protocol, we next simultaneously monitored in the same TC neuron two GABAergic synapse populations that were stimulated in isolation (see Material and Methods). When high-frequency stimulations were applied to only one of the synapse population during the induction protocol, I-LTD was induced selectively in this stimulated pathway (post-protocol IPSCs amplitude: $80 \pm 12\%$ of baseline, $n=11$, $p<0.01$) while the amplitude of the IPSCs of the non-stimulated pathway remained stable throughout the recording (post-protocol IPSCs amplitude, $100 \pm 12\%$ of baseline, $p>0.05$; Fig. 4A). This result show that, in addition to T-channel and mGluR recruitment, activation of the GABAergic synapses during the induction protocol is required to trigger the LTD.

Pre- and postsynaptic GABA_B metabotropic receptors are present at the NRT-TC synapses (Crunelli et al., 1988; Ulrich and Huguenard, 1996; Le Feuvre et al., 1997) and in the ferret thalamus, paired-recordings showed that prolonged burst firing of the perigeniculate neurons activates GABA_B mediated IPSPs in lateral geniculate TC neurons (Kim et al., 1997). As our induction protocol mimics the bursting activity of NRT neurons, we investigated whether

these GABA_B receptors contribute to the I-LTD. As shown in Fig 4B, in the presence of the specific GABA_B receptor antagonist, CGP-55845 (300 nM), a clear LTD could still be induced (post-protocol IPSCs amplitude, $71 \pm 8\%$ of baseline, $n=6$, $p<0.001$).

We then tested if activation of the GABA_A receptors *per se* during the induction protocol was required to develop the LTD. To specifically block GABA_A receptors during the induction protocol without compromising our ability to monitor changes in GABA_A mediated IPSCs, we performed just before the onset of the induction protocol a 2 s long application of the specific GABA_A receptor antagonist, SR95531 (20 μ M) that rapidly decreased the IPSCs amplitude to $7 \pm 2\%$ of the control value ($n=9$, Fig. 4C). Following this short application, IPSCs fully recovered their baseline amplitude 20 minutes after the induction protocol and no LTD could be observed (post-protocol IPSCs amplitude, $102 \pm 10\%$ of baseline, $n=9$, $p>0.05$, Fig. 4C) indicating that GABA_A activation is necessary to trigger the I-LTD.

Requirement of GABA_A receptor activation was previously reported in long-term plasticity mechanisms resulting from a modified chloride reversal potential due to a decrease in the K⁺-Cl⁻ cotransporter, KCC2, activity (Woodin et al., 2003). However, upon application of 100 μ M of the cation chloride cotransport inhibitor, furosemide, the IPSC amplitude was not changed in our recording conditions (mean IPSC amplitude after furosemide application: $99 \pm 5\%$ of baseline, $n= 6$, $p>0.05$) and I-LTD of the NRT-TC synapses was readily triggered by the induction protocol (post-protocol IPSCs amplitude: $79 \pm 9\%$ of baseline, $n=8$, $p<0.001$, data not shown). Therefore, we concluded that Cl⁻ cotransporters are not involved in I-LTD of the NRT-TC synapses but that a direct state-dependent modification of the GABA_A receptors may be required. Among the various regulatory intracellular pathways that control GABA_A receptor activity, the Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphatase 2B, calcineurin, has been previously shown to directly interact with the GABA_A receptor $\gamma 2$ subunit to mediate LTD at hippocampal inhibitory synapses (Wang et al., 2003). Therefore, we tested whether inhibition of calcineurin by pre-incubation and perfusion of both cyclosporine A and FK-506 (see Material and Methods) impeded the I-LTD of the NRT-TC synapses. As shown in figure 4D, no plasticity could be induced in the 8 neurons challenged by the induction protocol in this condition (post-protocol IPSCs amplitude: $99 \pm 11\%$ of baseline, $p>0.05$).

DISCUSSION

Our results establish that an LTD of the inhibitory GABA_A receptor-mediated synaptic transmission between NRT neurons and TC neurons is triggered by a stimulation paradigm mimicking the thalamic network activity that occurs during slow wave sleep. The mechanism underlying this synaptic plasticity presents unique features, being both hetero and homosynaptic and requiring calcium entry specifically funneled through T-type Ca²⁺ channels.

Hetero and homosynaptic I-LTD

The block of I-LTD by specific type 1 metabotropic glutamate receptor (mGluR) antagonist clearly demonstrates the heterosynaptic nature of the plasticity at the NRT-TC synapses. Involvement of post-synaptic mGluRs in GABAergic synaptic depression has been previously shown in a number of structures such as the hippocampus (Chevalleyre and Castillo, 2003; Heifets et al., 2008), amygdala (Azad et al., 2004), tectum (Henneberger et al., 2007), ventral tegmental area (Pan et al., 2008), visual cortex (Jiang et al., 2010) and striatum (Ademark and Lovinger, 2009). In these cases, activation of the post-synaptic mGluRs triggered a retrograde cannabinoid signal resulting in pre-synaptically induced I-LTDs. In the somatosensory thalamus, type 1 mGluRs were reported post-synaptically (Reichova and Sherman, 2004) to the glutamatergic cortical afferents impinging on TC neurons. However, since we never observed a change in the IPSC paired pulse depression following the I-LTD induction protocols, it is unlikely that the present plasticity involves a decrease in release probability resulting from retrograde signaling. Therefore, we propose that, during sleep-like activities, glutamate released by the corticothalamic afferents closely gates the intrathalamic inhibitory plasticity via unknown post-synaptic mechanisms by activating the post-synaptic mGluRs on the TC neurons (figure 5).

The present I-LTD is also clearly homosynaptic. Indeed, stimulating two independent bundles of NRT GABAergic afferents of a TC neuron showed that I-LTD was only induced in the pathway submitted to the high-frequency stimulation during the induction protocol. GABA released during such protocol may activate the metabotropic GABA_B receptors present on TC neurons (Kulik et al., 2002), as these receptors are optimally recruited by prolonged burst firing of the GABAergic afferents (Kim et al., 1997). However I-LTD was still triggered in the presence of the specific antagonist CGP-55845. By contrast, transient block of GABA_A receptors by local application of SR95531 at the time of the induction protocol fully precluded synaptic depression indicating that activation of the GABA_A receptors *per se* is

required to develop the LTD. Such requirement of GABA_A receptor activation to induce long-term plasticity has been seldom investigated (Morishita and Sastry, 1996; Caillard et al., 1999; Woodin et al., 2003) but was nevertheless reported at hippocampal inhibitory synapses (Woodin et al., 2003). Indeed, in both hippocampal cultures and slices, transient application of the antagonists picrotoxin or bicuculline abolished the long-term modification in Cl⁻ reversal potential triggered by coincident inhibitory synapse activation and post-synaptic spiking. This synaptic plasticity was also blocked by furosemide demonstrating that the change in Cl⁻ reversal potential was due to a decrease in the K⁺-Cl⁻ cotransport activity. However, in our recording conditions where TC neurons were dialyzed with a fixed chloride concentration and Cs⁺ replaced K⁺ as the main intracellular cation, application of furosemide had no effect on either the IPSC amplitude or the induction of the I-LTD, suggesting that the synaptic plasticity results from a direct modification of GABA_A receptors rather than of Cl⁻ transport.

The block of the present I-LTD by transient application of GABA_A antagonist confirms the post-synaptic origin of the plasticity and suggests that the intracellular mechanisms require Cl⁻ influx and/or state dependent modification(s) of the GABA_A receptors. The Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphatase 2B, calcineurin, that was previously shown to participate in inhibitory synapse plasticity (Morishita and Sastry, 1996; Lu et al., 2000; Wang et al., 2003; Dacher et al., 2013), is a good candidate to mediate part of such state dependent regulation of GABA_A receptor activity. Indeed, calcineurin antagonists blocked the present I-LTD and the catalytic domain of calcineurin is known to directly bind the second intracellular domain of the GABA_A receptor γ_2 subunit (Wang et al., 2003). The γ_2 subunit is involved in the synaptic clustering of the GABA_A receptors (Essrich et al., 1998) and its viral deletion induced a total suppression of spontaneous and evoked synaptic currents in TC neurons demonstrating its presence at the NRT-TC synapses (Rovo et al., 2014). Therefore, it is tempting to speculate that the increase in TC neuron calcium concentration due to T current evoked by the induction protocol activates the calcium-sensitive phosphatase calcineurin resulting in a dephosphorylation of the activated GABA_A receptors and participating to their long-term desensitization (figure 5).

Specific activation of T-type calcium channels is required for I-LTD

Buffering postsynaptic calcium blocked the thalamic I-LTD induced by sleep like activity at the NRT-TC synapses and, although mGluR1 receptors can mobilize calcium from intracellular stores (Ferraguti et al., 2008), depolarization of the TC neurons and recruitment

of voltage-dependent Ca^{2+} channels were necessary. Various Ca^{2+} channels were shown to contribute to synaptic plasticity (Cavazzini et al., 2005) and at a given inhibitory synapse, whether LTD or LTP is induced may depend on the ratio of activation of these different calcium channels (Kurotani et al., 2008). Using a combination of pharmacological, calcium imaging and electrophysiological approaches, we showed that a significant calcium influx through the T channels was specifically required to induce the I-LTD at NRT-TC synapses. The inability of high- versus low-voltage activated calcium currents to trigger the synaptic plasticity was not due to differences in amplitude or spatial extent of the rises in intracellular calcium concentration.

In a number of structures, including hippocampus (Oliet et al., 1997), cortex (Birtoli and Ulrich, 2004; Bender et al., 2006; Kampa et al., 2006; Nevian and Sakmann, 2006), cerebellum (Aizenman et al., 1998; Pugh and Raman, 2006; Ly et al., 2013) and thalamus (Astori and Luthi, 2013; Sieber et al., 2013), T currents have been previously involved in synaptic plasticity, although for many years, the lack of potent and selective antagonists often precluded to definitely distinguish between R and T channel contributions. T channel activation either directly mediates a necessary rise in intracellular Ca^{2+} concentration (Oliet et al., 1997; Bender et al., 2006; Kampa et al., 2006; Nevian and Sakmann, 2006; Pugh and Raman, 2006) and/or generates an initial depolarization that further recruits other Ca^{2+} channels (Aizenman et al., 1998; Birtoli and Ulrich, 2004). However, the requirement of a specific funneling of Ca^{2+} through T channels as a prerequisite to induce synaptic plasticity was seldom tested and never proved (Nevian and Sakmann, 2006). Therefore, to the best of our knowledge, our data are the first demonstration of a synaptic plasticity that specifically requires Ca^{2+} entry through T channels and, as a consequence, cannot be induced if similar changes in intracellular concentration are mediated by other Ca^{2+} sources. Since T channels are so exclusively required to induce I-LTD at the NRT-TC synapses, one can postulate the existence of preferential link(s) between these channels and other partners of the synaptic plasticity, as for example local interactions between T channels and the GABA_A receptors and/or calcineurin. T channels are known to establish such local functional interactions including direct protein-protein interactions as recently shown with various K^+ channels (Anderson et al., 2010; Engbers et al., 2012; Anderson et al., 2013) but no data are available to date concerning a potential co-localization of GABA_A receptors or calcineurin and T channels

Physiological Relevance of I-LTD in the thalamus

In the posterior medial nucleus, a second order thalamic nucleus, a long-term potentiation of inhibitory synapses involving a totally different mechanism was recently described (Sieber et al., 2013). This I-LTP was induced by long lasting repetitive depolarization of the TC neuron from hyperpolarized membrane potentials at very low (0.1Hz) frequency. The stimulation evoked low-threshold calcium spikes that mediated dendritic Ca^{2+} influxes. This Ca^{2+} rise induced the synthesis of nitric oxide, retrogradely activating presynaptic guanylyl cyclase and mediating the presynaptic expression of the I-LTP. In this study, the specific requirement of T current was not established and L-type Ca^{2+} channel antagonists blocked the I-LTP. However, the dependence of the plasticity on TC neuron bursting, specifically required to depolarize the whole dendritic arbor (Errington et al., 2010), suggests that the I-LTP may occur during sleep when TC neurons discharge in bursts.

Here we demonstrated that the I-LTD of the NRT-TC synapses in the VB nucleus required a large Ca^{2+} influx through the T channels that would also be only expected during physiological slow-wave sleep. At first glance it may be surprising that thalamic sleep rhythms may generate both long-term potentiation and depression of the inhibitory afferents on TC neurons. However, TC neurons of the posterior thalamic nucleus received at least two GABAergic afferents arising not only from the NRT but also from extrareticular sources, the zona incerta and the anterior pretectal nucleus, that display very different anatomical and functional properties (Wanaverbecq et al., 2008). Therefore, it is not clear today whether the sleep related I-LTP affects the reticular or extrareticular GABAergic pathways impinging on the TC neurons of the posterior thalamic nucleus. In addition, I-LTP was induced with sustained (10 minutes) bursting activity at very low frequency (0.1 Hz) and was greatly reduced or absent when the bursts occurred at higher frequency (>1 Hz) (Sieber et al., 2013). By contrast, we induced I-LTD by evoking short trains of T currents at 1.6 Hz. Therefore, LTP of inhibitory synapses in posterior thalamic nucleus should develop at early stages of NREM sleep when bursts mainly occur at very low frequency at the TC neuron transitions from DOWN to UP states characteristics of the slow-sleep oscillation. Conversely, LTD at the NRT-TC synapses in VB nucleus should rather be triggered during deeper sleep state when the slow-oscillation is intermixed with delta bursting activity at a higher frequency (Crunelli et al., 2006). Accordingly, the direction of the inhibitory plasticity may depend on the precise structure of sleep episodes in a given thalamic area.

Finally, LTP in the posterior thalamic nucleus only required repetitive bursting activity and therefore should develop in all TC neurons and potentially affect every GABAergic synapses. Conversely, the I-LTD required not only T current generation but also both GABA_A and

metabotropic glutamate receptor activation (figure 5). Therefore, I-LTD is a more restricted process that specifically affects activated GABAergic synapses in a subset of TC neurons submitted to strong activation of their corticothalamic inputs, and hence may be involved in the precise functional reshaping of the sensory information during sleep.

References

- Adermark L, Lovinger DM (2009) Frequency-dependent inversion of net striatal output by endocannabinoid-dependent plasticity at different synaptic inputs. *J Neurosci* 29:1375-1380.
- Aizenman CD, Manis PB, Linden DJ (1998) Polarity of long-term synaptic gain change is related to postsynaptic spike firing at a cerebellar inhibitory synapse. *Neuron* 21:827-835.
- Anderson D, Engbers JD, Heath NC, Bartoletti TM, Mehaffey WH, Zamponi GW, Turner RW (2013) The Cav3-Kv4 complex acts as a calcium sensor to maintain inhibitory charge transfer during extracellular calcium fluctuations. *J Neurosci* 33:7811-7824.
- Anderson D, Mehaffey WH, Iftinca M, Rehak R, Engbers JD, Hameed S, Zamponi GW, Turner RW (2010) Regulation of neuronal activity by Cav3-Kv4 channel signaling complexes. *Nat Neurosci* 13:333-337.
- Artola A, Singer W (1993) Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in neurosciences* 16:480-487.
- Astori S, Luthi A (2013) Synaptic plasticity at intrathalamic connections via CaV3.3 T-type Ca²⁺ channels and GluN2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci* 33:624-630.
- Azad SC, Monory K, Marsicano G, Cravatt BF, Lutz B, Zieglansberger W, Rammes G (2004) Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 24:9953-9961.
- Bender VA, Bender KJ, Brasier DJ, Feldman DE (2006) Two coincidence detectors for spike timing-dependent plasticity in somatosensory cortex. *J Neurosci* 26:4166-4177.
- Birtoli B, Ulrich D (2004) Firing mode-dependent synaptic plasticity in rat neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 24:4935-4940.
- Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL (1999) Mechanisms of induction and expression of long-term depression at GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J Neurosci* 19:7568-7577.
- Castro-Alamancos MA, Calcagnotto ME (1999) Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *J Neurosci* 19:9090-9097.
- Cavazzini M, Bliss T, Emptage N (2005) Ca²⁺ and synaptic plasticity. *Cell Calcium* 38:355-367.
- Chausson P, Leresche N, Lambert RC (2013) Dynamics of Intrinsic Dendritic Calcium Signaling during Tonic Firing of Thalamic Reticular Neurons. *PLoS One* 8:e72275.
- Chevalleyre V, Castillo PE (2003) Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron* 38:461-472.
- Citri A, Malenka RC (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33:18-41.
- Crandall SR, Govindaiah G, Cox CL (2010) Low-threshold Ca²⁺ current amplifies distal dendritic signaling in thalamic reticular neurons. *J Neurosci* 30:15419-15429.
- Crick F (1984) Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:4586-4590.
- Crunelli V, Leresche N (2002) Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3:371-382.

- Crunelli V, Cope DW, Hughes SW (2006) Thalamic T-type Ca^{2+} channels and NREM sleep. *Cell Calcium* 40:175-190.
- Crunelli V, Haby M, Jassik-Gerschenfeld D, Leresche N, Pirchio M (1988) Cl^- - and K^+ -dependent inhibitory postsynaptic potentials evoked by interneurons of the rat lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 399:153-176.
- Dacher M, Gouty S, Dash S, Cox BM, Nugent FS (2013) A-kinase anchoring protein-calcineurin signaling in long-term depression of GABAergic synapses. *J Neurosci* 33:2650-2660.
- Domich L, Oakson G, Steriade M (1986) Thalamic burst patterns in the naturally sleeping cat: a comparison between cortically projecting and reticularis neurones. *J Physiol* 379:429-449.
- Engbers JD, Anderson D, Asmara H, Rehak R, Mehaffey WH, Hameed S, McKay BE, Kruskic M, Zamponi GW, Turner RW (2012) Intermediate conductance calcium-activated potassium channels modulate summation of parallel fiber input in cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:2601-2606.
- Errington AC, Renger JJ, Uebele VN, Crunelli V (2010) State-dependent firing determines intrinsic dendritic Ca^{2+} signaling in thalamocortical neurons. *J Neurosci* 30:14843-14853.
- Essrich C, Lorez M, Benson JA, Fritschy JM, Luscher B (1998) Postsynaptic clustering of major GABAA receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin. *Nat Neurosci* 1:563-571.
- Ferraguti F, Crepaldi L, Nicoletti F (2008) Metabotropic glutamate 1 receptor: current concepts and perspectives. *Pharmacol Rev* 60:536-581.
- Heifets BD, Chevalyere V, Castillo PE (2008) Interneuron activity controls endocannabinoid-mediated presynaptic plasticity through calcineurin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:10250-10255.
- Henneberger C, Redman SJ, Grantyn R (2007) Cortical efferent control of subcortical sensory neurons by synaptic disinhibition. *Cereb Cortex* 17:2039-2049.
- Higley MJ, Contreras D (2007) Cellular mechanisms of suppressive interactions between somatosensory responses in vivo. *Journal of neurophysiology* 97:647-658.
- Jiang B, Huang S, de Pasquale R, Millman D, Song L, Lee HK, Tsumoto T, Kirkwood A (2010) The maturation of GABAergic transmission in visual cortex requires endocannabinoid-mediated LTD of inhibitory inputs during a critical period. *Neuron* 66:248-259.
- Kampa BM, Letzkus JJ, Stuart GJ (2006) Cortical feed-forward networks for binding different streams of sensory information. *Nat Neurosci* 9:1472-1473.
- Kim U, Sanchez-Vives MV, McCormick DA (1997) Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science* 278:130-134.
- Kulik A, Nakadate K, Nyiri G, Notomi T, Malitschek B, Bettler B, Shigemoto R (2002) Distinct localization of GABA(B) receptors relative to synaptic sites in the rat cerebellum and ventrobasal thalamus. *Eur J Neurosci* 15:291-307.
- Kurotani T, Yamada K, Yoshimura Y, Crair MC, Komatsu Y (2008) State-dependent bidirectional modification of somatic inhibition in neocortical pyramidal cells. *Neuron* 57:905-916.
- Le Feuvre Y, Fricker D, Leresche N (1997) GABAA receptor-mediated IPSCs in rat thalamic sensory nuclei: patterns of discharge and tonic modulation by GABAB autoreceptors. *J Physiol* 502:91-104.
- Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V (2012) From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflugers Arch* 463:201-212.

- Lu YM, Mansuy IM, Kandel ER, Roder J (2000) Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. *Neuron* 26:197-205.
- Ly R, Bouvier G, Schonewille M, Arabo A, Rondi-Reig L, Lena C, Casado M, De Zeeuw CI, Feltz A (2013) T-type channel blockade impairs long-term potentiation at the parallel fiber-Purkinje cell synapse and cerebellar learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:20302-20307.
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgansberger W, Di Marzo V, Lutz B (2002) The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418:530-534.
- McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH (2006) Attentional modulation of thalamic reticular neurons. *J Neurosci* 26:4444-4450.
- McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH (2008) Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature* 456:391-394.
- Morishita W, Sastry BR (1996) Postsynaptic mechanisms underlying long-term depression of GABAergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei. *J Neurophysiol* 76:59-68.
- Nevian T, Sakmann B (2006) Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 26:11001-11013.
- Nguyen QT, Tsai PS, Kleinfeld D (2006) MPscope: a versatile software suite for multiphoton microscopy. *Journal of neuroscience methods* 156:351-359.
- Oliet SH, Malenka RC, Nicoll RA (1997) Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron* 18:969-982.
- Pan B, Hillard CJ, Liu QS (2008) D2 dopamine receptor activation facilitates endocannabinoid-mediated long-term synaptic depression of GABAergic synaptic transmission in midbrain dopamine neurons via cAMP-protein kinase A signaling. *J Neurosci* 28:14018-14030.
- Perez-Reyes E (2003) Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol Rev* 83:117-161.
- Pugh JR, Raman IM (2006) Potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by NMDA receptor activation followed by postinhibitory rebound current. *Neuron* 51:113-123.
- Reichova I, Sherman SM (2004) Somatosensory corticothalamic projections: distinguishing drivers from modulators. *J Neurophysiol* 92:2185-2197.
- Rovo Z, Matyas F, Bartho P, Slezia A, Lecci S, Pellegrini C, Astori S, David C, Hangya B, Luthi A, Acsady L (2014) Phasic, Nonsynaptic GABA-A Receptor-Mediated Inhibition Entrain Thalamocortical Oscillations. *J Neurosci* 34:7137-7147.
- Sherman SM, Guillery RW (1996) Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol* 76:1367-1395.
- Sieber AR, Min R, Nevian T (2013) Non-Hebbian long-term potentiation of inhibitory synapses in the thalamus. *J Neurosci* 33:15675-15685.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679-685.
- Tononi G, Cirelli C (2014) Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81:12-34.
- Turner JP, Salt TE (2000) Synaptic activation of the group I metabotropic glutamate receptor mGlu1 on the thalamocortical neurons of the rat dorsal lateral geniculate nucleus in vitro. *Neuroscience* 100:493-505.

