

# Les bulles de la pensée

Comment les neurones de notre cerveau s'échangent-ils des informations ? En s'envoyant des messagers chimiques dans de microscopiques bulles. C'est ce que découvrit le neuroscientifique allemand Bernard Katz, voici soixante ans.

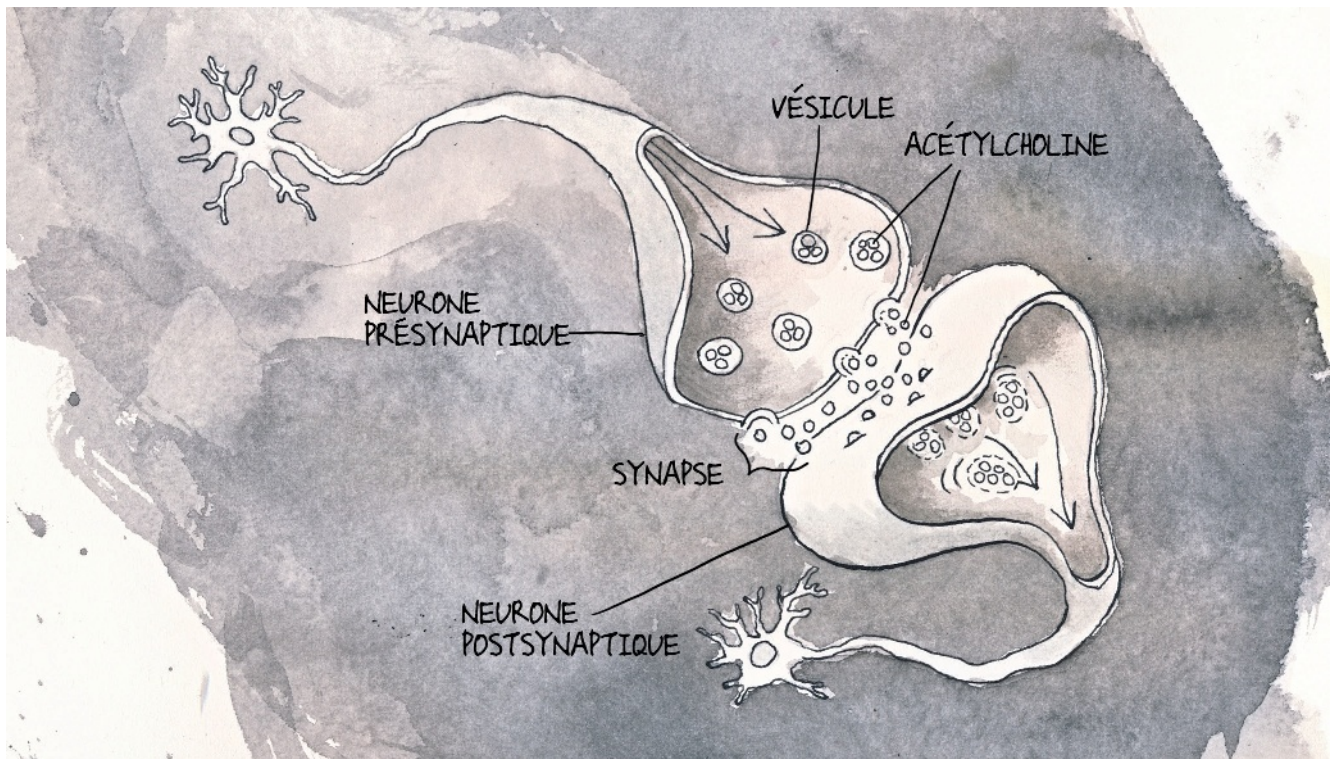
**S**i vous ouvrez un livre de neurosciences, vous trouverez obligatoirement le schéma d'une synapse. Autrement dit, un point de raccordement entre deux neurones. C'est là que les neurones communiquent : celui par où arrive le signal nerveux (le neurone présynaptique) relâche des messagers chimiques appelés « neurotransmetteurs », qui traversent l'espace de la synapse et vont se fixer sur des récepteurs à la surface du neurone situé en aval de la synapse, le neurone postsynaptique. Ce qui suscite l'apparition d'un nouveau signal nerveux.