- Turner JP, Salt TE (2003) Group II and III metabotropic glutamate receptors and the control of the nucleus reticularis thalami input to rat thalamocortical neurones in vitro. *Neuroscience* 122:459-469.
- Ulrich D, Huguenard JR (1996) GABAB receptor-mediated responses in GABAergic projection neurones of rat nucleus reticularis thalami in vitro. *J Physiol* 493:845-854.
- Wanaverbecq N, Bodor AL, Bokor H, Slezia A, Luthi A, Acsady L (2008) Contrasting the functional properties of GABAergic axon terminals with single and multiple synapses in the thalamus. *J Neurosci* 28:11848-11861.
- Wang J, Liu S, Haditsch U, Tu W, Cochrane K, Ahmadian G, Tran L, Paw J, Wang Y, Mansuy I, Salter MM, Lu YM (2003) Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produces long-term depression at CA1 inhibitory synapses. *J Neurosci* 23:826-836.
- Weese GD, Phillips JM, Brown VJ (1999) Attentional orienting is impaired by unilateral lesions of the thalamic reticular nucleus in the rat. *J Neurosci* 19:10135-10139.
- Woodin MA, Ganguly K, Poo MM (2003) Coincident pre- and postsynaptic activity modifies GABAergic synapses by postsynaptic changes in Cl⁻ transporter activity. *Neuron* 39:807-820.

Figures et legends

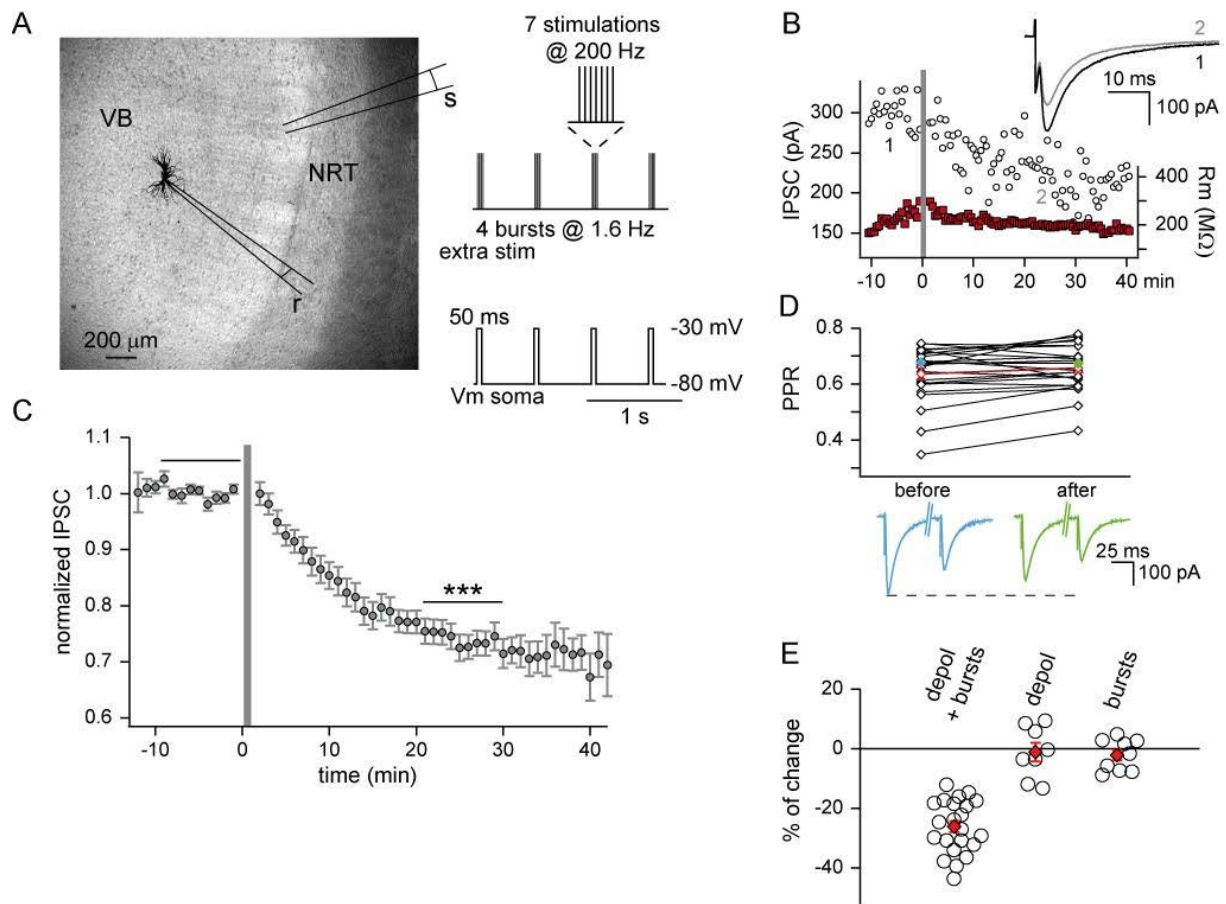


Figure 1

Figure 1. LTD of the GABAergic NRT-TC synapses is induced by sleep slow wave like activities.

A. Bright-field image of a thalamic slice (left) and schematic representation of the induction protocol (right). Extracellular electrode (s) was used to stimulate afferent fibers to the biocytine-stained thalamocortical neuron (TC) recorded in the ventrobasal complex (VB) (patch pipette, r). Induction protocol consisted in 4 stimulating bursts delivered at a frequency of 1.6 Hz. Each burst contained 7 stimulations at 200 Hz and was paired to a 50 ms depolarization of the TC neuron. This sequence was repeated 7 times at 0.14 Hz.

B. Amplitude of IPSCs (open circle) and value of input resistance (R_m , red square) plotted against time for a representative neuron. The induction protocol indicated by a gray bar was applied following a 10 min long baseline. Averages of 20 IPSCs recorded during baseline (1, black) or 20-30 min after the induction protocol (2, gray) are superimposed above the graph.

C. Summary graph of 22 experiments performed as in B. For each neuron the amplitude of the IPSCs was normalized to the mean IPSC amplitude of the baseline period. The magnitude of the I-LTD was quantified by the ratio between the average amplitude of the responses recorded between 20 and 30 minutes after the induction protocol and during the 10 min preceding the induction protocol (periods indicated by the black bars) (***) $p < 0.001$.

D. Paired pulse ratio of two consecutive IPSCs 100 ms apart (PPR : 2nd IPSC amplitude/1st IPSC amplitude) measured during the baseline period (before) and 20-30 after the induction protocol (after). Black diamonds represent individual experiments ($n=22$) and the red diamonds symbolize the average value of the PPR. Traces below are examples of 100 ms paired-evoked IPSCs recorded in one of the TC neuron before (blue) and after (green) the induction protocol (the corresponding PPR values are depicted by blue and green diamonds in the graph). Note that the LTD of the IPSCs is not associated with changes in PPR.

E. Plot of percentage changes in IPSCs amplitude observed 20-30 min after three different induction protocols consisting of either i) the paired protocol illustrated in A (depol+bursts, $n=22$), ii) the depolarization of the TC neuron without stimulation of the afferences (depol., $n=7$) or iii) stimulation of the afferents without depolarization of the TC neuron (bursts, $n=9$). The red circle indicates the mean value of the changes in IPSCs amplitude in each condition.

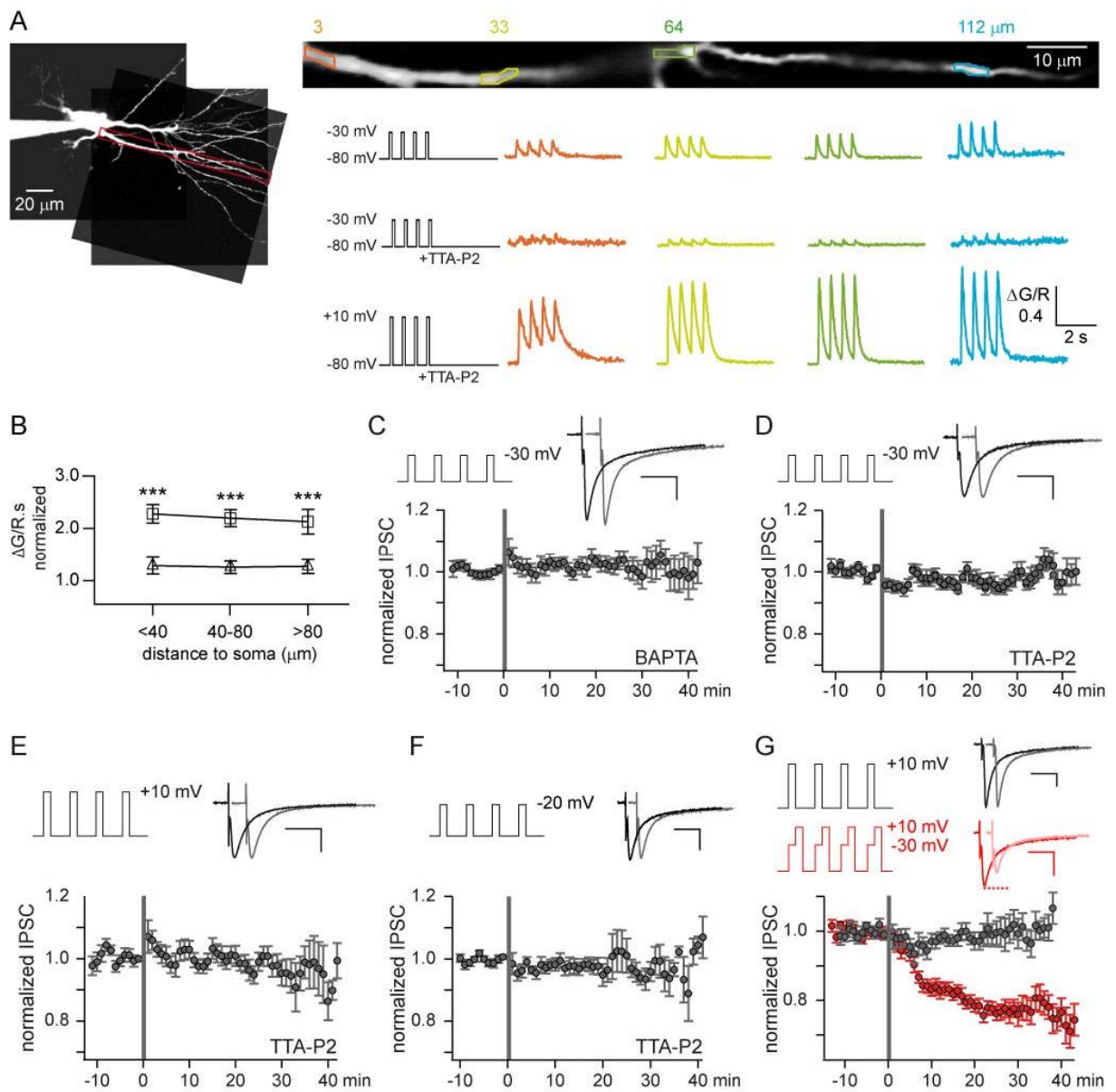


Figure 2

Figure 2. I-LTD induction requires specific activation of T-type calcium currents.

A. Dendritic calcium responses evoked by somatic depolarizations in a TC neuron.

Left: Stacked two-photon microscopy image of a TC neuron filled with Alexa Fluor 594 and the Ca^{2+} sensitive dye Fluo 5F. The red box indicates the scanned dendritic part shown at a larger magnification (top line) with the four regions of interest highlighted. Traces below present variations in the fluorescent dye ratio ($\Delta F/F$, see Method) indicating Ca^{2+} responses triggered at these locations by successive step depolarizations at 1.6 Hz from -80 mV to either -30 or +10 mV in control condition or in the presence of the T-channel antagonist, TTA-P2 (3 μM) (corresponding protocols are illustrated on the left). Note that TTA-P2 application almost abolished the Ca^{2+} influx evoked in response to depolarizing pulses from -80 mV to -30 mV while a large Ca^{2+} entry is still observed for step depolarizations to +10 mV that strongly recruit HVA Ca^{2+} channels.

B. Average Ca^{2+} responses evoked in the presence of TTA-P2 (3 μM) by somatic step depolarizations from -80 mV to -20 (triangles) or +10 mV (squares). In each neuron and for the three dendritic locations, Ca^{2+} response was estimated by integrating over time the fluorescent ratio ($\Delta F/F$). The values were then normalized to the ones previously obtained in response to step depolarizations from -80 mV to -30 mV in the absence of TTA-P2. Note that compared to the responses due to T-channel activation, Ca^{2+} responses evoked through HVA Ca^{2+} channels by depolarization to +10 mV were double in amplitude (***, $p < 0.001$) while HVA mediated Ca^{2+} entry due to step depolarizations to -20 mV were equivalent.

C-G. Summary graphs of the I-LTD magnitude under different experimental conditions (same presentation as in Fig. 1C). Addition of 10 mM BAPTA in the recording pipette precluded the induction of the I-LTD triggered by paired high-frequency pre-synaptic stimulations and postsynaptic depolarizations (see protocol in Fig. 1A; $n=11$, C). Similarly, in the presence of 3 μM TTA-P2 in the bath, no I-LTD was induced with paired depolarizations of the TC neurons to -30 mV ($n=10$, D), +10 mV ($n=10$, E) or -20 mV ($n=11$, F). In contrast, in the absence of TTA-P2, two-step depolarizations from -80 to -30 then +10 mV induced the I-LTD ($n=12$, red symbols and records, G) while IPSCs remained stable when the TC neurons were depolarized directly from -80 to +10 mV ($n=9$, black symbols and records, G). Schemes of the postsynaptic depolarization protocols and IPSCs from representative experiments recorded before and after the induction protocol are shown above each graph. Same calibration applies to all IPSCs (25 ms, 100 pA).

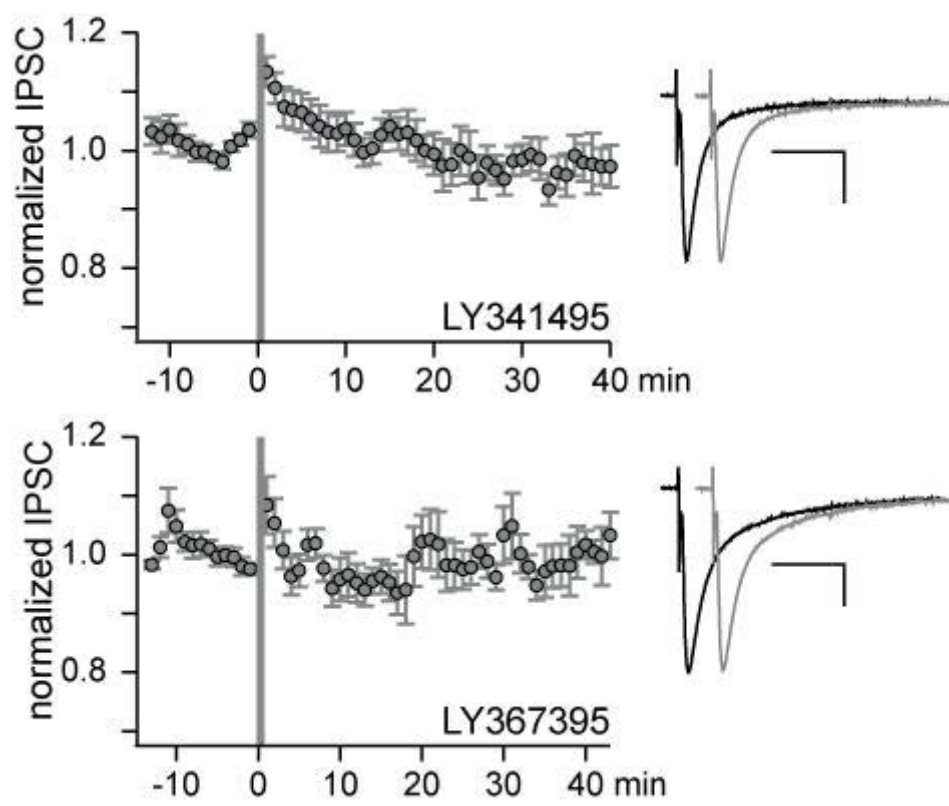


Figure 3

Figure 3. Synaptic activation of mGlu receptors is necessary for I-LTD induction

Summary graphs of the magnitude of the I-LTD (same presentation as in Fig. 1C) showing that addition of the mGluR antagonists, LY341495 (100 μ M, n=11; top graph) or LY367395 (100 μ M, n=11; bottom graph), in the bath precluded the induction of the I-LTD. Same induction protocol as in Fig. 1A. Same calibration applies to all IPSCs (25 ms, 100 pA).

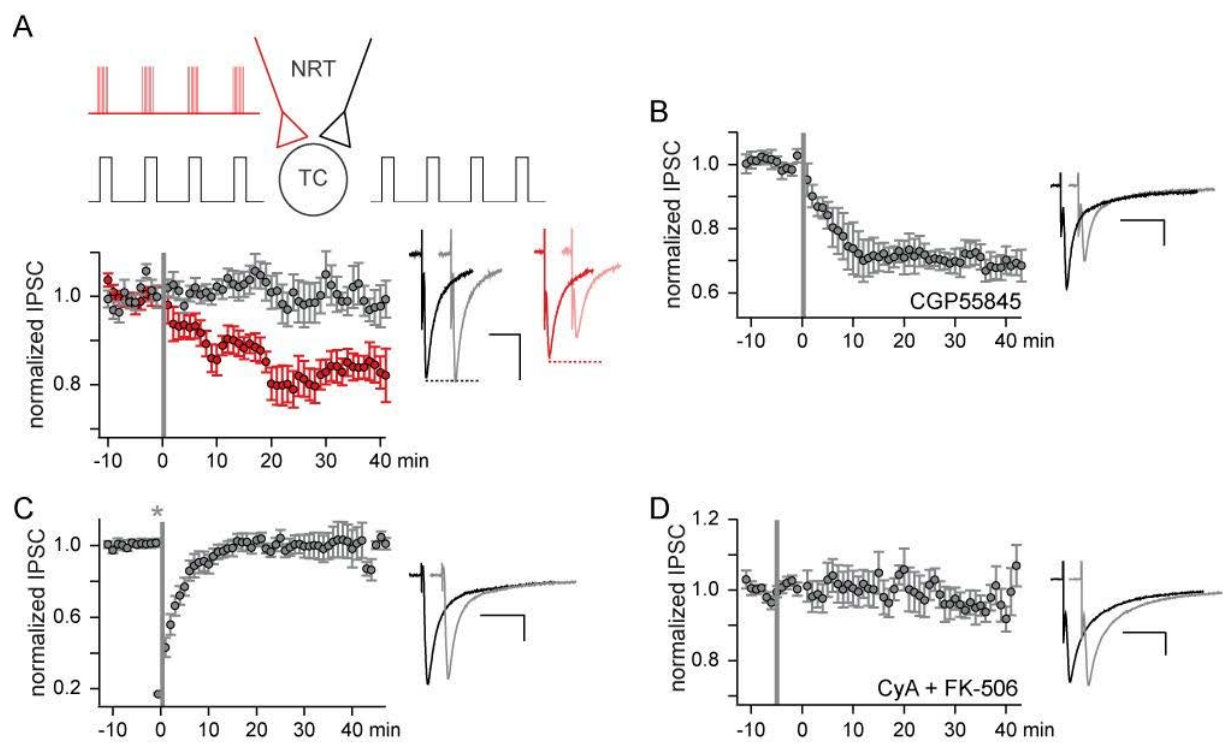


Figure 4

Figure 4. GABA_A receptors activation is required for I-LTD induction

A-D. Summary graphs of the magnitude of the I-LTD (same presentation as in Fig. 1C).

A. IPSCs evoked in TC neurons in response to the stimulation of two independent inhibitory pathways. Schematic representation of the induction protocol is presented above. Note that one NRT pathway (black) was not stimulated during the induction protocol. For the 11 TC neurons, depression of the IPSCs was only observed for the pathway that underwent the induction protocol including the synaptic stimulation. IPSCs from representative experiments recorded before and after the induction protocol are shown on the right of the graph for the stimulated (red) and non-stimulated (black) pathways.

B. Addition of the GABA_B receptor antagonist, CGP55845 (300 nM, n=6), did not preclude the induction of the I-LTD. Same induction protocol as in Fig. 1A.

C. Puffs of the GABA_A receptor antagonist SR95531 (20 μM, n=9) were applied just before the start of the induction protocol (*). Note that 20 minutes after this protocol, the IPSCs fully recovered their control amplitude and no I-LTD was triggered. Same induction protocol as in Fig. 1A.

D. Pre-incubation and perfusion with the calcineurin antagonists cyclosporine A (CyA) and FK-506 impeded the I-LTD (n=8).

In B, C and D, IPSCs from representative experiments recorded before (black) and after (grey) the induction protocol are shown on the right of the graph. Same calibration applies to all IPSCs (25 ms, 100 pA).

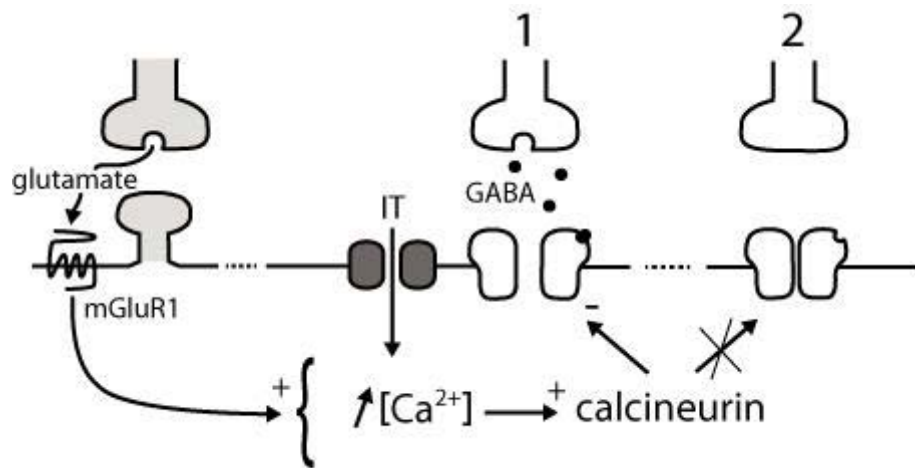


Figure 5

Figure 5. Proposed model of the I-LTD mechanism at NRT-TC synapses

GABA release from NRT terminals (1) activates postsynaptic GABA_A receptors on TC neurons. Concomitantly large influxes of Ca²⁺ through T-type channels result in an increase in calcium concentration leading to the activation the calcium-sensitive phosphatase calcineurin. Calcineurin will then dephosphorylate the activated GABA_A receptors (1) inducing their long-term desensitization. Conversely the synaptic strength of the non-activated GABA_A synapses (2) is unchanged. The I-LTD induction is gated by corticothalamic afferents that activate postsynaptic type 1 mGluR.

Discussion

Bilan des résultats : Les résultats obtenus établissent qu'une LTD des récepteurs GABA_A, responsable de l'inhibition intrathalamique entre les neurones du NRT et les neurones TC du complexe VB, est déclenchée par l'application d'un protocole de stimulation mimant les activités du réseau thalamocortical pendant les oscillations lentes du sommeil. Le mécanisme permettant l'induction de cette plasticité présente des caractéristiques singulières nécessitant à la fois l'activation des afférences glutamatergiques en provenance du cortex, mais également l'activation des afférences GABAergiques du NRT. L'originalité de cette LTD, à la fois hétéro et homosynaptique, réside également dans la nécessité d'une entrée de calcium post-synaptique, spécifiquement par les canaux calciques de type T. La stabilité de la valeur de la PPD et le blocage de la plasticité suite à l'utilisation d'antagonistes à la calcineurine, suggèrent que l'induction de la LTD serait d'origine post-synaptique et impliquerait une déphosphorylation du récepteur GABA_A.

Originalité d'une plasticité hétéro et homosynaptique : Les stimulations réalisées dans notre préparation activent, en plus des fibres du NRT, les fibres glutamatergiques corticales et vraisemblablement lemniscales. Nos enregistrements ont été réalisés en présence de CNQX et d'APV, bloquant les récepteurs ionotropiques au glutamate AMPA et NMDA, afin d'isoler les courants inhibiteurs. Toutefois, les récepteurs métabotropiques au glutamate sont très présents sur les neurones TC (Salt, 2002) et sur les terminaisons du NRT, où leur activation régule l'inhibition GABAergique. En effet, du fait de la présence des mGluR du groupe II sur les terminaisons du NRT aux synapses NRT → TC (Turner and Salt, 2003) l'application d'agonistes de ces récepteurs induit une diminution de la fréquence des CPSIs spontanées dans le VB (Govindaiah and Cox, 2006; Salt and Eaton, 1995; Salt et al., 1996; Turner and Salt, 2003). On peut par ailleurs noter que l'utilisation d'agonistes des mGluR du groupe I n'ont aucun effet (Cox and Sherman, 1999; Govindaiah and Cox, 2006) confirmant l'absence de régulation pré-synaptique de la synapse TC-NRT par les récepteurs du groupe I. L'utilisation, au cours de nos expérimentations, d'antagonistes des récepteurs métabotropiques aux glutamates (mGluRs), nous a permis de montrer leur nécessité dans l'induction de la iLTD. Néanmoins, l'utilisation dans un premier temps, d'un antagoniste à large spectre (le LY341495), bloquant les différentes familles de mGluR, ne permettait pas de préciser si il s'agissait des récepteurs pré-synaptiques du groupe II ou les récepteurs post-

synaptiques présents à la fois sur les neurones du NRT et les neurones TC. Nous avons donc précisé nos résultats en montrant que un antagoniste spécifique de la famille des mGluR-I (le LY367395) ciblant les récepteurs présents à la synapse CT → TC et/ou NRT → TC empêchait la mise en place de la LTD. La mise en jeu des récepteurs mGluR dans des plasticités de synapses inhibitrices a précédemment été démontrée dans de nombreuses structures cérébrales. Dans l'hippocampe, la stimulation des collatérales de Schaffer libère du glutamate conduisant à l'activation des récepteurs mGluR-I des neurones CA1 postsynaptiques. L'activation de ces récepteurs induit une libération d'eCB dans la fente synaptique, dont l'action au niveau des récepteurs CB₁R pré-synaptiques des afférences inhibitrices, conduits à une diminution de la libération du neurotransmetteur GABA à la synapse (Chevalleyre and Castillo, 2003; Chevalleyre et al., 2007; Heifets et al., 2008). Ce mécanisme de iLTD hétérosynaptique induit par un signal rétrograde cannabinoïde nécessitant l'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate est également retrouvé au niveau du cortex (Chiu et al., 2010; Jiang et al., 2010), de l'amygdale (Azad et al., 2004), du striatum (Adermark and Lovinger, 2009), de la VTA (Pan et al., 2008) et du colliculus supérieur (Henneberger et al., 2007). Dans le thalamus, aucune étude n'a mis en évidence l'action de messenger rétrograde, mis à part une étude portant sur la plasticité à court terme de la synapse chimique NRT → NRT (Sun et al., 2011), impliquant les eCB.

Dans notre cas, la stabilité de la PPD enregistrée au cours des différents protocoles induisant une LTD, nous a conduits à envisager qu'un mécanisme post-synaptique soit responsable de cette plasticité. Par ailleurs, les récepteurs mGlu-I sont situés sur les neurones TC aux synapses glutamatergiques CT → TC (Reichova and Sherman, 2004). Au cours des rythmes du sommeil, l'activation des mGluR1 par le glutamate libéré aux terminaisons CT, pourrait donc contrôler directement la plasticité des synapses inhibitrices intrathalamiques. Bien que le mécanisme intracellulaire ne soit pas élucidé, celui-ci pourrait passer par l'activation des protéines Gq (Kullmann et al., 2012), pour ensuite moduler plusieurs voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la régulation des courants GABAergiques, dans le trafic du récepteur GABA_A à la membrane (Kittler and Moss, 2003; Luscher et al., 2011), ou même induire l'entrée de calcium la libération des stocks intracellulaires (Murphy and Miller, 1988). Un tel mécanisme a en effet été mis en évidence dans la LTP des synapses inhibitrices hippocampiques, entre les interneurones du stratum radiatum et les cellules pyramidales de CA1 (Patenaude et al., 2003). Dans ce cas, l'activation de récepteurs mGlu-I active la protéine Gq, et son action sur la phospholypase C (PLC) active alors de l'inositol 1,4,5-triphosphate

(IP3), qui induit la libération de calcium contenue dans les stocks intracellulaires (Murphy and Miller, 1988).

L'activation des récepteurs mGlu peut également conduire à une augmentation de l'entrée de calcium par l'intermédiaire des canaux T. Un lien fonctionnel entre ces deux protéines ont déjà été mis en évidence au niveau du cervelet, dans les épines dendritiques des cellules de Purkinje (Hildebrand et al., 2009). Les auteurs ont montré que l'activation des récepteurs mGlu1 entraînait une potentiation des courants calciques générés par les canaux T $\text{Ca}_v3.1$ et $\text{Ca}_v3.2$ et une inhibition de ceux générés par les canaux $\text{Ca}_v3.3$ (Hildebrand et al., 2009). Cet effet ne s'observant que localement, dans les épines dendritiques activées et pas dans l'ensemble de l'arborisation dendritique, les auteurs suggèrent que la modulation des récepteurs mGlu1 sur les canaux T ne pourrait se mettre en place qu'au niveau de microdomaines (Isope et al., 2012). Les neurones TC exprimant la sous-unité $\text{Ca}_v3.1$, on pourrait imaginer que dans notre système, cette proximité permette de potentialiser les entrées de calcium par les canaux T. Cette potentiation du canal T conduirait à des entrées de calcium plus fortes au cours de notre protocole, ce qui compte tenu de la « sélectivité » de cette LTD par rapport aux canaux T pourrait faciliter sa mise en place.

Cette proximité des récepteurs mGlu avec les canaux T pourrait aussi permettre aux entrées de calcium d'agir directement sur la cascade de signalisation se mettant en place suite à l'activation des mGluR-I. En effet, l'activation de la PLC catalyse l'hydrolyse du phosphatidylinositol diphosphate (PIP_2) membranaire en diacylglycérol (DAG) et IP3 (Nicoletti et al., 2011; Wang and Zhuo, 2012). La production d'IP3 provoque une libération des stocks intracellulaire de calcium, alors que de son côté le DAG, avec l'action combinée du calcium, active les protéines kinases A et C (PKA, PKC) (Wang and Zhuo, 2012). Les récepteurs GABA_A possèdent sur les domaines intracellulaires de leurs sous-unités plusieurs sites consensus de phosphorylation par la PKA et la PKC (Brandon et al., 2002b, 2000; Luscher et al., 2011; McDonald et al., 1998). Ces deux kinases interagissent avec les récepteurs GABA_A directement ou indirectement par l'intermédiaire de protéines constitutives du cytosquelette, lesquelles facilitent leur activité phosphorylante (Brandon et al., 2002b; McDonald et al., 1998). Les effets fonctionnels de ces phosphorylations sont variés et dépendent à la fois de la kinase considérée, et de l'isoforme de la sous-unité phosphorylée (Brandon et al., 2002a; Kittler and Moss, 2003; Lüscher and Keller, 2004). Les phosphorylations induites par ces deux kinases peuvent jouer directement sur l'efficacité du récepteur-canal, ou moduler son affinité pour les protéines du cytosquelette assurant son ancrage à la synapse. Ainsi, l'activation de la PKA dans les neurones de la moelle épinière

(Porter et al., 1990) et dans les cellules pyramidales de l'hippocampe (Poisbeau et al., 1999) est corrélée avec une diminution des courants GABAergiques. En revanche, l'activation de la PKA dans les cellules granulaires du bulbe olfactif (Nusser et al., 1999) a été corrélée à une augmentation de ces courants. Concernant la PKC, son activation dans les cellules granulaires du gyrus denté augmente l'amplitude des CPSI miniatures (Poisbeau et al., 1999). Une autre étude sur des fibroblastes exprimant des récepteurs GABA_A montre que l'application de PKC augmente l'amplitude des CPSI (Lin et al., 1994). Cependant, des expériences menées en système hétérologue montrent à l'inverse que la stimulation de cette kinase provoque une augmentation de l'endocytose des récepteurs GABA_A (Lüscher and Keller, 2004).

Pour se mettre en place, la iLTD que nous avons décrite nécessite également une activation spécifique des afférences GABAergiques en plus des afférences glutamatergiques. En effet, lors de la stimulation de deux faisceaux de fibres GABAergiques indépendants l'un de l'autre, une iLTD à la synapse NRT → TC est induite uniquement sur la voie qui a été stimulée à haute fréquence pendant le protocole. La caractéristique homosynaptique de cette iLTD, pourrait se traduire par la nécessité d'activer les récepteurs métabotropiques au GABA (GABA_B-R) lors du protocole d'induction. Les formes de plasticité de synapses inhibitrices nécessitant l'activation post-synaptique des GABA_B-R sont nombreuses et peuvent concerner aussi bien des LTP dans le cortex visuel (Komatsu, 1996) ou l'hippocampe (Patenaude et al., 2003) que des LTD comme dans l'olive bulbaire (Chang et al., 2003; Kotak et al., 2001). Mais elles peuvent également agir lors de plasticités hétérosynaptiques comme c'est le cas au niveau des synapses glutamatergiques connectant les cellules de Purkinje de l'hippocampe (Kamikubo et al., 2007).

Les récepteurs GABA_B présents au niveau des neurones TC (Kulik et al., 2002) sont recrutés lorsque les afférences GABAergiques déchargeant de longues bouffées de PA (Kim et al., 1997), néanmoins, l'utilisation d'un antagoniste spécifique de ces récepteurs, le CGP-55845, n'a eu aucun effet sur l'induction de la iLTD que nous avons mise en évidence. La LTD des CPSIs ne semblant donc pas requérir l'activation des récepteurs GABA_B, c'est poser la question de la nécessité d'activer les récepteurs GABA_A pour induire leur propre dépression à long terme. L'application transitoire, d'un antagoniste spécifique des récepteurs GABA_A, le SR-95531 (GABA_Azine), pendant le protocole d'induction, a bloqué l'induction de la iLTD, suggérant que l'activation de ces récepteurs était indispensable à la mise en place de la iLTD. L'exigence d'une activation des récepteurs GABA_A pour induire des plasticités à long terme n'a fait l'objet que de peu d'étude. Dans le noyau profond du cervelet, l'application de bicuculline, pendant le protocole d'induction de la plasticité, n'empêche pas la mise en place

de la LTD des synapses inhibitrices (Morishita and Sastry, 1996). Une autre étude menée dans l'hippocampe montre que l'utilisation de bicuculline pendant le protocole d'induction empêche la mise en place de la LTD inhibitrice (McLean et al., 1996), cependant, la même équipe a montré par la suite que l'implication stricte des récepteurs GABA_A n'était pas requise, mais que la iLTD nécessitait en réalité une dépolarisation de l'élément post-synaptique (Caillard et al., 1999). Cette dépolarisation était due à l'activation des récepteurs GABA_A puisque l'activation de ces récepteurs conduit à une dépolarisation chez les rats nouveaux nés utilisés dans cette étude. A l'heure actuelle, seule une étude réalisée dans l'hippocampe, à la synapse inhibitrice entre les afférences provenant du startum radiatum et les neurones de CA1, montre une implication des récepteurs GABA_A dans la plasticité d'une synapse inhibitrice (Woodin et al., 2003) chez l'adulte. L'application transitoire de picrotoxine ou de bicuculline au cours du protocole d'induction bloque la iLTD. Dans cette étude, réalisée en patch perforé, la dépression à long terme des CPSIs se traduit par une modification du potentiel d'inversion du chlore. L'application de furosémide, un antagoniste du co-transporteur K⁺-Cl⁻ (KCC2), bloque la plasticité synaptique révélant qu'elle découle d'une diminution de l'activité de KCC2. Notre étude ayant été réalisée avec une solution intracellulaire présentant du Cs⁺ en lieu et place du K⁺ comme cation intracellulaire principal, l'implication du KCC2 ne semblait pas être l'hypothèse numéro 1. Ceci a été confirmé par l'application de furosémide qui n'entraîne pas de modification des courants enregistrés et ne modifie en rien l'induction de la iLTD, nous permettant de suggérer que la plasticité synaptique que nous observons résulte d'une modification directe des récepteurs GABA_A et non pas d'un transporteur de chlore.

Il est à noter que le blocage de la iLTD, suite à l'application transitoire de GABAzine, lors du protocole d'induction, renforce également l'hypothèse de l'origine post-synaptique de la plasticité que nous avons mise en évidence. Le mécanisme intracellulaire pourrait nécessiter un changement conformationnel du récepteur GABA_A, ou une entrée de chlore par ce dernier. Une originalité de cette iLTD post-synaptique qui se déroule aux synapses NRT → TC, provient de sa forme mixte hétéro et homosynaptique, mais un autre acteur primordial de cette plasticité, le canal calcique de type T, rend également cette plasticité particulièrement intéressante et novatrice.

Activation spécifique des canaux calciques de type T dans la iLTD : Dans la majorité des phénomènes de plasticités décrites à ce jour, à un moment ou à un autre, d'un côté ou de l'autre de la synapse, on retrouve le calcium en tant qu'effecteur principal. Notre plasticité,

malgré la grande diversité des acteurs, ne déroge pas à la règle. En effet, la présence de BAPTA, un tampon calcique de grande affinité, dans le milieu intracellulaire, empêche la mise en place de la plasticité. Cela suggère qu'au court de notre protocole d'induction, mimant les activités du sommeil, il y a nécessité d'une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Cette augmentation pourrait provenir des canaux calciques recrutés lors des dépolarisations post-synaptiques du neurone TC, ou bien d'une libération des stocks de calcium intracellulaire suite à l'activation des récepteurs mGlu (Ferraguti et al., 2008). De nombreuses études ont montré que les canaux calciques voltages dépendants (VDCC, pouvaient être impliqués dans des phénomènes de plasticités synaptiques (Cavazzini et al., 2005). Une grande fraction des études qui mettent en jeu les VDCC dans des mécanismes de plasticité synaptique concerne les canaux calciques HVA pré-synaptique, dont les entrées de calcium conditionnent la libération de neurotransmetteur. Néanmoins, un certain nombre de plasticités synaptiques, induites par des protocoles contrôlant la dépolarisation du neurone post-synaptique, impliquent des mécanismes d'inductions dépendant d'entrée de calcium à travers les VDCC et plus particulièrement du ratio d'activation entre les différentes formes de VDCC. En effet, nous avons vu dans la partie II.1.2 de l'introduction qu'au sein des VDCC se distinguait deux sous catégories, que sont les canaux LVA (type T) et les canaux HVA (type L, P/Q, N et R). Ces deux groupes de canaux calciques possèdent des propriétés biophysiques d'activation et d'inactivation différentes, conditionnant leur recrutement en fonction de l'état de polarisation du neurone. Ainsi, le niveau de dépolarisation du neurone post-synaptique, lors des protocoles d'inductions de plasticités, guide le mode de décharge du neurone, en fonction des VDCC recrutés et peut définir la présence ou le sens de la plasticité synaptique. Au niveau des synapses inhibitrices arrivant sur les cellules pyramidales de la couche V du cortex visuel, si la membrane du neurone post-synaptique est dépolarisée, celui-ci va décharger de manière tonique des PA lors d'une dépolarisation, conduisant à une LTD. Inversement si le neurone post-synaptique décharge en bouffée de PA, lors d'oscillation de type sommeil, alors une LTP sera induite à la synapse inhibitrice (Kurotani et al., 2008). Les auteurs suggèrent que le sens de la plasticité dépend du ratio d'activation entre différents canaux calciques. L'étude pharmacologique de ces phénomènes montre que le sens de la plasticité dépend du niveau relatif d'entrée de calcium par les canaux calciques de types L et R. Les canaux de type R étant activés et inactivés à des potentiels de membrane plus hyperpolarisés que les canaux de type L, cela suggérerait que lorsque les neurones sont hyperpolarisés et déchargent de manière phasique des bouffées de PA, les canaux de type R sont majoritairement recrutés, et une entrée de calcium par ces derniers conduirait à une iLTP.

Inversement, lorsque les neurones présentent un potentiel de membrane plus dépolarisé et déchargent de manière tonique, alors l'entrée de calcium par les canaux de type L conduirait à une iLTD (voir figure 34 de l'introduction).

Dans notre étude, l'utilisation d'un antagoniste spécifique des canaux calciques de type T, le TTA-P2, nous a permis de différencier pour la première fois de manière certaine, une implication stricte des canaux T dans une plasticité de synapses inhibitrices. Jusqu'alors, plusieurs études avaient proposé leur implication dans la modulation des synapses glutamatergiques et GABAergiques au sein de différentes structures, sans jamais pouvoir y apporter une preuve directe, par manque d'antagonistes sélectifs capables de distinguer clairement la contribution des canaux calciques de type T et R (Zamponi et al., 1996). Ainsi, au niveau des synapses inhibitrices formées par le globus pallidus externe sur le noyau sous-thalamique, la genèse de rebonds peut induire une LTP si la bouffée de PA comprend plus de deux PA et une LTD, si le rebond contient moins de deux PA (Wang et al., 2006). Le sens de la plasticité dépendrait, dans cette étude, non pas spécialement du mode de décharge des neurones lors du protocole (rebond dans les deux cas), mais plus précisément du type de canal calcique recruté. Ainsi, lorsque les rebonds sont fortement dépolarisants et entraînent une grosse bouffée de PA, les canaux HVA seraient recrutés en grand nombre, permettant l'induction d'une LTP. Lorsque les rebonds sont moins dépolarisants et n'entraînent pas de PA ou très peu, alors seuls les canaux calciques de type T sont fortement recrutés, ainsi le protocole induirait une LTD. Ces résultats sont confirmés par l'utilisation de nimodipine, qui en bloquant les canaux calciques HVA, de type L, ne permet l'induction que d'une LTD. L'application supplémentaire de mibefradil (un antagoniste peu spécifique des canaux T), empêche la mise en place des deux formes de plasticité. Ces résultats suggèreraient, bien que très indirectement, qu'une entrée de calcium principalement par les canaux T induirait une LTD à cette synapse GABAergique.

Dans l'hippocampe, une stimulation répétée des collatérales de Schaeffer induit une LTD des synapses excitatrices arrivant sur CA1, qui est dépendante de l'activation des mGluR et d'une entrée de calcium sensible à l'application d'une faible concentration de Ni^{2+} (Oliet et al., 1997). Dans le cortex plusieurs études suggèrent également l'implication des canaux calciques de type T dans la plasticité de synapses glutamatergiques (Bender et al., 2006; Birtoli and Ulrich, 2004; Kampa et al., 2006; Nevian and Sakmann, 2006). Dans le cervelet, la stimulation de la synapse GABAergique, des cellules de Purkinje sur les cellules des noyaux profonds, provoque un rebond dépolarisant induisant une LTD lorsque le neurone postsynaptique est hyperpolarisé (-70 mV) et une LTP lorsque le potentiel de membrane est

proche du potentiel de repos (-60 mV). Ces résultats laissent supposer aux auteurs une implication des canaux calciques de type T dans l'induction de la dépression, lorsque le potentiel de membrane permet à ces derniers de sortir de leur inactivation (Aizenman et al., 1998). Supposition confirmée par l'absence d'effet d'antagonistes de certains canaux calciques HVA (nimodipine, nifedipine) et au contraire par l'effet de l'inhibiteur T peu spécifique, le Ni^{2+} .

L'utilisation de TTA-P2 devrait permettre de renforcer la caractérisation des mécanismes de plasticité liés à l'activation des canaux calciques de type T, comme cela a été le cas dans cette même structure, aux synapses glutamatergiques formées par les fibres parallèles sur les cellules de Purkinje (Ly et al., 2013). Dans cette étude, la première à mettre en évidence une implication directe des canaux T dans une plasticité synaptique, les auteurs montrent que l'application de TTA-P2 lors du protocole d'induction, empêche à la LTP de se mettre en place. Ces résultats sont confirmés par une étude menée chez des souris KO pour la sous-unité $\text{Ca}_v3.1$, où l'induction de la LTP est impossible.

Dans le thalamus, à la synapse glutamatergique TC $\rightarrow$ NRT, l'induction d'une LTP suite à l'application d'un protocole mimant les activités delta du sommeil, suggère une implication des canaux calciques de type T, fortement recrutés lors de ce type d'activités (Astori and Lüthi, 2013). L'étude de souris KO pour la sous-unité $\text{Ca}_v3.3$, bloquant l'induction de la LTP, confirme le rôle probable des canaux T dans l'induction de cette LTP sans pour autant en être une preuve directe. En effet, les canaux $\text{Ca}_v3.2$ exprimés également dans les neurones du NRT, sont toujours actifs, mais leur implication lors du protocole ne semble pas suffisante à l'induction de la LTP. Cela suggérerait un rôle distinct de ces deux isotypes de canaux T dans la mise en place de la LTP. Comme nous l'avons vu dans l'introduction (chapitre II.1.3.), la répartition des différents isotypes de canaux T semble montrer que les $\text{Ca}_v3.2$ seraient exprimés plutôt au niveau somatique alors que les $\text{Ca}_v3.3$ s'exprimeraient plutôt au niveau dendritique. Une suppression de ces derniers pourrait donc empêcher à l'influx calcique généré lors des PCBS, de se propager sur l'ensemble de l'arborisation dendritique et ainsi compromettre l'induction de la LTP dépendante d'une entrée de calcium postsynaptique. L'étude de la dynamique calcique lors de l'évocation de PCBS chez ces souris $\text{Ca}_v3.3$ KO pourrait confirmer en partie cette hypothèse.

Nombre d'études suggèrent l'implication des canaux calciques de type T dans la plasticité de synapse excitatrice et inhibitrice. Les LTP ou LTD induites nécessitant de mettre en jeu les canaux T, pour permettre directement une augmentation de la concentration en calcium

intracellulaire (Bender et al., 2006; Kampa et al., 2006; Nevian and Sakmann, 2006; Oliet et al., 1997; Wang et al., 2006) ou pour induire une dépolarisation initiale recrutant les canaux calciques HVA (Aizenman et al., 1998; Birtoli and Ulrich, 2004; Sieber et al., 2013; Wang et al., 2006). Néanmoins, à l'heure actuelle, seule notre étude démontre en combinant imagerie biphotonique et l'utilisation de l'antagoniste spécifique, TTA-P2, une implication directe et indispensable des canaux T dans la plasticité d'une synapse inhibitrice. Ce résultat suggère fortement l'existence de microdomaines calcique, proches des canaux T qui pourraient agir directement sur une protéine effectrice présente localement.

Un concert d'acteurs, une voie de signalisation intracellulaire : En cela, la calmoduline apparaît comme un bon candidat, son activation par le calcium lui permettrait de recruter par la suite la protéine phosphatase 2B (PP2B) ou Calcineurine (CaN) (Clapham, 2007). En effet, au niveau de nombreuses synapses inhibitrices, la CaN a été montré comme faisant partie du mécanisme intracellulaire responsable de phénomènes de dépressions à long terme des courants GABAergiques (Dacher et al., 2013; Heifets et al., 2008; Lu et al., 2000; Muir et al., 2010; Wang et al., 2003). Dans l'hippocampe des études montrent qu'aux synapses inhibitrices entre interneurons et neurones pyramidaux de CA1, la CaN interagit avec le second domaine intracellulaire de la sous-unité $\gamma 2$ du récepteur GABA_A, conduisant à sa déphosphorylation, ce qui induirait une désensibilisation à long terme du récepteur et une LTD des PPSIs enregistrés (Lu et al., 2000; Wang et al., 2003). La sous-unité $\gamma 2$ est impliquée dans le regroupement du récepteur GABA_A à la synapse (Essrich et al., 1998), l'état de phosphorylation de la sous-unité $\gamma 2$ pouvant participer au trafic et à l'adressage du récepteur à la synapse. Une délétion virale de cette sous-unité induit une suppression totale des courants synaptiques spontanés et évoqués dans les neurones TC, démontrant sa présence dans la structure du récepteur GABA_A à la synapse NRT → TC (Rovó et al., 2014). Dans la VTA, l'activation de la CaN, conduit à l'internalisation du récepteur GABA_A dépendant des protéines à clathrine, induisant une iLTD des neurones dopaminergique (Dacher et al., 2013). Dans tous les cas de iLTD observés nécessitant une activation de la CaN, la nature des plasticités est hétérosynaptiques, répondant à une entrée de calcium par les récepteurs NMDA (Lu et al., 2000; Wang et al., 2003), ou via une activation d'IP3 par les récepteurs dopaminergiques (D₂-R), provoquant une libération des stocks intracellulaires de calcium (Dacher et al., 2013).

Dans notre cas, l'utilisation d'antagoniste à la CaN empêche la mise en place de la iLTD, ce résultat serait un des premiers à faire le lien entre, entrée de calcium par les VDCCs et

activation de la CaN, conduisant à un phénomène de plasticité. On peut noter toutefois qu'une étude portant sur la iLTD des noyaux profonds du cervelet, suggère, une combinaison d'entrée de calcium à la fois par les récepteurs NMDA et par les VDCC, conduisant à une activation de la CaN (Morishita and Sastry, 1996). Mais aucune étude pharmacologique concernant les VDCC ou la CaN, ne leur permet de conclure sereinement sur le mécanisme de leur plasticité. Le maintien de la LTD, lorsqu'ils utilisent des antagonistes des récepteurs GABA_A pendant leur protocole d'induction, montre qu'une activation des récepteurs n'est pas indispensable pour l'induction de leur dépression à long terme, contrairement à ce qui est observé dans notre système. Le besoin d'activer les récepteurs GABA_A, pour induire la iLTD, restreint la plasticité aux synapses activées. On peut alors imaginer que l'activité de la CaN soit dépendant de l'état conformationnel du récepteur, contrôlée par la fixation ou non du GABA.

Mis à part son action inhibitrice sur les récepteurs GABA_A, la CaN peut également réguler l'activité des récepteurs métabotropiques au glutamate, qui sont aussi des acteurs de notre plasticité. Des expériences de coexpression des récepteurs mGlu5 et de la protéine CaN dans des oocytes de *Xenopus* montrent l'activation de la CaN par une entrée de calcium par les NMDA-R, va déphosphoryler le site de phosphorylation de la PKC sur le récepteur mGlu5 et induire une potentialisation du récepteur (Alagarsamy et al., 2005). Dans notre cas d'étude, nous pouvons faire l'hypothèse d'une activation, ou d'une potentialisation des récepteurs métabotropique aux glutamates nécessaire à l'induction de la LTD, qui pourrait dépendre de l'action de la CaN. L'utilisation d'antagoniste de la CaN, empêcherait alors cette activation, malgré une libération de glutamate à la synapse. L'utilisation d'antagoniste des mGluRs du groupe I, bloque elle aussi la LTD, l'action de la CaN ne suffisant pas à permettre une activation des mGluRs nécessitant peut-être une modification de conformation de ces récepteurs, suite à la fixation du glutamate, pour permettre une action de la CaN. Une fois activée, soit par la CaN soit par une fixation du glutamate, soit par une activation conjointe des deux, la protéine Gq couplée aux mGluRI peut scinder la PLC en IP3 et DAG et conduire à de multiple forme de plasticité comme nous avons pu le voir précédemment.

L'activation du récepteur à l'IP3 suite à une activation des mGluR entraînant la libération des stocks intracellulaires de pourrait jouer de concert avec les entrées de calcium par les canaux calciques de type T lors du protocole d'induction de la LTD. Cette augmentation conjointe pourrait être nécessaire à une activation de la CaN par le calcium intracellulaire, et permettre la mise en place du mécanisme de plasticité post-synaptique dépendant de la CaN. Néanmoins

la nécessité de faire entrer du calcium par les canaux T, ne pouvant pas être remplacé par une entrée de calcium par les canaux HVA, cela suggère une probable proximité entre les canaux T et la CaN, ou bien entre les canaux T et les récepteurs GABA_A. Les canaux T nouent des interactions locales fonctionnelles, ses contacts protéine-protéine ont récemment mis en évidence un lien fonctionnel avec les canaux K⁺ (Anderson et al., 2013, 2010; Engbers et al., 2012), mais pour l'instant aucune étude n'a montré d'interactions entre les canaux T et les récepteurs GABAergiques, ou la CaN.

Contexte physiologique : Les mécanismes probables pour l'induction de notre iLTD, sont donc multiples, néanmoins les acteurs mis en évidence dans nos protocoles soulignent le rôle primordial d'une entrée de calcium spécifiquement par les canaux T. Les propriétés biophysiques particulières des canaux T indiquent que cette iLTD ne pourrait se mettre en place que dans un contexte physiologique favorable à la mise en jeu de ces canaux. Nécessitant un état d'hyperpolarisation des neurones afin de sortir de leur inactivation, les canaux T ne sont fortement recrutés que lors des phases de sommeil profond, pendant lesquels, la baisse du tonus neuromodulateur, induit une hyperpolarisation des neurones (voir chapitre II.3.).

Les récentes études portant sur la plasticité du système thalamique, partent du postulat que les rythmes du sommeil, enregistrés au niveau des neurones thalamiques, seraient susceptibles d'induire des modifications dans les connexions des neurones intrathalamiques. Dans le noyau postéro-médian (Pom), noyau somatosensoriel de second ordre, une LTP des synapses inhibitrices sur les neurones TC a récemment été découverte (Sieber et al., 2013). Cette iLTP est induite par un protocole consistant à répéter à très basse fréquence (0.1 Hz) des dépolarisations du neurone post-synaptique à partir d'un potentiel de membrane hyperpolarisé. Ce protocole appliqué en courant imposé, engendre des PCBS, qui vont faire entrer du calcium dans le neurone TC. L'origine de cette LTP est pré-synaptique et dépend de la synthèse de NO induite par l'augmentation de calcium post-synaptique. Ce messager rétrograde va activer la guanylate cyclase située dans la terminaison GABAergique pré-synaptique et entraîner, selon les auteurs, une augmentation de la probabilité de libération de GABA à la synapse. L'utilisation d'antagonistes des canaux HVA de type L bloquant la LTP, traduit la nécessité d'une entrée de calcium par ces canaux lors des bouffées de PA qui accompagnent les PCBS. Ainsi, aucune preuve de l'implication des canaux calciques de type T dans l'entrée de Ca nécessaire à l'induction de cette iLTP n'a été apportée. Il est à souligner qu'une activité tonique des neurones TC, qui potentiellement recrute les canaux HVA, ne

permet pas l'induction de la iLTP. Ceci ne prouve cependant pas la nécessité d'un flux de calcium par les canaux T car la rétropropagation des PA tonique dans les neurones TC semble limiter à la partie proximale du dendrite, contrairement aux PCBS qui eux envahissent la partie distale de l'arborisation dendritique (Errington et al., 2010). Ainsi, lorsque le neurone TC décharge des PA de manière tonique, l'entrée de calcium dans l'arborisation dendritique n'est pas suffisante pour induire la LTP. Á l'inverse, lors de PCBS, la dépolarisation associée au PCBS se propage jusqu'aux parties les plus distales des dendrites permettant également une entrée significative de calcium par les canaux HVA soit par une dépolarisation suffisante du compartiment dendritique lors du PCBS lui-même soit en facilitant la rétropropagation des bouffées de PA qui accompagne les PCBS. Les canaux T, serviraient seulement de « relais » de l'information calcique, *via* la genèse de PCBS. Cela suggère que cette iLTP ne pourrait se mettre en place que lors des activités du sommeil, quand les neurones TC déchargent en bouffée de PA lors des PCBS, et montre aussi une implication indirecte des canaux T, dans l'élaboration de ces PCBS.

Cette implication indirecte est également suggérée par un résultat à priori surprenant. En effet, les auteurs montrent que lors d'un protocole d'induction générant des PCBS, l'amplitude de la iLTP est diminuée lorsqu'on hyperpolarise le neurone. Hors, l'hyperpolarisation d'un neurone TC, permet d'augmenter la fraction des canaux T qui vont sortir de l'inactivation (voir chapitre II) et ainsi générer un PCBS plus fort et une plus grande entrée de calcium dans l'arborisation dendritique. C'est en effet ce qui est observé en imagerie calcique. Lorsqu'un PCBS est généré à partir d'un potentiel de membrane de -76 mV, alors l'entrée de calcium est plus massive que lorsqu'il est généré à partir d'un potentiel de membrane de -62 mV (Sieber et al., 2013). Le fait que la iLTP induite avec un protocole à -76 mV soit plus faible que celle induite avec un protocole à -62 mV, confirmerait que la quantité de calcium qui entre par les canaux T n'a pas d'influence sur l'établissement de la plasticité.

Ainsi, les activités du sommeil à ondes lentes induiraient à la fois une iLTP et une iLTD au niveau des neurones TC somatosensorielle, ce qui pourrait paraître paradoxal. Cependant, autant la source d'inhibition des neurones TC du complexe VB est localisée en un noyau intrathalamique bien particulier, le NRT, autant en ce qui concerne les neurones TC du Pom, les sources d'inhibition sont multiples. La mesure des CPSIs des neurones du Pom peut provenir d'une stimulation des afférences du NRT, mais également de sources d'inhibition extraréticulaire, comme la zona incerta et le noyau prétectal antérieur, affichant des propriétés anatomiques et fonctionnelles différentes (Wanaverbecq et al., 2008). Outre le fait que la

iLTP ne concerne peut-être pas les mêmes synapses que celles exprimant la iLTD, les protocoles d'inductions utilisés diffèrent dans leur constitution. En effet, l'induction de la iLTP résulte d'un protocole long de 10 minutes à très basse fréquence (0.1 Hz), l'amplitude de la iLTP diminuant à hauteur où la fréquence du protocole augmente et disparaissant au-delà de 1 Hz (Sieber et al., 2013). Notre iLTD est induite avec une succession de dépolarisation à une fréquence de 1.6 Hz. Ainsi la iLTP des neurones TC se mettrait en place dans les stades précoces du sommeil de type NREM, lorsque les PCBS apparaissent à très basse fréquence lors des transitions entre les états « bas » et « haut » (« DOWN » et « UP ») caractéristique des oscillations lentes du sommeil (voir chapitre II.3.2.). La iLTD, elle se développerait aux synapses NRT → TC lors des phases plus profondes du sommeil quand les oscillations lentes et les oscillations delta, plus rapides, se combinent (Crunelli et al., 2006). Le sens de la plasticité dépendrait donc précisément de la structure des épisodes de sommeil dans une aire thalamique donnée.

Enfin, dans le cas de la iLTP, seule la dépolarisation répétée lors des PCBS, du neurone TC suffit à induire le mécanisme de plasticité, il n'est pas nécessaire d'y ajouter l'activation conjointe de l'élément pré-synaptique. Ceci suggère que cette LTP pourrait se mettre en place dans tous les neurones TC lors des oscillations ultra-lent du sommeil et ainsi potentialiser toutes les synapses inhibitrices. À l'inverse, la iLTD que nous observons nécessite à la fois une activation des éléments pré-synaptiques (NRT et CT) associés à une entrée de calcium post-synaptique. Cette concomitance d'activité confère à cette plasticité un caractère plus restrictif, sa mise en place nécessitant la mise en jeu de plusieurs acteurs en même temps. On peut par conséquent imaginer que les variations locales dans la structure ou l'intensité des activités rythmiques de la boucle thalamocorticale lors du sommeil profond, pouvant résulter de l'activité de l'individu pendant l'éveil (Huber et al., 2004), pourrait fortement influencer la mise en place de cette iLTD sélective.

Rôle physiologique de la iLTD : Cette iLTD induite par des activités synaptiques mimant les oscillations delta du sommeil, est cohérente avec l'hypothèse de la consolidation active de la mémoire au cours du sommeil (Born and Wilhelm, 2012), qui propose qu'au cours du sommeil, des rythmes spécifiques, comme les fuseaux de sommeil du réseau thalamocortical, ou des ripples de l'hippocampe, renforcent les traces mnésiques en réactivant de manière sélective certains circuits neuronaux. En effet, dans notre mécanisme, l'entrée de calcium par les canaux calciques de type T doit se faire conjointement à l'activation de la synapse GABAergique, attribuant à cette plasticité un côté spécifique, ne pouvant se mettre

en place qu'au niveau des synapses activées. Contrairement à une plasticité homéostatique, qui concernerait l'ensemble des synapses inhibitrices du complexe VB. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure que le GABA ambiant ne puisse suffire à activer les synapses *in vivo*. S'il s'avérait que dans l'animal entier ce GABA circulant soit suffisant à l'activation des récepteurs GABA_A, cette LTD ne serait plus spécifique aux synapses activées, mais participerait à une homéostasie globale du réseau NRT → TC au cours du sommeil. Il en est de même en ce qui concerne le glutamate ambiant, qui pourrait activer de manière constitutive les récepteurs mGlu-I au cours du sommeil, chez l'animal entier. Ainsi, cette LTD se mettant en place au cours du sommeil, aurait comme but de diminuer le poids synaptique global du NRT sur les neurones TC et permettrait de ne conserver que les modifications synaptiques significatives de l'éveil, celles augmentant l'efficacité du transfert des informations en fonction de l'environnement. Néanmoins, l'hypothèse d'un rôle homéostatique de cette plasticité n'est pas l'hypothèse la plus probable par rapport à un rôle plus sélectif. Contrairement à la iLTP mise en évidence à la même synapse (Sieber et al., 2013), qui elle semblerait pouvoir se mettre en place dans un contexte plus généralisé, lors des oscillations lentes du sommeil.

Une des fonctions supposées de cette synapse NRT → TC pendant l'éveil, serait donc de participer au transfert de l'information sensorielle par son rôle d'activateur d'attention proposée par **Francis CRICK** en 1984 (Crick, 1984). Le NRT permettrait une mise en alerte du système thalamique lorsqu'une information sensorielle va être transmise. L'étude chez le singe de la transmission de l'information sensorielle a montré que lorsque le singe passe d'une modalité sensorielle à une autre, comme d'un stimulus auditif à visuel par exemple, alors l'amplitude de la réponse individuelle des neurones réticulaires augmente (McAlonan et al., 2006). Cette augmentation induirait une décharge en bouffée de PA dans les neurones TC, permettant d'activer l'aire corticale correspondante à la modalité sensorielle stimulée. De plus, les synapses NRT → TC font autant l'objet d'une boucle fermée qu'ouverte, ce qui permet, par l'existence d'une inhibition latérale, de diminuer l'activité des neurones TC adjacents aux neurones TC recevant le signal. La synapse inhibitrice participe donc aussi à la discrimination du signal, en plus de son rôle d'activation sélective, et favorise donc la discrimination spatiale des afférences sensorielles. Une LTD à la synapse NRT → TC peut donc jouer un rôle important dans le transfert de l'information sensorielle.

Au sein du réseau thalamocortical, la synapse inhibitrice NRT → TC participe à la genèse des rythmes enregistrés au cours du sommeil (Bal and McCormick, 1993; von Krosigk et al., 1993). Il n'existe pas de lieu précis pour la genèse de l'ensemble des rythmes du sommeil,

mais c'est bien la communication thalamo-corticothalamique qui permet l'induction et la propagation des différentes oscillations enregistrées pendant les phases de sommeil. Les mécanismes de transition entre les différents stades du sommeil restent néanmoins mal connus, notre iLTD prenant place au sein de ce réseau et mettant en jeu à la fois les afférences inhibitrices intrathalamique et les afférences CT glutamatergique, pourrait être un élément clé dans les mécanismes de passages d'un stade de sommeil à un autre. En effet, la iLTD ne se mettant en place que pendant les stades les plus profonds du sommeil (oscillation delta pendant les stades 3 et 4), l'état des neurones TC sont les plus hyperpolarisés, cette dépression des CPSI, pourrait permettre d'amorcer une repolarisation de la membrane vers des potentiels plus dépolarisés, afin de se rapprocher des stades de sommeil plus proche de l'éveil (stade 2 puis 1). Cette iLTD rentrerait dans le cadre d'un processus permettant aux neurones TC de se « réveiller », dans un contexte où le tonus neuromodulateur est à son plus bas niveau, le seul levier pour amener les neurones à s'exciter serait de couper l'inhibition.

Bibliographie

- Abramian, A.M., Comenencia-Ortiz, E., Vithlani, M., Tretter, E.V., Sieghart, W., Davies, P.A., Moss, S.J., 2010. Protein Kinase C Phosphorylation Regulates Membrane Insertion of GABAA Receptor Subtypes That Mediate Tonic Inhibition. *J. Biol. Chem.* 285, 41795–41805. doi:10.1074/jbc.M110.149229
- Adermark, L., Lovinger, D.M., 2009. Frequency-Dependent Inversion of Net Striatal Output by Endocannabinoid-Dependent Plasticity at Different Synaptic Inputs. *J. Neurosci.* 29, 1375–1380. doi:10.1523/JNEUROSCI.3842-08.2009
- Aizenman, C.D., Manis, P.B., Linden, D.J., 1998. Polarity of Long-Term Synaptic Gain Change Is Related to Postsynaptic Spike Firing at a Cerebellar Inhibitory Synapse. *Neuron* 21, 827–835. doi:10.1016/S0896-6273(00)80598-X
- Alagarsamy, S., Saugstad, J., Warren, L., Mansuy, I.M., Gereau IV, R.W., Conn, P.J., 2005. NMDA-induced potentiation of mGluR5 is mediated by activation of protein phosphatase 2B/calcineurin. *Neuropharmacology*, 5th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors 5th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors 49, Supplement, 135–145. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.05.005
- Allen, Y.S., Adrian, T.E., Allen, J.M., Tatemoto, K., Crow, T.J., Bloom, S.R., Polak, J.M., 1983. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science* 221, 877–879.
- Andersen, P., Andersson, S.A., Junge, K., Sveen, O., 1968. Patterns of spontaneous barbiturate spindle activity within the thalamus. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 24, 90.
- Andersen, P., Eccles, J.C., Sears, T.A., 1964. The ventro-basal complex of the thalamus: types of cells, their responses and their functional organization. *J. Physiol.* 174, 370–399.
- Anderson, D., Engbers, J.D.T., Heath, N.C., Bartoletti, T.M., Mehaffey, W.H., Zamponi, G.W., Turner, R.W., 2013. The Cav3–Kv4 Complex Acts as a Calcium Sensor to Maintain Inhibitory Charge Transfer during Extracellular Calcium Fluctuations. *J. Neurosci.* 33, 7811–7824. doi:10.1523/JNEUROSCI.5384-12.2013
- Anderson, D., Mehaffey, W.H., Iftinca, M., Rehak, R., Engbers, J.D.T., Hameed, S., Zamponi, G.W., Turner, R.W., 2010. Regulation of neuronal activity by Cav3-Kv4 channel signaling complexes. *Nat. Neurosci.* 13, 333–337. doi:10.1038/nn.2493
- Arnold, P.B., Li, C.X., Waters, R.S., 2001. Thalamocortical arbors extend beyond single cortical barrels: an in vivo intracellular tracing study in rat. *Exp. Brain Res.* 136, 152–168. doi:10.1007/s002210000570
- Ascher, P., Nowak, L., 1988. The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J. Physiol.* 399, 247–266.
- Astori, S., Lüthi, A., 2013. Synaptic Plasticity at Intrathalamic Connections via CaV3.3 T-type Ca²⁺ Channels and GluN2B-Containing NMDA Receptors. *J. Neurosci.* 33, 624–630. doi:10.1523/JNEUROSCI.3185-12.2013
- Astori, S., Wimmer, R.D., Prosser, H.M., Corti, C., Corsi, M., Liaudet, N., Volterra, A., Franken, P., Adelman, J.P., Lüthi, A., 2011. The CaV3.3 calcium channel is the major sleep spindle pacemaker in thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 13823–13828. doi:10.1073/pnas.1105115108
- Avanzini, G., Curtis, M. de, Panzica, F., Spreafico, R., 1989. Intrinsic properties of nucleus reticularis thalami neurones of the rat studied in vitro. *J. Physiol.* 416, 111–122.
- Azad, S.C., Monory, K., Marsicano, G., Cravatt, B.F., Lutz, B., Zieglgänsberger, W., Rammes, G., 2004. Circuitry for Associative Plasticity in the Amygdala Involves

- Endocannabinoid Signaling. *J. Neurosci.* 24, 9953–9961.
doi:10.1523/JNEUROSCI.2134-04.2004
- Bal, T., McCormick, D.A., 1993. Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J. Physiol.* 468, 669–691.
- Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., Sejnowski, T.J., 2002. Model of Thalamocortical Slow-Wave Sleep Oscillations and Transitions to Activated States. *J. Neurosci.* 22, 8691–8704.
- Belelli, D., Peden, D.R., Rosahl, T.W., Wafford, K.A., Lambert, J.J., 2005. Extrasynaptic GABAA Receptors of Thalamocortical Neurons: A Molecular Target for Hypnotics. *J. Neurosci.* 25, 11513–11520. doi:10.1523/JNEUROSCI.2679-05.2005
- Belford, G.R., Killackey, H.P., 1979. Vibrissae representation in subcortical trigeminal centers of the neonatal rat. *J. Comp. Neurol.* 183, 305–321.
doi:10.1002/cne.901830207
- Bender, V.A., Bender, K.J., Brasier, D.J., Feldman, D.E., 2006. Two Coincidence Detectors for Spike Timing-Dependent Plasticity in Somatosensory Cortex. *J. Neurosci.* 26, 4166–4177. doi:10.1523/JNEUROSCI.0176-06.2006
- Benington, J.H., Frank, M.G., 2003. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.* 69, 71–101. doi:10.1016/S0301-0082(03)00018-2
- Bessaïh, T., Leresche, N., Lambert, R.C., 2008. T current potentiation increases the occurrence and temporal fidelity of synaptically evoked burst firing in sensory thalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 11376–11381.
doi:10.1073/pnas.0801484105
- Bienenstock, E.L., Cooper, L.N., Munro, P.W., 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.* 2, 32–48.
- Birtoli, B., Ulrich, D., 2004. Firing Mode-Dependent Synaptic Plasticity in Rat Neocortical Pyramidal Neurons. *J. Neurosci.* 24, 4935–4940. doi:10.1523/JNEUROSCI.0795-04.2004
- Bliss, T.V.P., 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.
- Bollmann, J.H., Sakmann, B., 2005. Control of synaptic strength and timing by the release-site Ca²⁺ signal. *Nat. Neurosci.* 8, 426–434. doi:10.1038/nn1417
- Born, J., Gais, S., 2000. Rem Sleep Deprivation: The Wrong Paradigm Leading to Wrong Conclusions. *Behav. Brain Sci.* 23, 912–913.
- Born, J., Wilhelm, I., 2012. System consolidation of memory during sleep. *Psychol. Res.* 76, 192–203. doi:10.1007/s00426-011-0335-6
- Bosman, L.W.J., Houweling, A.R., Owens, C.B., Tanke, N., Shevchouk, O.T., Rahmati, N., Teunissen, W.H.T., Ju, C., Gong, W., Koekkoek, S.K.E., De Zeeuw, C.I., 2011. Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Front. Integr. Neurosci.* 5, 53. doi:10.3389/fnint.2011.00053
- Bourassa, J., Desche[^]nes, M., 1995. Corticothalamic projections from the primary visual cortex in rats: a single fiber study using biocytin as an anterograde tracer. *Neuroscience* 66, 253–263. doi:10.1016/0306-4522(95)00009-8
- Brandon, N.J., Delmas, P., Hill, J., Smart, T.G., Moss, S.J., 2001. Constitutive tyrosine phosphorylation of the GABAA receptor γ 2 subunit in rat brain. *Neuropharmacology* 41, 745–752. doi:10.1016/S0028-3908(01)00121-6
- Brandon, N.J., Delmas, P., Kittler, J.T., McDonald, B.J., Sieghart, W., Brown, D.A., Smart, T.G., Moss, S.J., 2000. GABAA Receptor Phosphorylation and Functional

- Modulation in Cortical Neurons by a Protein Kinase C-dependent Pathway. *J. Biol. Chem.* 275, 38856–38862. doi:10.1074/jbc.M004910200
- Brandon, N.J., Jovanovic, J.N., Moss, S.J., 2002a. Multiple roles of protein kinases in the modulation of γ -aminobutyric acidA receptor function and cell surface expression. *Pharmacol. Ther.* 94, 113–122. doi:10.1016/S0163-7258(02)00175-4
- Brandon, N.J., Jovanovic, J.N., Smart, T.G., Moss, S.J., 2002b. Receptor for Activated C Kinase-1 Facilitates Protein Kinase C-Dependent Phosphorylation and Functional Modulation of GABAA Receptors with the Activation of G-Protein-Coupled Receptors. *J. Neurosci.* 22, 6353–6361.
- Brock, C., Boudier, L., Maurel, D., Blahos, J., Pin, J.-P., 2005. Assembly-dependent Surface Targeting of the Heterodimeric GABAB Receptor Is Controlled by COPI but Not 14-3-3. *Mol. Biol. Cell* 16, 5572–5578. doi:10.1091/mbc.E05-05-0400
- Browne, S.H., Kang, J., Akk, G., Chiang, L.W., Schulman, H., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 2001. Kinetic and Pharmacological Properties of GABAAReceptors in Single Thalamic Neurons and GABAA Subunit Expression. *J. Neurophysiol.* 86, 2312–2322.
- Bruno, R.M., Sakmann, B., 2006. Cortex Is Driven by Weak but Synchronously Active Thalamocortical Synapses. *Science* 312, 1622–1627. doi:10.1126/science.1124593
- Budde, T., Munsch, T., Pape, H.-C., 1998. Distribution of L-type calcium channels in rat thalamic neurones. *Eur. J. Neurosci.* 10, 586–597. doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00067.x
- Budde, T., Sieg, F., Braunewell, K.-H., Gundelfinger, E.D., Pape, H.-C., 2000. Ca²⁺-Induced Ca²⁺ Release Supports the Relay Mode of Activity in Thalamocortical Cells. *Neuron* 26, 483–492. doi:10.1016/S0896-6273(00)81180-0
- Burgess, D.E., Crawford, O., Delisle, B.P., Satin, J., 2002. Mechanism of Inactivation Gating of Human T-Type (Low-Voltage Activated) Calcium Channels. *Biophys. J.* 82, 1894–1906. doi:10.1016/S0006-3495(02)75539-2
- Burgunder, J.-M., Young, W.S., 1990. Cortical neurons expressing the cholecystokinin gene in the rat: Distribution in the adult brain, ontogeny, and some of their projections. *J. Comp. Neurol.* 300, 26–46. doi:10.1002/cne.903000104
- Caillard, O., Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.-L., 1999. Mechanisms of Induction and Expression of Long-Term Depression at GABAergic Synapses in the Neonatal Rat Hippocampus. *J. Neurosci.* 19, 7568–7577.
- Caillard, O., Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.-L., 2000. Activation of Presynaptic and Postsynaptic Ryanodine-Sensitive Calcium Stores Is Required for the Induction of Long-Term Depression at GABAergic Synapses in the Neonatal Rat Hippocampus Amphetamine. *J. Neurosci.* 20, RC94–RC94.
- Carbone, E., Lux, H.D., 1987. Kinetics and selectivity of a low-voltage-activated calcium current in chick and rat sensory neurones. *J. Physiol.* 386, 547–570.
- Caroni, P., Donato, F., Muller, D., 2012. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 478–490. doi:10.1038/nrn3258
- Castillo, P.E., Chiu, C.Q., Carroll, R.C., 2011. Long-term plasticity at inhibitory synapses. *Curr. Opin. Neurobiol., Synaptic function and regulation* 21, 328–338. doi:10.1016/j.conb.2011.01.006
- Castillo, P.E., Weisskopf, M.G., Nicoll, R.A., 1994. The role of Ca²⁺ channels in hippocampal mossy fiber synaptic transmission and long-term potentiation. *Neuron* 12, 261–269. doi:10.1016/0896-6273(94)90269-0
- Castro-Alamancos, M.A., 2002a. Properties of Primary Sensory (Lemniscal) Synapses in the Ventrobasal Thalamus and the Relay of High-Frequency Sensory Inputs. *J. Neurophysiol.* 87, 946–953.

- Castro-Alamancos, M.A., 2002b. Different temporal processing of sensory inputs in the rat thalamus during quiescent and information processing states in vivo. *J. Physiol.* 539, 567–578. doi:10.1113/jphysiol.2001.013283
- Castro-Alamancos, M.A., 2004. Dynamics of sensory thalamocortical synaptic networks during information processing states. *Prog. Neurobiol.* 74, 213–247. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.09.002
- Castro-Alamancos, M.A., Calcagnotto, M.E., 1999. Presynaptic Long-Term Potentiation in Corticothalamic Synapses. *J. Neurosci.* 19, 9090–9097.
- Castro-Alamancos, M.A., Connors, B.W., 1997. Thalamocortical synapses. *Prog. Neurobiol.* 51, 581–606.
- Catterall, W.A., 2000. STRUCTURE AND REGULATION OF VOLTAGE-GATED Ca²⁺ CHANNELS. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16, 521–555. doi:10.1146/annurev.cellbio.16.1.521
- Catterall, W.A., Perez-Reyes, E., Snutch, T.P., Striessnig, J., 2005. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Calcium Channels. *Pharmacol. Rev.* 57, 411–425. doi:10.1124/pr.57.4.5
- Cavazzini, M., Bliss, T., Emptage, N., 2005. Ca²⁺ and synaptic plasticity. *Cell Calcium, Frontiers in calcium signalling* 38, 355–367. doi:10.1016/j.ceca.2005.06.013
- Chad, J.E., Eckert, R., 1986. An enzymatic mechanism for calcium current inactivation in dialysed Helix neurones. *J. Physiol.* 378, 31–51.
- Chang, E.H., Kotak, V.C., Sanes, D.H., 2003. Long-Term Depression of Synaptic Inhibition Is Expressed Postsynaptically in the Developing Auditory System. *J. Neurophysiol.* 90, 1479–1488. doi:10.1152/jn.00386.2003
- Chausson, P., Leresche, N., Lambert, R.C., 2013. Dynamics of Intrinsic Dendritic Calcium Signaling during Tonic Firing of Thalamic Reticular Neurons. *PLoS ONE* 8, e72275. doi:10.1371/journal.pone.0072275
- Chauvette, S., Seigneur, J., Timofeev, I., 2012. Sleep Oscillations in the Thalamocortical System Induce Long-Term Neuronal Plasticity. *Neuron* 75, 1105–1113. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.034
- Chemin, J., Monteil, A., Perez-Reyes, E., Bourinet, E., Nargeot, J., Lory, P., 2002. Specific contribution of human T-type calcium channel isoforms ($\alpha 1G$, $\alpha 1H$ and $\alpha 1I$) to neuronal excitability. *J. Physiol.* 540, 3–14. doi:10.1113/jphysiol.2001.013269
- Chevaleyre, V., Castillo, P.E., 2003. Heterosynaptic LTD of Hippocampal GABAergic Synapses: A Novel Role of Endocannabinoids in Regulating Excitability. *Neuron* 38, 461–472. doi:10.1016/S0896-6273(03)00235-6
- Chevaleyre, V., Heifets, B.D., Kaeser, P.S., Südhof, T.C., Castillo, P.E., 2007. Endocannabinoid-Mediated Long-Term Plasticity Requires cAMP/PKA Signaling and RIM1 α . *Neuron* 54, 801–812. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.020
- Chiaia, N.L., Rhoades, R.W., Fish, S.E., Killackey, H.P., 1991. Thalamic processing of vibrissal information in the rat: II. Morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons. *J. Comp. Neurol.* 314, 217–236. doi:10.1002/cne.903140203
- Chiu, C.Q., Puente, N., Grandes, P., Castillo, P.E., 2010. Dopaminergic Modulation of Endocannabinoid-Mediated Plasticity at GABAergic Synapses in the Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 30, 7236–7248. doi:10.1523/JNEUROSCI.0736-10.2010
- Choe, W., Messinger, R.B., Leach, E., Eckle, V.-S., Obradovic, A., Salajegheh, R., Jevtovic-Todorovic, V., Todorovic, S.M., 2011. TTA-P2 is a potent and selective blocker of T-type calcium channels in rat sensory neurons and a novel antinociceptive agent. *Mol. Pharmacol.* 80, 900–910. doi:10.1124/mol.111.073205

- Citri, A., Malenka, R.C., 2007. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 18–41. doi:10.1038/sj.npp.1301559
- Clapham, D.E., 2007. Calcium Signaling. *Cell* 131, 1047–1058. doi:10.1016/j.cell.2007.11.028
- Coemans, M., Weber, J.T., De Zeeuw, C.I., Hansel, C., 2004. Bidirectional Parallel Fiber Plasticity in the Cerebellum under Climbing Fiber Control. *Neuron* 44, 691–700. doi:10.1016/j.neuron.2004.10.031
- Collingridge, G.L., Kehl, S.J., McLennan, H., 1983. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 334, 33–46.
- Compte, A., Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., Wang, X.-J., 2003. Cellular and Network Mechanisms of Slow Oscillatory Activity (<1 Hz) and Wave Propagations in a Cortical Network Model. *J. Neurophysiol.* 89, 2707–2725. doi:10.1152/jn.00845.2002
- Constantinople, C.M., Bruno, R.M., 2013. Deep Cortical Layers Are Activated Directly by Thalamus. *Science* 340, 1591–1594. doi:10.1126/science.1236425
- Contreras, D., Dossi, R.C., Steriade, M., 1992. Bursting and tonic discharges in two classes of reticular thalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 68, 973–977.
- Contreras, D., Dossi, R.C., Steriade, M., 1993. Electrophysiological properties of cat reticular thalamic neurones in vivo. *J. Physiol.* 470, 273–294.
- Contreras, D., Steriade, M., 1995. Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J. Neurosci.* 15, 604–622.
- Cope, D.W., Hughes, S.W., Crunelli, V., 2005. GABAA Receptor-Mediated Tonic Inhibition in Thalamic Neurons. *J. Neurosci.* 25, 11553–11563. doi:10.1523/JNEUROSCI.3362-05.2005
- Cormier, R.J., Greenwood, A.C., Connor, J.A., 2001. Bidirectional Synaptic Plasticity Correlated With the Magnitude of Dendritic Calcium Transients Above a Threshold. *J. Neurophysiol.* 85, 399–406.
- Coulter, D.A., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1989. Calcium currents in rat thalamocortical relay neurones: kinetic properties of the transient, low-threshold current. *J. Physiol.* 414, 587–604.
- Cox, C.L., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1996. Heterogeneous axonal arborizations of rat thalamic reticular neurons in the ventrobasal nucleus. *J. Comp. Neurol.* 366, 416–430. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960311)366:3<416::AID-CNE4>3.0.CO;2-7
- Cox, C.L., Sherman, S.M., 1999. Glutamate Inhibits Thalamic Reticular Neurons. *J. Neurosci.* 19, 6694–6699.
- Crabtree, J.W., Collingridge, G.L., Isaac, J.T.R., 1998. A new intrathalamic pathway linking modality-related nuclei in the dorsal thalamus. *Nat. Neurosci.* 1, 389–394. doi:10.1038/1603
- Crabtree, J.W., Isaac, J.T.R., 2002. New Intrathalamic Pathways Allowing Modality-Related and Cross-Modality Switching in the Dorsal Thalamus. *J. Neurosci.* 22, 8754–8761.
- Crabtree, J.W., Lodge, D., Bashir, Z.I., Isaac, J.T.R., 2013. GABAA, NMDA and mGlu2 receptors tonically regulate inhibition and excitation in the thalamic reticular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 37, 850–859. doi:10.1111/ejn.12098
- Crandall, S.R., Govindaiah, G., Cox, C.L., 2010. Low-Threshold Ca²⁺ Current Amplifies Distal Dendritic Signaling in Thalamic Reticular Neurons. *J. Neurosci.* 30, 15419–15429. doi:10.1523/JNEUROSCI.3636-10.2010
- Cribbs, L.L., Lee, J.-H., Yang, J., Satin, J., Zhang, Y., Daud, A., Barclay, J., Williamson, M.P., Fox, M., Rees, M., Perez-Reyes, E., 1998. Cloning and Characterization of $\alpha 1H$

- From Human Heart, a Member of the T-Type Ca^{2+} Channel Gene Family. *Circ. Res.* 83, 103–109. doi:10.1161/01.RES.83.1.103
- Crick, F., 1984. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81, 4586–4590.
- Cruikshank, S.J., Landisman, C.E., Mancilla, J.G., Connors, B.W., 2005. Connexon connexions in the thalamocortical system, in: V.A. Casagrande, R.W.G., and S. M. Sherman (Ed.), *Progress in Brain Research, Cortical Function: A View from the Thalamus*. Elsevier, pp. 41–57.
- Cruikshank, S.J., Urabe, H., Nurmikko, A.V., Connors, B.W., 2010. Pathway-Specific Feedforward Circuits between Thalamus and Neocortex Revealed by Selective Optical Stimulation of Axons. *Neuron* 65, 230–245. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.025
- Crunelli, V., Cope, D.W., Hughes, S.W., 2006. Thalamic T-type Ca^{2+} channels and NREM sleep. *Cell Calcium, T-type calcium channels: from old physiology to novel functions* 40, 175–190. doi:10.1016/j.ceca.2006.04.022
- Crunelli, V., David, F., Leresche, N., Lambert, R.C., 2014. Role for T-type Ca^{2+} channels in sleep waves. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 466, 735–745. doi:10.1007/s00424-014-1477-3
- Crunelli, V., Kelly, J.S., Leresche, N., Pirchio, M., 1987a. On the excitatory post-synaptic potential evoked by stimulation of the optic tract in the rat lateral geniculate nucleus. *J. Physiol.* 384, 603–618.
- Crunelli, V., Kelly, J.S., Leresche, N., Pirchio, M., 1987b. The ventral and dorsal lateral geniculate nucleus of the rat: intracellular recordings in vitro. *J. Physiol.* 384, 587–601.
- Crunelli, V., Leresche, N., 1991. A role for GABAB receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells. *Trends Neurosci.* 14, 16–21. doi:10.1016/0166-2236(91)90178-W
- Crunelli, V., Tóth, T.I., Cope, D.W., Blethyn, K., Hughes, S.W., 2005. The “window” T-type calcium current in brain dynamics of different behavioural states. *J. Physiol.* 562, 121–129. doi:10.1113/jphysiol.2004.076273
- Cueni, L., Canepari, M., Adelman, J.P., Lüthi, A., 2009. Ca^{2+} signaling by T-type Ca^{2+} channels in neurons. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 457, 1161–1172. doi:10.1007/s00424-008-0582-6
- Cueni, L., Canepari, M., Luján, R., Emmenegger, Y., Watanabe, M., Bond, C.T., Franken, P., Adelman, J.P., Lüthi, A., 2008. T-type Ca^{2+} channels, SK2 channels and SERCAs gate sleep-related oscillations in thalamic dendrites. *Nat. Neurosci.* 11, 683–692. doi:10.1038/nn.2124
- Czarnecki, A., Birtoli, B., Ulrich, D., 2007. Cellular mechanisms of burst firing-mediated long-term depression in rat neocortical pyramidal cells. *J. Physiol.* 578, 471–479. doi:10.1113/jphysiol.2006.123588
- Dacher, M., Gouty, S., Dash, S., Cox, B.M., Nugent, F.S., 2013. A-Kinase Anchoring Protein–Calcineurin Signaling in Long-Term Depression of GABAergic Synapses. *J. Neurosci.* 33, 2650–2660. doi:10.1523/JNEUROSCI.2037-12.2013
- Dash, M.B., Douglas, C.L., Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Tononi, G., 2009. Long-Term Homeostasis of Extracellular Glutamate in the Rat Cerebral Cortex across Sleep and Waking States. *J. Neurosci.* 29, 620–629. doi:10.1523/JNEUROSCI.5486-08.2009
- David, F., Schmiedt, J.T., Taylor, H.L., Orban, G., Giovanni, G.D., Uebele, V.N., Renger, J.J., Lambert, R.C., Leresche, N., Crunelli, V., 2013. Essential Thalamic Contribution to Slow Waves of Natural Sleep. *J. Neurosci.* 33, 19599–19610. doi:10.1523/JNEUROSCI.3169-13.2013

- Deleuze, C., David, F., Béhuret, S., Sadoc, G., Shin, H.-S., Uebele, V.N., Renger, J.J., Lambert, R.C., Leresche, N., Bal, T., 2012. T-Type Calcium Channels Consolidate Tonic Action Potential Output of Thalamic Neurons to Neocortex. *J. Neurosci.* 32, 12228–12236. doi:10.1523/JNEUROSCI.1362-12.2012
- Deleuze, C., Huguenard, J.R., 2006. Distinct Electrical and Chemical Connectivity Maps in the Thalamic Reticular Nucleus: Potential Roles in Synchronization and Sensation. *J. Neurosci.* 26, 8633–8645. doi:10.1523/JNEUROSCI.2333-06.2006
- Deschênes, M., Hu, B., 1990. Electrophysiology and Pharmacology of the Corticothalamic Input to Lateral Thalamic Nuclei: an Intracellular Study in the Cat. *Eur. J. Neurosci.* 2, 140–152. doi:10.1111/j.1460-9568.1990.tb00406.x
- Deschenes, M., Paradis, M., Roy, J.P., Steriade, M., 1984. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges. *J. Neurophysiol.* 51, 1196–1219.
- Deschênes, M., Veinante, P., Zhang, Z.-W., 1998. The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res. Rev.* 28, 286–308. doi:10.1016/S0165-0173(98)00017-4
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M., 1998a. Mechanisms Underlying the Synchronizing Action of Corticothalamic Feedback Through Inhibition of Thalamic Relay Cells. *J. Neurophysiol.* 79, 999–1016.
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M., Sejnowski, T.J., Huguenard, J.R., 1996. In vivo, in vitro, and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons. *J. Neurosci.* 16, 169–185.
- Destexhe, A., Neubig, M., Ulrich, D., Huguenard, J., 1998b. Dendritic Low-Threshold Calcium Currents in Thalamic Relay Cells. *J. Neurosci.* 18, 3574–3588.
- Diekelmann, S., Born, J., 2010. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126. doi:10.1038/nrn2762
- Dietrich, D., Kirschstein, T., Kukley, M., Pereverzev, A., von der Brelie, C., Schneider, T., Beck, H., 2003. Functional Specialization of Presynaptic Cav2.3 Ca²⁺ Channels. *Neuron* 39, 483–496. doi:10.1016/S0896-6273(03)00430-6
- Dolphin, A.C., Wyatt, C.N., Richards, J., Beattie, R.E., Craig, P., Lee, J.-H., Cribbs, L.L., Volsen, S.G., Perez-Reyes, E., 1999. The effect of $\alpha 2\text{-}\delta$ and other accessory subunits on expression and properties of the calcium channel $\alpha 1\text{G}$. *J. Physiol.* 519, 35–45. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.00350.x
- Domich, L., Oakson, G., Steriade, M., 1986. Thalamic burst patterns in the naturally sleeping cat: a comparison between cortically projecting and reticularis neurones. *J. Physiol.* 379, 429–449.
- Douglas, R.J., Martin, K.A.C., 2004. NEURONAL CIRCUITS OF THE NEOCORTEX. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 419–451. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144152
- Dreyfus, F.M., Tscherter, A., Errington, A.C., Renger, J.J., Shin, H.-S., Uebele, V.N., Crunelli, V., Lambert, R.C., Leresche, N., 2010. Selective T-Type Calcium Channel Block in Thalamic Neurons Reveals Channel Redundancy and Physiological Impact of ITwindow. *J. Neurosci.* 30, 99–109. doi:10.1523/JNEUROSCI.4305-09.2010
- Duguid, I., Sjöström, P.J., 2006. Novel presynaptic mechanisms for coincidence detection in synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol., Signalling mechanisms* 16, 312–322. doi:10.1016/j.conb.2006.05.008
- Eccles, J.C., 1951. Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 3, 449–464. doi:10.1016/0013-4694(51)90033-8

- Emri, Antal, K., Crunelli, V., 1996a. Gamma-hydroxybutyric acid decreases thalamic sensory excitatory postsynaptic potentials by an action on presynaptic GABAB receptors. *Neurosci. Lett.* 216, 121–124. doi:10.1016/0304-3940(96)13016-0
- Emri, Turner, J.P., Crunelli, V., 1996b. Tonic activation of presynaptic GABAB receptors on thalamic sensory afferents. *Neuroscience* 72, 689–698. doi:10.1016/0306-4522(95)00590-0
- Engbers, J.D.T., Anderson, D., Asmara, H., Rehak, R., Mehaffey, W.H., Hameed, S., McKay, B.E., Kruskic, M., Zamponi, G.W., Turner, R.W., 2012. Intermediate conductance calcium-activated potassium channels modulate summation of parallel fiber input in cerebellar Purkinje cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 2601–2606. doi:10.1073/pnas.1115024109
- Errington, A.C., Hughes, S.W., Crunelli, V., 2012. Rhythmic dendritic Ca²⁺ oscillations in thalamocortical neurons during slow non-REM sleep-related activity in vitro. *J. Physiol.* 590, 3691–3700. doi:10.1113/jphysiol.2012.232132
- Errington, A.C., Renger, J.J., Uebele, V.N., Crunelli, V., 2010. State-Dependent Firing Determines Intrinsic Dendritic Ca²⁺ Signaling in Thalamocortical Neurons. *J. Neurosci.* 30, 14843–14853. doi:10.1523/JNEUROSCI.2968-10.2010
- Essrich, C., Lorez, M., Benson, J.A., Fritschy, J.-M., Lüscher, B., 1998. Postsynaptic clustering of major GABAA receptor subtypes requires the $\gamma 2$ subunit and gephyrin. *Nat. Neurosci.* 1, 563–571. doi:10.1038/2798
- Euston, D.R., Tatsuno, M., McNaughton, B.L., 2007. Fast-Forward Playback of Recent Memory Sequences in Prefrontal Cortex During Sleep. *Science* 318, 1147–1150. doi:10.1126/science.1148979
- Farrant, M., Nusser, Z., 2005. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAA receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 215–229. doi:10.1038/nrn1625
- Fedulova, S.A., Kostyuk, P.G., Veselovsky, N.S., 1985. Two types of calcium channels in the somatic membrane of new-born rat dorsal root ganglion neurones. *J. Physiol.* 359, 431–446.
- Ferraguti, F., Crepaldi, L., Nicoletti, F., 2008. Metabotropic Glutamate 1 Receptor: Current Concepts and Perspectives. *Pharmacol. Rev.* 60, 536–581. doi:10.1124/pr.108.000166
- Feuvre, Y.L., Fricker, D., Leresche, N., 1997. GABAA receptor-mediated IPSCs in rat thalamic sensory nuclei: patterns of discharge and tonic modulation by GABAB autoreceptors. *J. Physiol.* 502, 91–104.
- Fiumelli, H., Cancedda, L., Poo, M., 2005. Modulation of GABAergic Transmission by Activity via Postsynaptic Ca²⁺-Dependent Regulation of KCC2 Function. *Neuron* 48, 773–786. doi:10.1016/j.neuron.2005.10.025
- Frank, M.G., Benington, J.H., 2006. The Role of Sleep in Memory Consolidation and Brain Plasticity: Dream or Reality? *The Neuroscientist* 12, 477–488. doi:10.1177/1073858406293552
- Fuentealba, P., Steriade, M., 2005. The reticular nucleus revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Prog. Neurobiol.* 75, 125–141. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.01.002
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., Born, J., 2000. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.* 3, 1335–1339. doi:10.1038/81881
- Gentet, L.J., Ulrich, D., 2003. Strong, reliable and precise synaptic connections between thalamic relay cells and neurones of the nucleus reticularis in juvenile rats. *J. Physiol.* 546, 801–811. doi:10.1113/jphysiol.2002.032730
- Gentet, L.J., Ulrich, D., 2004. Electrophysiological characterization of synaptic connections between layer VI cortical cells and neurons of the nucleus reticularis thalami in juvenile rats. *Eur. J. Neurosci.* 19, 625–633. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03168.x

- Gil, Z., Connors, B.W., Amitai, Y., 1999. Efficacy of Thalamocortical and Intracortical Synaptic Connections: Quanta, Innervation, and Reliability. *Neuron* 23, 385–397. doi:10.1016/S0896-6273(00)80788-6
- Golshani, P., Liu, X.-B., Jones, E.G., 2001. Differences in quantal amplitude reflect GluR4-subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4172–4177. doi:10.1073/pnas.061013698
- Govindaiah, G., Cox, C.L., 2006. Metabotropic Glutamate Receptors Differentially Regulate GABAergic Inhibition in Thalamus. *J. Neurosci.* 26, 13443–13453. doi:10.1523/JNEUROSCI.3578-06.2006
- Gubellini, P., Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.-L., 2005. Endogenous Neurotrophins Are Required for the Induction of GABAergic Long-Term Potentiation in the Neonatal Rat Hippocampus. *J. Neurosci.* 25, 5796–5802. doi:10.1523/JNEUROSCI.0824-05.2005
- Guillery, R. w., Harting, J.K., 2003. Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century. *J. Comp. Neurol.* 463, 360–371. doi:10.1002/cne.10738
- Guillery, R.W., 1995. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J. Anat.* 187, 583–592.
- Guyon, A., Leresche, N., 1995. Modulation by different GABAB receptor types of voltage-activated calcium currents in rat thalamocortical neurones. *J. Physiol.* 485, 29–42.
- Haas, J.S., Nowotny, T., Abarbanel, H.D.I., 2006. Spike-Timing-Dependent Plasticity of Inhibitory Synapses in the Entorhinal Cortex. *J. Neurophysiol.* 96, 3305–3313. doi:10.1152/jn.00551.2006
- Haas, J.S., Zavala, B., Landisman, C.E., 2011. Activity-Dependent Long-Term Depression of Electrical Synapses. *Science* 334, 389–393. doi:10.1126/science.1207502
- Hagiwara, S., Byerly, L., 1981. Calcium Channel. *Annu. Rev. Neurosci.* 4, 69–125. doi:10.1146/annurev.ne.04.030181.000441
- Hagiwara, S., Ozawa, S., Sand, O., 1975. Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish. *J. Gen. Physiol.* 65, 617–644.
- Halassa, M.M., Siegle, J.H., Ritt, J.T., Ting, J.T., Feng, G., Moore, C.I., 2011. Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. *Nat. Neurosci.* 14, 1118–1120. doi:10.1038/nn.2880
- Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., Sigworth, F.J., 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflüg. Arch.* 391, 85–100. doi:10.1007/BF00656997
- Hansel, C., Artola, A., Singer, W., 1997. Relation Between Dendritic Ca²⁺ Levels and the Polarity of Synaptic Long-term Modifications in Rat Visual Cortex Neurons. *Eur. J. Neurosci.* 9, 2309–2322. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01648.x
- Heifets, B.D., Chevalleyre, V., Castillo, P.E., 2008. Interneuron activity controls endocannabinoid-mediated presynaptic plasticity through calcineurin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 10250–10255. doi:10.1073/pnas.0711880105
- Henneberger, C., Redman, S.J., Grantyn, R., 2007. Cortical Efferent Control of Subcortical Sensory Neurons by Synaptic Disinhibition. *Cereb. Cortex* 17, 2039–2049. doi:10.1093/cercor/bhl112
- Herd, M.B., Brown, A.R., Lambert, J.J., Belelli, D., 2013. Extrasynaptic GABAA Receptors Couple Presynaptic Activity to Postsynaptic Inhibition in the Somatosensory Thalamus. *J. Neurosci.* 33, 14850–14868. doi:10.1523/JNEUROSCI.1174-13.2013
- Higley, M.J., Sabatini, B.L., 2008. Calcium Signaling in Dendrites and Spines: Practical and Functional Considerations. *Neuron* 59, 902–913. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.020
- Hildebrand, M.E., Isope, P., Miyazaki, T., Nakaya, T., Garcia, E., Feltz, A., Schneider, T., Hescheler, J., Kano, M., Sakimura, K., Watanabe, M., Dieudonné, S., Snutch, T.P.,

2009. Functional Coupling between mGluR1 and Cav3.1 T-Type Calcium Channels Contributes to Parallel Fiber-Induced Fast Calcium Signaling within Purkinje Cell Dendritic Spines. *J. Neurosci.* 29, 9668–9682. doi:10.1523/JNEUROSCI.0362-09.2009
- Hirsch, J.C., Fourment, A., Marc, M.E., 1983. Sleep-related variations of membrane potential in the lateral geniculate body relay neurons of the cat. *Brain Res.* 259, 308–312. doi:10.1016/0006-8993(83)91264-7
- Holcman, D., Tsodyks, M., 2006. The Emergence of Up and Down States in Cortical Networks. *PLoS Comput Biol* 2, e23. doi:10.1371/journal.pcbi.0020023
- Holmgren, C.D., Zilberter, Y., 2001. Coincident Spiking Activity Induces Long-Term Changes in Inhibition of Neocortical Pyramidal Cells. *J. Neurosci.* 21, 8270–8277.
- Hoogland, P.V., Wouterlood, F.G., Welker, E., Van der Loos, H., 1991. Ultrastructure of giant and small thalamic terminals of cortical origin: a study of the projections from the barrel cortex in mice using Phaseolus vulgaris leuco-agglutinin (PHA-L). *Exp. Brain Res.* 87, 159–172.
- Houston, C.M., He, Q., Smart, T.G., 2009. CaMKII phosphorylation of the GABAA receptor: receptor subtype- and synapse-specific modulation. *J. Physiol.* 587, 2115–2125. doi:10.1113/jphysiol.2009.171603
- Hsu, C.-L., Yang, H.-W., Yen, C.-T., Min, M.-Y., 2010. Comparison of synaptic transmission and plasticity between sensory and cortical synapses on relay neurons in the ventrobasal nucleus of the rat thalamus. *J. Physiol.* 588, 4347–4363. doi:10.1113/jphysiol.2010.192864
- Hu, B., Steriade, M., Deschênes, M., 1989. The effects of brainstem peribrachial stimulation on neurons of the lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 31, 13–24.
- Hu, X.-T., Dong, Y., Zhang, X.-F., White, F.J., 2005. Dopamine D2 Receptor-Activated Ca²⁺ Signaling Modulates Voltage-Sensitive Sodium Currents in Rat Nucleus Accumbens Neurons. *J. Neurophysiol.* 93, 1406–1417. doi:10.1152/jn.00771.2004
- Huber, R., Felice Ghilardi, M., Massimini, M., Tononi, G., 2004. Local sleep and learning. *Nature* 430, 78–81. doi:10.1038/nature02663
- Hughes, S.W., Cope, D.W., Blethyn, K.L., Crunelli, V., 2002. Cellular Mechanisms of the Slow (<1 Hz) Oscillation in Thalamocortical Neurons In Vitro. *Neuron* 33, 947–958. doi:10.1016/S0896-6273(02)00623-2
- Hughes, S.W., Cope, D.W., Crunelli, V., 1998. Dynamic clamp study of I_h modulation of burst firing and δ oscillations in thalamocortical neurons in vitro. *Neuroscience* 87, 541–550. doi:10.1016/S0306-4522(98)00170-5
- Hughes, S.W., Cope, D.W., Tóth, T.I., Williams, S.R., Crunelli, V., 1999. All thalamocortical neurones possess a T-type Ca²⁺ “window” current that enables the expression of bistability-mediated activities. *J. Physiol.* 517, 805–815. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0805s.x
- Huguenard, J.R., 1996. Low-Threshold Calcium Currents in Central Nervous System Neurons. *Annu. Rev. Physiol.* 58, 329–348. doi:10.1146/annurev.ph.58.030196.001553
- Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1991. Slow inactivation of a TEA-sensitive K current in acutely isolated rat thalamic relay neurons. *J. Neurophysiol.* 66, 1316–1328.
- Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1992. A novel T-type current underlies prolonged Ca(2+)-dependent burst firing in GABAergic neurons of rat thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 12, 3804–3817.
- Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1994. Clonazepam suppresses GABAB-mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis. *J. Neurophysiol.* 71, 2576–2581.

- Hunt, C.A., Seroogy, K.B., Gall, C.M., Jones, E.G., 1987. Cholecystokinin innervation of rat thalamus, including fibers to ventroposterolateral nucleus from dorsal column nuclei. *Brain Res.* 426, 257–269. doi:10.1016/0006-8993(87)90880-8
- Iftinca, M.C., Zamponi, G.W., 2009. Regulation of neuronal T-type calcium channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 32–40. doi:10.1016/j.tips.2008.10.004
- Ingram, S.M., Krause, R.G., Baldino, F., Skeen, L.C., Lewis, M.E., 1989. Neuronal localization of cholecystokinin mRNA in the rat brain by using in situ hybridization histochemistry. *J. Comp. Neurol.* 287, 260–272. doi:10.1002/cne.902870209
- Isope, P., Hildebrand, M.E., Snutch, T.P., 2012. Contributions of T-Type Voltage-Gated Calcium Channels to Postsynaptic Calcium Signaling within Purkinje Neurons. *The Cerebellum* 11, 651–665. doi:10.1007/s12311-010-0195-4
- Jahnsen, H., 1986. Electrophysiological characteristics of neurones in the guinea-pig deep cerebellar nuclei in vitro. *J. Physiol.* 372, 129–147.
- Jahnsen, H., Llinás, R., 1984a. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J. Physiol.* 349, 205–226.
- Jahnsen, H., Llinás, R., 1984b. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J. Physiol.* 349, 227–247.
- Jan, L.Y., Jan, Y.N., 1992. Tracing the roots of ion channels. *Cell* 69, 715–718. doi:10.1016/0092-8674(92)90280-P
- Ji, D., Wilson, M.A., 2007. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.* 10, 100–107. doi:10.1038/nn1825
- Jia, F., Pignataro, L., Schofield, C.M., Yue, M., Harrison, N.L., Goldstein, P.A., 2005. An Extrasynaptic GABAA Receptor Mediates Tonic Inhibition in Thalamic VB Neurons. *J. Neurophysiol.* 94, 4491–4501. doi:10.1152/jn.00421.2005
- Jiang, B., Huang, S., de Pasquale, R., Millman, D., Song, L., Lee, H.-K., Tsumoto, T., Kirkwood, A., 2010. The Maturation of GABAergic Transmission in Visual Cortex Requires Endocannabinoid-Mediated LTD of Inhibitory Inputs during a Critical Period. *Neuron* 66, 248–259. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.021
- Joksovic, P.M., Bayliss, D.A., Todorovic, S.M., 2005. Different kinetic properties of two T-type Ca^{2+} currents of rat reticular thalamic neurones and their modulation by enflurane. *J. Physiol.* 566, 125–142. doi:10.1113/jphysiol.2005.086579
- Jones, E.G., 2002. Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1659–1673. doi:10.1098/rstb.2002.1168
- Jones, E.G., 2007. *Thalamus* 2nd Edition | Neuroscience | Cambridge University Press [WWW Document]. URL <http://www.cambridge.org/us/academic/subjects/life-sciences/neuroscience/thalamus-2nd-edition> (accessed 7.24.14).
- Kamikubo, Y., Tabata, T., Kakizawa, S., Kawakami, D., Watanabe, M., Ogura, A., Iino, M., Kano, M., 2007. Postsynaptic GABAB receptor signalling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol.* 585, 549–563. doi:10.1113/jphysiol.2007.141010
- Kampa, B.M., Letzkus, J.J., Stuart, G.J., 2006. Requirement of dendritic calcium spikes for induction of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *J. Physiol.* 574, 283–290. doi:10.1113/jphysiol.2006.111062
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., 1982. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 218, 433–443.
- Kaneko, T., Tashiro, K., Sugimoto, T., Konishi, A., Mizuno, N., 1985. Identification of thalamic neurons with vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in the rat. *Brain Res.* 347, 390–393. doi:10.1016/0006-8993(85)90206-9
- Kano, M., Rexhausen, U., Dreessen, J., Konnerth, A., 1992. Synaptic excitation produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. *Nature* 356, 601–604. doi:10.1038/356601a0

- Kayama, Y., Negi, T., Sugitani, M., Iwama, K., 1982. Effects of locus coeruleus stimulation on neuronal activities of dorsal lateral geniculate nucleus and perigeniculate reticular nucleus of the rat. *Neuroscience* 7, 655–666.
- Kemp, N., Bashir, Z.I., 2001. Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 65, 339–365. doi:10.1016/S0301-0082(01)00013-2
- Kim, U., Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., 1997. Functional Dynamics of GABAergic Inhibition in the Thalamus. *Science, New Series* 278, 130–134.
- Kittler, J.T., Moss, S.J., 2003. Modulation of GABAA receptor activity by phosphorylation and receptor trafficking: implications for the efficacy of synaptic inhibition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 341–347. doi:10.1016/S0959-4388(03)00064-3
- Kleinfeld, D., Deschênes, M., 2011. Neuronal Basis for Object Location in the Vibrissa Scanning Sensorimotor System. *Neuron* 72, 455–468. doi:10.1016/j.neuron.2011.10.009
- Klöckner, U., Lee, J.-H., Cribbs, L.L., Daud, A., Hescheler, J., Pereverzev, A., Perez-Reyes, E., Schneider, T., 1999. Comparison of the Ca²⁺ currents induced by expression of three cloned α 1 subunits, α 1G, α 1H and α 1I, of low-voltage-activated T-type Ca²⁺ channels. *Eur. J. Neurosci.* 11, 4171–4178. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00849.x
- Komatsu, Y., 1996. GABAB Receptors, Monoamine Receptors, and Postsynaptic Inositol Trisphosphate-Induced Ca²⁺ Release Are Involved in the Induction of Long-Term Potentiation at Visual Cortical Inhibitory Synapses. *J. Neurosci.* 16, 6342–6352.
- Korn, H., Oda, Y., Faber, D.S., 1992. Long-term potentiation of inhibitory circuits and synapses in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 440–443.
- Kotak, V.C., DiMattina, C., Sanes, D.H., 2001. GABAB and Trk Receptor Signaling Mediates Long-Lasting Inhibitory Synaptic Depression. *J. Neurophysiol.* 86, 536–540.
- Kozlov, A.S., McKenna, F., Lee, J.-H., Cribbs, L.L., Perez-Reyes, E., Feltz, A., Lambert, R.C., 1999. Distinct kinetics of cloned T-type Ca²⁺ channels lead to differential Ca²⁺ entry and frequency-dependence during mock action potentials. *Eur. J. Neurosci.* 11, 4149–4158. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00841.x
- Kulik, Á., Nakadate, K., Nyíri, G., Notomi, T., Malitschek, B., Bettler, B., Shigemoto, R., 2002. Distinct localization of GABAB receptors relative to synaptic sites in the rat cerebellum and ventrobasal thalamus. *Eur. J. Neurosci.* 15, 291–307. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01855.x
- Kullmann, D.M., Moreau, A.W., Bakiri, Y., Nicholson, E., 2012. Plasticity of Inhibition. *Neuron* 75, 951–962. doi:10.1016/j.neuron.2012.07.030
- Kurotani, T., Yamada, K., Yoshimura, Y., Crair, M.C., Komatsu, Y., 2008. State-Dependent Bidirectional Modification of Somatic Inhibition in Neocortical Pyramidal Cells. *Neuron* 57, 905–916. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.030
- Kyriazi, H.T., Simons, D.J., 1993. Thalamocortical response transformations in simulated whisker barrels. *J. Neurosci.* 13, 1601–1615.
- Lachamp, P.M., Liu, Y., Liu, S.J., 2009. Glutamatergic Modulation of Cerebellar Interneuron Activity Is Mediated by an Enhancement of GABA Release and Requires Protein Kinase A/RIM1 α Signaling. *J. Neurosci.* 29, 381–392. doi:10.1523/JNEUROSCI.2354-08.2009
- Lam, Y.-W., Nelson, C.S., Sherman, S.M., 2006. Mapping of the Functional Interconnections Between Thalamic Reticular Neurons Using Photostimulation. *J. Neurophysiol.* 96, 2593–2600. doi:10.1152/jn.00555.2006
- Lam, Y.-W., Sherman, S.M., 2005. Mapping by Laser Photostimulation of Connections Between the Thalamic Reticular and Ventral Posterior Lateral Nuclei in the Rat. *J. Neurophysiol.* 94, 2472–2483. doi:10.1152/jn.00206.2005

- Lambert, R.C., Maulet, Y., Mouton, J., Beattie, R., Volsen, S., Waard, M.D., Feltz, A., 1997. T-Type Ca^{2+} Current Properties Are Not Modified by Ca^{2+} Channel β Subunit Depletion in Nodosus Ganglion Neurons. *J. Neurosci.* 17, 6621–6628.
- Land, P.W., Buffer, S.A., Yaskosky, J.D., 1995. Barreloids in adult rat thalamus: Three-dimensional architecture and relationship to somatosensory cortical barrels. *J. Comp. Neurol.* 355, 573–588. doi:10.1002/cne.903550407
- Landisman, C.E., Connors, B.W., 2005. Long-Term Modulation of Electrical Synapses in the Mammalian Thalamus. *Science, New Series* 310, 1809–1813.
- Landisman, C.E., Connors, B.W., 2007. VPM and PoM Nuclei of the Rat Somatosensory Thalamus: Intrinsic Neuronal Properties and Corticothalamic Feedback. *Cereb. Cortex* 17, 2853–2865. doi:10.1093/cercor/bhm025
- Landisman, C.E., Long, M.A., Beierlein, M., Deans, M.R., Paul, D.L., Connors, B.W., 2002. Electrical Synapses in the Thalamic Reticular Nucleus. *J. Neurosci.* 22, 1002–1009.
- Laurie, D.J., Wisden, W., Seeburg, P.H., 1992. The distribution of thirteen GABAA receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development. *J. Neurosci.* 12, 4151–4172.
- Lee, J., Kim, D., Shin, H.-S., 2004. Lack of delta waves and sleep disturbances during non-rapid eye movement sleep in mice lacking $\alpha 1\text{G}$ -subunit of T-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 18195–18199. doi:10.1073/pnas.0408089101
- Lee, J., Song, K., Lee, K., Hong, J., Lee, H., Chae, S., Cheong, E., Shin, H.-S., 2013. Sleep spindles are generated in the absence of T-type calcium channel-mediated low-threshold burst firing of thalamocortical neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 20266–20271. doi:10.1073/pnas.1320572110
- Lee, J.-H., Daud, A.N., Cribbs, L.L., Lacerda, A.E., Pereverzev, A., Klöckner, U., Schneider, T., Perez-Reyes, E., 1999a. Cloning and Expression of a Novel Member of the Low Voltage-Activated T-Type Calcium Channel Family. *J. Neurosci.* 19, 1912–1921.
- Lee, J.-H., Gomora, J.C., Cribbs, L.L., Perez-Reyes, E., 1999b. Nickel Block of Three Cloned T-Type Calcium Channels: Low Concentrations Selectively Block $\alpha 1\text{H}$. *Biophys. J.* 77, 3034–3042. doi:10.1016/S0006-3495(99)77134-1
- Lee, K.H., Broberger, C., Kim, U., McCormick, D.A., 2004. Histamine modulates thalamocortical activity by activating a chloride conductance in ferret perigeniculate neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 6716–6721. doi:10.1073/pnas.0400817101
- Lei, S., Pelkey, K.A., Topolnik, L., Congar, P., Lacaille, J.-C., McBain, C.J., 2003. Depolarization-Induced Long-Term Depression at Hippocampal Mossy Fiber-CA3 Pyramidal Neuron Synapses. *J. Neurosci.* 23, 9786–9795.
- Leresche, N., Asproдини, E., Emri, Z., Cope, D.W., Crunelli, V., 2000. Somatostatin inhibits GABAergic transmission in the sensory thalamus via presynaptic receptors. *Neuroscience* 98, 513–522. doi:10.1016/S0306-4522(00)00107-X
- Leresche, N., Hering, J., Lambert, R.C., 2004. Paradoxical Potentiation of Neuronal T-Type Ca^{2+} Current by ATP at Resting Membrane Potential. *J. Neurosci.* 24, 5592–5602. doi:10.1523/JNEUROSCI.1038-04.2004
- Leresche, N., Lightowler, S., Soltesz, I., Jassik-Gerschenfeld, D., Crunelli, V., 1991. Low-frequency oscillatory activities intrinsic to rat and cat thalamocortical cells. *J. Physiol.* 441, 155–174.
- Liao, C.-C., Chen, R.-F., Lai, W.-S., Lin, R.C.S., Yen, C.-T., 2010. Distribution of large terminal inputs from the primary and secondary somatosensory cortices to the dorsal thalamus in the rodent. *J. Comp. Neurol.* 518, 2592–2611. doi:10.1002/cne.22354

- Lien, C.-C., Mu, Y., Vargas-Caballero, M., Poo, M., 2006. Visual stimuli-induced LTD of GABAergic synapses mediated by presynaptic NMDA receptors. *Nat. Neurosci.* 9, 372–380. doi:10.1038/nn1649
- Lin, Y.-F., Browning, M.D., Dudek, E.M., Macdonald, R.L., 1994. Protein kinase C enhances recombinant bovine $\alpha 1\beta 1\gamma 2$ L GABAA receptor whole-cell currents expressed in L929 fibroblasts. *Neuron* 13, 1421–1431. doi:10.1016/0896-6273(94)90427-8
- Liu, S.J., Lachamp, P., 2006. The Activation of Excitatory Glutamate Receptors Evokes a Long-Lasting Increase in the Release of GABA from Cerebellar Stellate Cells. *J. Neurosci.* 26, 9332–9339. doi:10.1523/JNEUROSCI.2929-06.2006
- Liu, X.-B., Jones, E.G., 1999. Predominance of corticothalamic synaptic inputs to thalamic reticular nucleus neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.* 414, 67–79. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19991108)414:1<67::AID-CNE6>3.0.CO;2-Z
- Liu, Y., Zhang, L.I., Tao, H.W., 2007. Heterosynaptic Scaling of Developing GABAergic Synapses: Dependence on Glutamatergic Input and Developmental Stage. *J. Neurosci.* 27, 5301–5312. doi:10.1523/JNEUROSCI.0376-07.2007
- Llinás, R., Jahnsen, H., 1982. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. *Nature* 297, 406–408. doi:10.1038/297406a0
- Llinas, R., Sugimori, M., Silver, R.B., 1992. Microdomains of high calcium concentration in a presynaptic terminal. *Science* 256, 677–679. doi:10.1126/science.1350109
- Llinás, R., Yarom, Y., 1981. Properties and distribution of ionic conductances generating electroresponsiveness of mammalian inferior olivary neurones in vitro. *J. Physiol.* 315, 569–584.
- Long, M.A., Landisman, C.E., Connors, B.W., 2004. Small Clusters of Electrically Coupled Neurons Generate Synchronous Rhythms in the Thalamic Reticular Nucleus. *J. Neurosci.* 24, 341–349. doi:10.1523/JNEUROSCI.3358-03.2004
- Lory, P., Chemin, J., 2007. Towards the discovery of novel T-type calcium channel blockers. *Expert Opin. Ther. Targets* 11, 717–722. doi:10.1517/14728222.11.5.717
- Lou, X., Scheuss, V., Schneggenburger, R., 2005. Allosteric modulation of the presynaptic Ca^{2+} sensor for vesicle fusion. *Nature* 435, 497–501. doi:10.1038/nature03568
- Lu, Y.M., Mansuy, I.M., Kandel, E.R., Roder, J., 2000. Calcineurin-Mediated LTD of GABAergic Inhibition Underlies the Increased Excitability of CA1 Neurons Associated with LTP. *Neuron* 26, 197–205. doi:10.1016/S0896-6273(00)81150-2
- Luscher, B., Fuchs, T., Kilpatrick, C.L., 2011. GABAA Receptor Trafficking-Mediated Plasticity of Inhibitory Synapses. *Neuron* 70, 385–409. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.024
- Lüscher, B., Keller, C.A., 2004. Regulation of GABAA receptor trafficking, channel activity, and functional plasticity of inhibitory synapses. *Pharmacol. Ther.* 102, 195–221. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.04.003
- Lüthi, A., 2014. Sleep Spindles Where They Come From, What They Do. *The Neuroscientist* 20, 243–256. doi:10.1177/1073858413500854
- Ly, R., Bouvier, G., Schonewille, M., Arabo, A., Rondi-Reig, L., Léna, C., Casado, M., Zeeuw, C.I.D., Feltz, A., 2013. T-type channel blockade impairs long-term potentiation at the parallel fiber–Purkinje cell synapse and cerebellar learning. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 20302–20307. doi:10.1073/pnas.1311686110
- 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. doi:10.1038/305719a0
- Maffei, A., Nataraj, K., Nelson, S.B., Turrigiano, G.G., 2006. Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature* 443, 81–84. doi:10.1038/nature05079

- Malinow, R., Miller, J.P., 1986. Postsynaptic hyperpolarization during conditioning reversibly blocks induction of long-term potentiation. *Nature* 320, 529–530. doi:10.1038/320529a0
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., Lutz, B., 2002. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418, 530–534. doi:10.1038/nature00839
- Martin, S. j., Morris, R. g. m., 2002. New life in an old idea: The synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 12, 609–636. doi:10.1002/hipo.10107
- Mayer, M.L., Westbrook, G.L., Guthrie, P.B., 1984. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309, 261–263. doi:10.1038/309261a0
- McAlonan, K., Cavanaugh, J., Wurtz, R.H., 2006. Attentional Modulation of Thalamic Reticular Neurons. *J. Neurosci.* 26, 4444–4450. doi:10.1523/JNEUROSCI.5602-05.2006
- McCarley, R.W., Benoit, O., Barrionuevo, G., 1983. Lateral geniculate nucleus unitary discharge in sleep and waking: state- and rate-specific aspects. *J. Neurophysiol.* 50, 798–818.
- McCormick, D.A., Bal, T., 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 20, 185–215. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.185
- McCormick, D.A., Pape, H.C., 1990a. Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurones. *J. Physiol.* 431, 319–342.
- McCormick, D.A., Pape, H.C., 1990b. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol.* 431, 291–318.
- McCormick, D.A., Pape, H.-C., 1988. Acetylcholine inhibits identified interneurons in the cat lateral geniculate nucleus. *Nature* 334, 246–248. doi:10.1038/334246a0
- McCormick, D.A., Prince, D.A., 1988. Noradrenergic modulation of firing pattern in guinea pig and cat thalamic neurons, in vitro. *J. Neurophysiol.* 59, 978–996.
- McCormick, D.A., Wang, Z., 1991. Serotonin and noradrenaline excite GABAergic neurones of the guinea-pig and cat nucleus reticularis thalami. *J. Physiol.* 442, 235–255.
- McCormick, D.A., Williamson, A., 1991. Modulation of neuronal firing mode in cat and guinea pig LGNd by histamine: possible cellular mechanisms of histaminergic control of arousal. *J. Neurosci.* 11, 3188–3199.
- McDonald, B.J., Amato, A., Connolly, C.N., Benke, D., Moss, S.J., Smart, T.G., 1998. Adjacent phosphorylation sites on GABAA receptor β subunits determine regulation by cAMP-dependent protein kinase. *Nat. Neurosci.* 1, 23–28. doi:10.1038/223
- McLean, H.A., Caillard, O., Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J.L., 1996. Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J. Physiol.* 496, 471–477.
- McRory, J.E., Santi, C.M., Hamming, K.S.C., Mezeyova, J., Sutton, K.G., Baillie, D.L., Stea, A., Snutch, T.P., 2001. Molecular and Functional Characterization of a Family of Rat Brain T-type Calcium Channels. *J. Biol. Chem.* 276, 3999–4011. doi:10.1074/jbc.M008215200
- Meinrenken, C.J., Borst, J.G.G., Sakmann, B., 2002. Calcium Secretion Coupling at Calyx of Held Governed by Nonuniform Channel–Vesicle Topography. *J. Neurosci.* 22, 1648–1667.

- Minnery, B.S., Bruno, R.M., Simons, D.J., 2003. Response Transformation and Receptive-Field Synthesis in the Lemniscal Trigeminothalamic Circuit. *J. Neurophysiol.* 90, 1556–1570. doi:10.1152/jn.00111.2003
- Miyata, M., Imoto, K., 2006. Different composition of glutamate receptors in corticothalamic and lemniscal synaptic responses and their roles in the firing responses of ventrobasal thalamic neurons in juvenile mice. *J. Physiol.* 575, 161–174. doi:10.1113/jphysiol.2006.114413
- Montero, V.M., 1991. A quantitative study of synaptic contacts on interneurons and relay cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 86, 257–270.
- Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D.J., Sakmann, B., Seeburg, P.H., 1994. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12, 529–540. doi:10.1016/0896-6273(94)90210-0
- Morishita, Sastry, 1993. Long-term depression of IPSPs in rat deep cerebellar nuclei. : *NeuroReport* [WWW Document]. URL http://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1993/06000/Long_term_depression_of_IPSPs_in_rat_deep.30.aspx (accessed 6.30.14).
- Morishita, W., Sastry, B.R., 1996. Postsynaptic mechanisms underlying long-term depression of GABAergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei. *J. Neurophysiol.* 76, 59–68.
- Muir, J., Arancibia-Carcamo, I.L., MacAskill, A.F., Smith, K.R., Griffin, L.D., Kittler, J.T., 2010. NMDA receptors regulate GABAA receptor lateral mobility and clustering at inhibitory synapses through serine 327 on the 2 subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 16679–16684. doi:10.1073/pnas.1000589107
- Mulle, C., Madariaga, A., Deschenes, M., 1986. Morphology and electrophysiological properties of reticularis thalami neurons in cat: in vivo study of a thalamic pacemaker. *J. Neurosci.* 6, 2134–2145.
- Murphy, P.C., Duckett, S.G., Sillito, A.M., 1999. Feedback Connections to the Lateral Geniculate Nucleus and Cortical Response Properties. *Science* 286, 1552–1554. doi:10.1126/science.286.5444.1552
- Murphy, S.N., Miller, R.J., 1988. A glutamate receptor regulates Ca²⁺ mobilization in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 8737–8741.
- Myoga, M.H., Regehr, W.G., 2011. Calcium Microdomains Near R-Type Calcium Channels Control the Induction of Presynaptic Long-Term Potentiation at Parallel Fiber to Purkinje Cell Synapses. *J. Neurosci.* 31, 5235–5243. doi:10.1523/JNEUROSCI.5252-10.2011
- Neher, E., Sakaba, T., 2008. Multiple Roles of Calcium Ions in the Regulation of Neurotransmitter Release. *Neuron* 59, 861–872. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.019
- Nevian, T., Sakmann, B., 2006. Spine Ca²⁺ Signaling in Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 26, 11001–11013. doi:10.1523/JNEUROSCI.1749-06.2006
- Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G.L., Conn, P.J., Ferraguti, F., Schoepp, D.D., Wroblewski, J.T., Pin, J.P., 2011. Metabotropic glutamate receptors: From the workbench to the bedside. *Neuropharmacology, Trends in Neuropharmacology: In Memory of Erminio Costa* 60, 1017–1041. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.10.022
- Nicoll, R.A., Kauer, J.A., Malenka, R.C., 1988. The current excitement in long term potentiation. *Neuron* 1, 97–103. doi:10.1016/0896-6273(88)90193-6
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., Prochiantz, A., 1984. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462–465. doi:10.1038/307462a0
- Nowycky, M.C., Fox, A.P., Tsien, R.W., 1985. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316, 440–443.

- Nugent, F.S., Penick, E.C., Kauer, J.A., 2007. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature* 446, 1086–1090. doi:10.1038/nature05726
- Nuñez, A., Curró Dossi, R., Contreras, D., Steriade, M., 1992. Intracellular evidence for incompatibility between spindle and delta oscillations in thalamocortical neurons of cat. *Neuroscience* 48, 75–85.
- Nusser, Z., Sieghart, W., Mody, I., 1999. Differential regulation of synaptic GABAA receptors by cAMP-dependent protein kinase in mouse cerebellar and olfactory bulb neurones. *J. Physiol.* 521, 421–435. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.00421.x
- Oliet, S.H.R., Malenka, R.C., Nicoll, R.A., 1997. Two Distinct Forms of Long-Term Depression Coexist in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells. *Neuron* 18, 969–982. doi:10.1016/S0896-6273(00)80336-0
- Oliveria, S.F., Dittmer, P.J., Youn, D., Dell’Acqua, M.L., Sather, W.A., 2012. Localized calcineurin confers Ca²⁺-dependent inactivation on neuronal L-type Ca²⁺ channels. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 15328–15337. doi:10.1523/JNEUROSCI.2302-12.2012
- Ouardouz, M., Sastry, B.R., 2000. Mechanisms Underlying LTP of Inhibitory Synaptic Transmission in the Deep Cerebellar Nuclei. *J. Neurophysiol.* 84, 1414–1421.
- Pan, B., Hillard, C.J., Liu, Q., 2008. D2 Dopamine Receptor Activation Facilitates Endocannabinoid-Mediated Long-Term Synaptic Depression of GABAergic Synaptic Transmission in Midbrain Dopamine Neurons via cAMP-Protein Kinase A Signaling. *J. Neurosci.* 28, 14018–14030. doi:10.1523/JNEUROSCI.4035-08.2008
- Paoletti, P., Bellone, C., Zhou, Q., 2013. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 383–400. doi:10.1038/nrn3504
- Pape, H.C., Budde, T., Mager, R., Kisvárdy, Z.F., 1994. Prevention of Ca(2+)-mediated action potentials in GABAergic local circuit neurones of rat thalamus by a transient K⁺ current. *J. Physiol.* 478, 403–422.
- Pape, H.-C., McCormick, D.A., 1995. Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 68, 1105–1125. doi:10.1016/0306-4522(95)00205-W
- Parker, P.R.L., Cruikshank, S.J., Connors, B.W., 2009. Stability of Electrical Coupling despite Massive Developmental Changes of Intrinsic Neuronal Physiology. *J. Neurosci.* 29, 9761–9770. doi:10.1523/JNEUROSCI.4568-08.2009
- Patenaude, C., Chapman, C.A., Bertrand, S., Congar, P., Lacaille, J.-C., 2003. GABAB receptor- and metabotropic glutamate receptor-dependent cooperative long-term potentiation of rat hippocampal GABAA synaptic transmission. *J. Physiol.* 553, 155–167. doi:10.1113/jphysiol.2003.049015
- Paz, J.T., Bryant, A.S., Peng, K., Fenno, L., Yizhar, O., Frankel, W.N., Deisseroth, K., Huguenard, J.R., 2011. A new mode of corticothalamic transmission revealed in the Gria4^{-/-} model of absence epilepsy. *Nat. Neurosci.* 14, 1167–1173. doi:10.1038/nn.2896
- Perez-Reyes, E., 1999. Three for T: molecular analysis of the low voltage-activated calcium channel family. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 56, 660–669.
- Perez-Reyes, E., 2003. Molecular Physiology of Low-Voltage-Activated T-type Calcium Channels. *Physiol. Rev.* 83, 117–161. doi:10.1152/physrev.00018.2002
- Perez-Reyes, E., 2006. Molecular characterization of T-type calcium channels. *Cell Calcium, T-type calcium channels: from old physiology to novel functions* 40, 89–96. doi:10.1016/j.ceca.2006.04.012

- Perez-Reyes, E., Cribbs, L.L., Daud, A., Lacerda, A.E., Barclay, J., Williamson, M.P., Fox, M., Rees, M., Lee, J.-H., 1998. Molecular characterization of a neuronal low-voltage-activated T-type calcium channel. *Nature* 391, 896–900. doi:10.1038/36110
- Pierret, T., Lavallée, P., Deschênes, M., 2000. Parallel Streams for the Relay of Vibrissal Information through Thalamic Barreloids. *J. Neurosci.* 20, 7455–7462.
- Pinault, D., 2004. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res. Rev.* 46, 1–31. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.04.008
- Pinault, D., Bourassa, J., Deschênes, M., 1995. The axonal arborization of single thalamic reticular neurons in the somatosensory thalamus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 7, 31–40.
- Pinault, D., Deschênes, M., 1998a. Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: A three-dimensional, graphic, and morphometric analysis. *J. Comp. Neurol.* 391, 180–203. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19980209)391:2<180::AID-CNE3>3.0.CO;2-Z
- Pinault, D., Deschênes, M., 1998b. Anatomical evidence for a mechanism of lateral inhibition in the rat thalamus. *Eur. J. Neurosci.* 10, 3462–3469. doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00362.x
- Pinault, D., Smith, Y., Deschênes, M., 1997. Dendrodendritic and Axoaxonic Synapses in the Thalamic Reticular Nucleus of the Adult Rat. *J. Neurosci.* 17, 3215–3233.
- Pirker, S., Schwarzer, C., Wieselthaler, A., Sieghart, W., Sperk, G., 2000. GABAA receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience* 101, 815–850. doi:10.1016/S0306-4522(00)00442-5
- Poisbeau, P., Cheney, M.C., Browning, M.D., Mody, I., 1999. Modulation of Synaptic GABAA Receptor Function by PKA and PKC in Adult Hippocampal Neurons. *J. Neurosci.* 19, 674–683.
- Porter, N.M., Twyman, R.E., Uhler, M.D., Macdonald, R.L., 1990. Cyclic AMP-dependent protein kinase decreases GABAA receptor current in mouse spinal neurons. *Neuron* 5, 789–796. doi:10.1016/0896-6273(90)90338-G
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J., 2007. Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science* 315, 1426–1429. doi:10.1126/science.1138581
- Reichova, I., Sherman, S.M., 2004. Somatosensory Corticothalamic Projections: Distinguishing Drivers From Modulators. *J. Neurophysiol.* 92, 2185–2197. doi:10.1152/jn.00322.2004
- Reid, C.A., Bekkers, J.M., Clements, J.D., 2003. Presynaptic Ca²⁺ channels: a functional patchwork. *Trends Neurosci.* 26, 683–687. doi:10.1016/j.tins.2003.10.003
- Ribeiro, S., 2012. Sleep and plasticity. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 463, 111–120. doi:10.1007/s00424-011-1031-5
- Ribeiro, S., Goyal, V., Mello, C.V., Pavlides, C., 1999. Brain Gene Expression During REM Sleep Depends on Prior Waking Experience. *Learn. Mem.* 6, 500–508. doi:10.1101/lm.6.5.500
- Ribeiro, S., Shi, X., Engelhard, M., Zhou, Y., Zhang, H., Gervasoni, D., Lin, S.-C., Wada, K., Lemos, N.A.M., Nicolelis, M.A.L., 2007. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Front. Neurosci.* doi:10.3389/neuro.01/1.1.003.2007
- Rosanov, M., Ulrich, D., 2005. Pattern-Specific Associative Long-Term Potentiation Induced by a Sleep Spindle-Related Spike Train. *J. Neurosci.* 25, 9398–9405. doi:10.1523/JNEUROSCI.2149-05.2005
- Rose, C.R., Konnerth, A., 2001. Stores Not Just for Storage: Intracellular Calcium Release and Synaptic Plasticity. *Neuron* 31, 519–522. doi:10.1016/S0896-6273(01)00402-0

- Rovó, Z., Mátyás, F., Barthó, P., Slézia, A., Lecci, S., Pellegrini, C., Astori, S., Dávid, C., Hangya, B., Lüthi, A., Acsády, L., 2014. Phasic, Nonsynaptic GABA-A Receptor-Mediated Inhibition Entrains Thalamocortical Oscillations. *J. Neurosci.* 34, 7137–7147. doi:10.1523/JNEUROSCI.4386-13.2014
- Roy, J.P., Clercq, M., Steriade, M., Deschenes, M., 1984. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: mechanisms of long-lasting hyperpolarizations. *J. Neurophysiol.* 51, 1220–1235.
- Roy, N.C., Bessaih, T., Contreras, D., 2011. Comprehensive mapping of whisker-evoked responses reveals broad, sharply tuned thalamocortical input to layer 4 of barrel cortex. *J. Neurophysiol.* 105, 2421–2437. doi:10.1152/jn.00939.2010
- Salt, T.E., 2002. Glutamate receptor functions in sensory relay in the thalamus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1759–1766. doi:10.1098/rstb.2002.1165
- Salt, T.E., Eaton, S.A., 1995. Modulation of sensory neurone excitatory and inhibitory responses in the ventrobasal thalamus by activation of metabotropic excitatory amino acid receptors. *Neuropharmacology* 34, 1043–1051. doi:10.1016/0028-3908(95)00052-8
- Salt, T.E., Eaton, S.A., 1996. Functions of ionotropic and metabotropic glutamate receptors in sensory transmission in the mammalian thalamus. *Prog. Neurobiol.* 48, 55–72. doi:10.1016/0301-0082(95)00047-X
- Salt, T.E., Eaton, S.A., Turner, J.P., 1996. CHARACTERIZATION OF THE METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS (mGluRs) WHICH MODULATE GABA-MEDIATED INHIBITION IN THE VENTROBASAL THALAMUS. *Neurochem. Int.* 29, 317–322. doi:10.1016/0197-0186(95)00146-8
- Sanchez-Vives, M.V., Bal, T., McCormick, D.A., 1997. Inhibitory Interactions between Perigeniculate GABAergic Neurons. *J. Neurosci.* 17, 8894–8908.
- Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., 1997. Functional Properties of Perigeniculate Inhibition of Dorsal Lateral Geniculate Nucleus Thalamocortical Neurons In Vitro. *J. Neurosci.* 17, 8880–8893.
- Sejnowski, T.J., Destexhe, A., 2000. Why do we sleep? *Brain Res., Towards 2010, A brain Odyssey, The 3rd Brain Research Interactive* 886, 208–223. doi:10.1016/S0006-8993(00)03007-9
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 1996. Functional organization of thalamocortical relays. *J. Neurophysiol.* 76, 1367–1395.
- Sieber, A.R., Min, R., Nevian, T., 2013. Non-Hebbian Long-Term Potentiation of Inhibitory Synapses in the Thalamus. *J. Neurosci.* 33, 15675–15685. doi:10.1523/JNEUROSCI.0247-13.2013
- Sillito, A.M., Jones, H.E., 2002. Corticothalamic interactions in the transfer of visual information. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1739–1752. doi:10.1098/rstb.2002.1170
- Simon, S.M., Llinás, R.R., 1985. Compartmentalization of the submembrane calcium activity during calcium influx and its significance in transmitter release. *Biophys. J.* 48, 485–498. doi:10.1016/S0006-3495(85)83804-2
- Simons, D.J., Woolsey, T.A., 1979. Functional organization in mouse barrel cortex. *Brain Res.* 165, 327–332. doi:10.1016/0006-8993(79)90564-X
- Sohal, V.S., Keist, R., Rudolph, U., Huguenard, J.R., 2003. Dynamic GABAA Receptor Subtype-Specific Modulation of the Synchrony and Duration of Thalamic Oscillations. *J. Neurosci.* 23, 3649–3657.
- Soltesz, I., Crunelli, V., 1992. Chapter 8 GABAA and pre- and post-synaptic GABAB receptor-mediated responses in the lateral geniculate nucleus, in: R.R. Mize, R.E.M.

- and A.M.S. (Ed.), *Progress in Brain Research, Gaba in the Retina and Central Visual System*. Elsevier, pp. 151–169.
- Soltesz, I., Lightowler, S., Leresche, N., Jassik-Gerschenfeld, D., Pollard, C.E., Crunelli, V., 1991. Two inward currents and the transformation of low-frequency oscillations of rat and cat thalamocortical cells. *J. Physiol.* 441, 175–197.
- Spacek, J., Lieberman, A.R., 1974. Ultrastructure and three-dimensional organization of synaptic glomeruli in rat somatosensory thalamus. *J. Anat.* 117, 487–516.
- Steriade, M., Contreras, D., Curró Dossi, R., Nuñez, A., 1993a. The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 3284–3299.
- Steriade, M., Datta, S., Pare, D., Oakson, G., Dossi, R.C., 1990. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J. Neurosci.* 10, 2541–2559.
- Steriade, M., Deschenes, M., Domich, L., Mulle, C., 1985. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J. Neurophysiol.* 54, 1473–1497.
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., 1986. Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance. *J. Neurosci.* 6, 68–81.
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., Deschenes, M., 1987. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J. Neurophysiol.* 57, 260–273.
- Steriade, M., Dossi, R.C., Nunez, A., 1991. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J. Neurosci.* 11, 3200–3217.
- Steriade, M., Jones, E.G., McCormick, D.A., 1997. *Thalamus Volume 1: Organisation and Function*, Steriade, M., Jones, E.G., and McCormick, D.A. 1997 Elsevier, Amsterdam.
- *G. Shepherd *Synaptic Organisation of the Brain*. 4th Edition. 1998 *Thalamus Chapter 8* (skip Membrane Properties).
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J., 1993b. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679–685.
- Steriade, M., Nunez, A., Amzica, F., 1993c. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci.* 13, 3252–3265.
- Steriade, M., Nunez, A., Amzica, F., 1993d. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J. Neurosci.* 13, 3266–3283.
- Stickgold, R., Hobson, J.A., Fosse, R., Fosse, M., 2001. Sleep, Learning, and Dreams: Off-line Memory Reprocessing. *Science* 294, 1052–1057. doi:10.1126/science.1063530
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., Hobson, J.A., 2000. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 246–254.
- Sun, J., Pang, Z.P., Qin, D., Fahim, A.T., Adachi, R., Südhof, T.C., 2007. A dual-Ca²⁺-sensor model for neurotransmitter release in a central synapse. *Nature* 450, 676–682. doi:10.1038/nature06308
- Sun, Q.-Q., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 2001. Neuropeptide Y receptors differentially modulate G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels and high-voltage-activated Ca²⁺ channels in rat thalamic neurons. *J. Physiol.* 531, 67–79. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0067j.x

- Sun, Q.-Q., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 2002. Somatostatin Inhibits Thalamic Network Oscillations In Vitro: Actions on the GABAergic Neurons of the Reticular Nucleus. *J. Neurosci.* 22, 5374–5386.
- Sun, Y.-G., Wu, C.-S., Lu, H.-C., Beierlein, M., 2011. Target-Dependent Control of Synaptic Inhibition by Endocannabinoids in the Thalamus. *J. Neurosci.* 31, 9222–9230. doi:10.1523/JNEUROSCI.0531-11.2011
- Sun, Y.-G., Wu, C.-S., Renger, J.J., Uebele, V.N., Lu, H.-C., Beierlein, M., 2012. GABAergic Synaptic Transmission Triggers Action Potentials in Thalamic Reticular Nucleus Neurons. *J. Neurosci.* 32, 7782–7790. doi:10.1523/JNEUROSCI.0839-12.2012
- Talley, E.M., Cribbs, L.L., Lee, J.-H., Daud, A., Perez-Reyes, E., Bayliss, D.A., 1999. Differential Distribution of Three Members of a Gene Family Encoding Low Voltage-Activated (T-Type) Calcium Channels. *J. Neurosci.* 19, 1895–1911.
- Temereanca, S., Simons, D.J., 2004. Functional Topography of Corticothalamic Feedback Enhances Thalamic Spatial Response Tuning in the Somatosensory Whisker/Barrel System. *Neuron* 41, 639–651. doi:10.1016/S0896-6273(04)00046-7
- Timofeev, I., Steriade, M., 1996. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J. Neurophysiol.* 76, 4152–4168.
- Timofeeva, E., Mérette, C., Émond, C., Lavallée, P., Deschênes, M., 2003. A Map of Angular Tuning Preference in Thalamic Barreloids. *J. Neurosci.* 23, 10717–10723.
- Tononi, G., Cirelli, C., 2006. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 10, 49–62. doi:10.1016/j.smrv.2005.05.002
- Tononi, G., Cirelli, C., 2014. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron* 81, 12–34. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.025
- Tscherter, A., David, F., Ivanova, T., Deleuze, C., Renger, J.J., Uebele, V.N., Shin, H.-S., Bal, T., Leresche, N., Lambert, R.C., 2011. Minimal alterations in T-type calcium channel gating markedly modify physiological firing dynamics. *J. Physiol.* 589, 1707–1724. doi:10.1113/jphysiol.2010.203836
- Tsien, R.W., 1998. Molecular physiology: Key clockwork component cloned. *Nature* 391, 839–841. doi:10.1038/35981
- Turner, J.P., Anderson, C.M., Williams, S.R., Crunelli, V., 1997. Morphology and membrane properties of neurones in the cat ventrobasal thalamus in vitro. *J. Physiol.* 505, 707–726.
- Turner, J.P., Leresche, N., Guyon, A., Soltesz, I., Crunelli, V., 1994. Sensory input and burst firing output of rat and cat thalamocortical cells: the role of NMDA and non-NMDA receptors. *J. Physiol.* 480, 281–295.
- Turner, J.P., Salt, T.E., 1998. Characterization of sensory and corticothalamic excitatory inputs to rat thalamocortical neurones in vitro. *J. Physiol.* 510, 829–843. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.829bj.x
- Turner, J.P., Salt, T.E., 2000. Synaptic activation of the group I metabotropic glutamate receptor mGlu1 on the thalamocortical neurons of the rat dorsal Lateral Geniculate Nucleus in vitro. *Neuroscience* 100, 493–505. doi:10.1016/S0306-4522(00)00280-3
- Turner, J.P., Salt, T.E., 2003. Group II and III metabotropic glutamate receptors and the control of the nucleus reticularis thalami input to rat thalamocortical neurones in vitro. *Neuroscience* 122, 459–469. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.014
- Ulrich, D., Besseyrias, V., Bettler, B., 2007. Functional Mapping of GABAB-Receptor Subtypes in the Thalamus. *J. Neurophysiol.* 98, 3791–3795. doi:10.1152/jn.00756.2007

- Ulrich, D., Huguenard, J.R., 1996. GABAB receptor-mediated responses in GABAergic projection neurones of rat nucleus reticularis thalami in vitro. *J. Physiol.* 493, 845–854.
- Unni, V.K., Zakharenko, S.S., Zablow, L., DeCostanzo, A.J., Siegelbaum, S.A., 2004. Calcium Release from Presynaptic Ryanodine-Sensitive Stores Is Required for Long-Term Depression at Hippocampal CA3-CA3 Pyramidal Neuron Synapses. *J. Neurosci.* 24, 9612–9622. doi:10.1523/JNEUROSCI.5583-03.2004
- Van Der Loos, H., 1976. Barreloids in mouse somatosensory thalamus. *Neurosci. Lett.* 2, 1–6. doi:10.1016/0304-3940(76)90036-7
- Van Rijn, C.M., Gaetani, S., Santolini, I., Badura, A., Gabova, A., Fu, J., Watanabe, M., Cuomo, V., Van Luijtelaar, G., Nicoletti, F., Ngomba, R.T., 2010. WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges. *Epilepsia* 51, 1511–1521. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x
- Veinante, P., Deschênes, M., 1999. Single- and Multi-Whisker Channels in the Ascending Projections from the Principal Trigeminal Nucleus in the Rat. *J. Neurosci.* 19, 5085–5095.
- Villablanca, J., Salinas-Zeballos, M.E., 1972. Sleep-wakefulness, EEG and behavioral studies of chronic cats without the thalamus: the “athalamic” cat. *Arch. Ital. Biol.* 110, 383–411.
- Vithlani, M., Moss, S.J., 2009. The role of GABAAR phosphorylation in the construction of inhibitory synapses and the efficacy of neuronal inhibition. *Biochem. Soc. Trans.* 37, 1355. doi:10.1042/BST0371355
- Von Krosigk, M., Bal, T., McCormick, D.A., 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science* 261, 361–364.
- Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., Tononi, G., 2008. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat. Neurosci.* 11, 200–208. doi:10.1038/nn2035
- Walker, M.P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J.A., Stickgold, R., 2003. Sleep and the Time Course of Motor Skill Learning. *Learn. Mem.* 10, 275–284. doi:10.1101/lm.58503
- Walker, M.P., Stickgold, R., 2004. Sleep-Dependent Learning and Memory Consolidation. *Neuron* 44, 121–133. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.031
- Wang, H., Zhuo, M., 2012. Group I metabotropic glutamate receptor-mediated gene transcription and implications for synaptic plasticity and diseases. *Neuropharmacology* 3, 189. doi:10.3389/fphar.2012.00189
- Wang, J., Liu, S., Haditsch, U., Tu, W., Cochrane, K., Ahmadian, G., Tran, L., Paw, J., Wang, Y., Mansuy, I., Salter, M.M., Lu, Y., 2003. Interaction of Calcineurin and Type-A GABA Receptor $\gamma 2$ Subunits Produces Long-Term Depression at CA1 Inhibitory Synapses. *J. Neurosci.* 23, 826–836.
- Wang, L., Kitai, S.T., Xiang, Z., 2006. Activity-Dependent Bidirectional Modification of Inhibitory Synaptic Transmission in Rat Subthalamic Neurons. *J. Neurosci.* 26, 7321–7327. doi:10.1523/JNEUROSCI.4656-05.2006
- Wei, J., Zhang, M., Zhu, Y., Wang, J.-H., 2004. Ca^{2+} –calmodulin signalling pathway up-regulates GABA synaptic transmission through cytoskeleton-mediated mechanisms. *Neuroscience* 127, 637–647. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.05.056
- Wigström, H., Gustafsson, B., Huang, Y.-Y., Abraham, W.C., 1986. Hippocampal long-term potentiation is induced by pairing single afferent volleys with intracellular[^] injected depolarizing current pulses. *Acta Physiol. Scand.* 126, 317–319. doi:10.1111/j.1748-1716.1986.tb07822.x

- Williams, M.N., Zahm, D.S., Jacquin, M.F., 1994. Differential Foci and Synaptic Organization of the Principal and Spinal Trigeminal Projections to the Thalamus in the Rat. *Eur. J. Neurosci.* 6, 429–453. doi:10.1111/j.1460-9568.1994.tb00286.x
- Williams, S.R., Stuart, G.J., 2000. Action Potential Backpropagation and Somato-dendritic Distribution of Ion Channels in Thalamocortical Neurons. *J. Neurosci.* 20, 1307–1317.
- Williams, S.R., Tóth, T.I., Turner, J.P., Hughes, S.W., Crunelli, V., 1997. The “window” component of the low threshold Ca^{2+} current produces input signal amplification and bistability in cat and rat thalamocortical neurones. *J. Physiol.* 505, 689–705.
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679.
- Wilson, R.I., Nicoll, R.A., 2001. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 410, 588–592. doi:10.1038/35069076
- Wolfart, J., Debay, D., Le Masson, G., Destexhe, A., Bal, T., 2005. Synaptic background activity controls spike transfer from thalamus to cortex. *Nat. Neurosci.* 8, 1760–1767. doi:10.1038/nn1591
- Woodin, M.A., Ganguly, K., Poo, M., 2003. Coincident Pre- and Postsynaptic Activity Modifies GABAergic Synapses by Postsynaptic Changes in Cl^- Transporter Activity. *Neuron* 39, 807–820. doi:10.1016/S0896-6273(03)00507-5
- Woolsey, T.A., Van der Loos, H., 1970. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S I) of mouse cerebral cortex: The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.* 17, 205–242. doi:10.1016/0006-8993(70)90079-X
- Yen, C.T., Conley, M., Jones, E.G., 1985. Morphological and functional types of neurons in cat ventral posterior thalamic nucleus. *J. Neurosci.* 5, 1316–1338.
- Yuste, R., MacLean, J.N., Smith, J., Lansner, A., 2005. The cortex as a central pattern generator. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 477–483. doi:10.1038/nrn1686
- Zaman, T., Lee, K., Park, C., Paydar, A., Choi, J.H., Cheong, E., Lee, C.J., Shin, H.-S., 2011. $\text{CaV}2.3$ Channels Are Critical for Oscillatory Burst Discharges in the Reticular Thalamus and Absence Epilepsy. *Neuron* 70, 95–108. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.042
- Zamponi, G.W., Bourinet, E., Snutch, T.P., 1996. Nickel block of a family of neuronal calcium channels: subtype- and subunit-dependent action at multiple sites. *J. Membr. Biol.* 151, 77–90.
- Zhang, L., Jones, E.G., 2004. Corticothalamic Inhibition in the Thalamic Reticular Nucleus. *J. Neurophysiol.* 91, 759–766. doi:10.1152/jn.00624.2003
- Zhang, S.J., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1997. GABAA Receptor-Mediated Cl^- Currents in Rat Thalamic Reticular and Relay Neurons. *J. Neurophysiol.* 78, 2280–2286.
- Zucchi, R., Ronca-Testoni, S., 1997. The Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Channel/Ryanodine Receptor: Modulation by Endogenous Effectors, Drugs and Disease States. *Pharmacol. Rev.* 49, 1–52.
- Zucker, R.S., Regehr, W.G., 2002. Short-Term Synaptic Plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 64, 355–405. doi:10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547

Table des illustrations

Figure 1 : Boucle thalamocorticale somatosensorielle.....	10
Figure 2 : Boucle intrathalamique somatosensorielle	10
Figure 3 : Morphologie d'un neurone TC	11
Figure 4 : Organisation somatotopique du relais des informations sensorielles des vibrisses au cortex somatosensoriel	12
Figure 5 : Marquage du barillet thalamique C2	13
Figure 6 : Représentation schématique d'un glomérule synaptique lemniscal	16
Figure 7 : Caractéristiques électrophysiologiques des synapses lemniscales	17
Figure 8 : Anatomie des projections CT sur le VPM.....	19
Figure 9 : Comparaison des caractéristiques électrophysiologiques des synapses CT et lemniscales	20
Figure 10 : Influence du bruit synaptique sur la fonction de transfert d'une cellule TC	21
Figure 11 : Représentation schématique du système neuromodulateur	23
Figure 12 : Anatomie des projections des neurones du NRT sur le VB	27
Figure 13 : Topographie des projections des neurones du NRT sur les neurones TC	27
Figure 14 : Neurone du NRT impliqué dans une boucle ouverte entre deux noyaux thalamiques.....	28
Figure 15 : Organisation topographique des projections du NRT	29
Figure 16 : PPSI enregistrés dans un neurone TC.....	31
Figure 17 : Les deux modes de décharge des neurones thalamiques	36
Figure 18 : Nomenclature et phylogénie des sous-unités $\alpha 1$ des canaux calciques dépendants du voltage	38
Figure 19 : Propagation du signal calcique dans un neurone TC du corps géniculé médian de chat enregistré <i>in vitro</i>	40
Figure 20 : Propriétés biophysiques des canaux recombinants $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ et $Ca_v3.3$ exprimés dans les cellules HEK293	42
Figure 21 : Représentation schématique des processus d'activation et d'inactivation des canaux calciques de type T.....	44
Figure 22 : Enregistrements représentatifs de courants calciques issus des 3 isotypes de canaux T	45
Figure 23 : Courants calciques de type T dans les neurones du NRT et dans les neurones TC	46
Figure 24 : Enregistrement des rythmes du sommeil par EEG chez l'homme	50
Figure 25 : Alternance des différentes phases du sommeil chez l'homme	52
Figure 26 : Dualité des modes d'activité des cellules TC en relation avec les états de vigilance	52
Figure 27 : Mécanisme des cycles « UP and DOWN » dans un neurone TC.....	54
Figure 28 : Oscillations à la fréquence des fuseaux de sommeil enregistrées simultanément dans des neurones du NRT (PGN) et des neurones TC du LGN.	57
Figure 29 : Enregistrements <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> des rythmes en fuseau dans les neurones du NRT	58
Figure 30 : Oscillations à la fréquence du rythme delta enregistrées <i>in vivo</i> dans les neurones TC.....	60
Figure 31 : Oscillations delta dans les neurones TC	61
Figure 32 : Mécanismes moléculaires de iLTD	65

Figure 33 : LTD des courants GABAergiques bloquée par l'application d'antagoniste des récepteurs GABA _A	67
Figure 34 : Représentation schématique d'une plasticité bi-directionnelle dépendant de l'implication de différents VDCC	74
Figure 35 : LTP de la synapse TC → NRT dépendant du mode de décharge des neurones....	79
Figure 36 : Hypothèse de la plasticité homéostatique au cours du sommeil.....	83
Figure 37 : Réactivation de la mémoire au cours du sommeil à ondes lentes (SWS).....	85

Livres lus pendant l'écriture :

Ascension de Catherine Destivelle
24 heures de la vie d'une femme et Clarissa de Stefan Zweig
Corto Maltese d'Hugo Pratt
Troisième humanité de Bernard Werber

Musiques écoutées pendant l'écriture :

Boris Vian, Serge Reggiani, Alain Bashung, Paolo Conte, Jacques Brel, Fleetwood Mac
Prelude 1 et 2 pour piano de Rachmaninoff
Concerto n°1 pour piano de Tchaïkovsky

Résumé

Le thalamus, *via* les neurones glutamatergiques thalamocorticaux (TC), est le dernier relai dans le cheminement des informations de la périphérie vers le cortex. Chez les rongeurs, les neurones GABAergiques du thalamus sont regroupés dans un noyau particulier, le Noyau Réticulé Thalamique (NRT). Le réseau intrathalamique, constitué par les interactions entre ces deux types de neurones, est impliqué aussi bien, lors de l'éveil, dans le traitement des informations issues de la périphérie que dans la genèse et/ou le maintien des activités oscillantes présentes dans le système thalamocortical pendant les rythmes du sommeil. Ainsi, pendant les phases de sommeil à ondes lentes, les neurones thalamiques, TC et NRT, émettent de manière périodique et synchrone des bouffées de potentiels d'action à des fréquences de plusieurs centaines de hertz associées à de forts influx de calcium. Ces entrées de calcium sont dues à l'activation massive de canaux calciques voltage dépendant à bas-seuil d'activation, dits de type T. Les conséquences de ces activités sur la connectivité intrathalamique demeurent très largement méconnues; il reste, entre autre, à déterminer si elles peuvent modifier les forces synaptiques et ainsi remodeler le transfert de l'information vers le cortex ou la génération des activités rythmiques thalamocorticales.

Au cours de ma thèse, je me suis centré sur la synapse inhibitrice entre neurones du NRT et neurones TC. Par des approches électrophysiologiques *in vitro* et d'imagerie calcique, j'ai caractérisé une LTD induite par un protocole mimant les activités présentes dans ces deux types de neurones durant le sommeil à ondes lentes.

J'ai montré que cette LTD était d'origine post-synaptique et nécessitait en synergie 1) l'activation des récepteurs GABA_A présents à la synapse, 2) une forte entrée de calcium dans les neurones TC spécifiquement par les canaux calciques de type T, ce qui nous amène à proposer l'existence d'un lien fonctionnel étroit entre ces canaux et les récepteurs GABA_A ou l'un des acteurs intracellulaires indispensables à cette LTD, la phosphatase calcineurine, 3) l'activation des récepteurs métabotropiques du glutamate. Cette LTD repose donc sur un mécanisme original, étant à la fois homo et hétérosynaptique, et nécessitant la mise en jeu d'une voie spécifique d'entrée du calcium dans le neurone post-synaptique.

Par ailleurs, l'exigence d'une entrée massive de calcium par les canaux calciques de type T suggère que seules les activités thalamocorticales associées au sommeil à ondes lentes sont susceptibles de déclencher cette LTD. Cette plasticité ne concernant que les synapses GABA_A activées pendant le protocole d'induction, nous pouvons faire l'hypothèse que son rôle serait de diminuer sélectivement, sous le contrôle du retour cortico-thalamique, le poids de certaines synapses et non de participer de manière globale à l'homéostasie GABAergique intrathalamique.

Mots clés : [Thalamus, thalamocortical, NRT, canaux calciques de type T, plasticité, LTD, sommeil, électrophysiologie *in vitro*]