Si votre manuel de neuroscience est assez bien fait, il précisera davantage le mécanisme de libération des neurotransmetteurs. Un mécanisme qui ressemble à l'éclosion de bulles de champagnes à la surface d'une coupe. On trouve, dans le neurone présynaptique, les neurotransmetteurs empaquetés dans de petites bulles lipidiques appelées « vésicules ». Chaque bulle se dirige vers l'extrémité du neurone et « crève », libérant les molécules de neurotransmetteurs dans l'espace de la synapse. La quantité de neurotransmetteurs libérée dépend alors uniquement du nombre de bulles crevées. Une bulle, deux bulles, trois bulles... Plus le nombre de bulles qui éclatent est élevé, plus le signal nerveux transmis est intense. À propos de ces bulles on parle de « quanta » de neurotransmetteurs, un quantum étant la quantité minimale de messagers chimiques libérés au

niveau de la synapse. Le quantum désigne une quantité minimale de neurotransmetteurs relâchée – et en dehors de cela, il n'a donc pas grand chose à voir avec la physique quantique des ondes et des particules élémentaires...

## À LA JONCTION DU NERF ET DU MUSCLE

Cette précision établie, la nature quantique de la transmission nerveuse est une des plus élégantes découvertes des neurosciences au <sup>xx</sup>e siècle. Mais pour la réaliser, il a fallu la conjonction de plusieurs innovations techniques et conceptuelles, et l'apport décisif d'un homme, Bernard Katz (que vous connaissez déjà si vous avez lu cette rubrique dans le n° 503 de *Pour la Science*, où il avait démontré la nature chimique de la neurotransmission). En 1930, Katz est un jeune médecin juif allemand, dont le père a fui l'antisémitisme en Russie et qui a décidé d'étudier la médecine, pressentant qu'il devrait un jour fuir l'Allemagne à son tour. Il commence par étudier la biophysique à Londres, auprès du Prix Nobel de médecine Archibald Hill, puis rejoint le laboratoire du neurobiologiste John Eccles, en Australie. Dans les années 1940, on découvre peu à peu les mécanismes par lesquels les neurones échangent des informations et les premières études portent sur une « synapse » un peu particulière, localisée non pas dans le cerveau, mais au niveau des muscles. C'est ce qu'on appelle la « jonction neuromusculaire », >



> point de contact où les extrémités des nerfs moteurs, qui commandent nos mouvements, rejoignent les fibres musculaires et déclenchent leur contraction.

Les neurobiologistes cherchent alors à comprendre comment l'information est transmise entre le nerf moteur et le muscle. Dès 1939, Bernard Katz se lance donc dans l'étude de ces phénomènes. Dans le laboratoire de John Eccles, Katz découvre une invention étonnante: de très fines électrodes en verre que l'on implante à l'intérieur d'une seule fibre musculaire pour étudier les variations du potentiel électrique dans ces fibres, d'après l'idée que la contraction des fibres musculaires est provoquée par des changements de potentiel électrique, eux-mêmes induits par l'arrivée d'un signal nerveux à l'extrémité du neurone moteur.

Ses tribulations ne sont pas finies et, dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, il retourne à Londres dans le laboratoire de Hill pour utiliser les nouvelles électrodes sur des lambeaux vivants de muscle de grenouilles. On lui a adjoint un jeune collègue américain, Paul Fatt.

Les yeux rivés aux enregistrements du potentiel électrique mesuré par leurs fines électrodes dans les fibres musculaires de grenouille, Katz et Fatt restent perplexes. Fatt vient d'augmenter fortement le gain de l'amplificateur. *A priori*, c'est un geste insensé, comme d'augmenter le son de votre chaîne audio lorsque vous êtes branché sur une station qui n'émet que des parasites. Mais à ce moment-là, sur la ligne fortement grossie représentant le potentiel électrique inerte de l'écran de l'oscilloscope, les

Les « quanta » de la pensée sont de petites poches de lipides appelées « vésicules », contenues dans l'extrémité des neurones présynaptiques. Ces vésicules contiennent des neurotransmetteurs qui sont relâchés dans la synapse et transmettent l'influx nerveux au neurone postsynaptique.

deux comparses voient apparaître de petites sautes désordonnées.

Un comportement bien étrange... Comme un simple « bruit » électrique que l'on peut observer dans les microcomposants électriques. Rien qui laisse présager un signal. Au premier abord, Katz et Fatt assimilent ces sautes de potentiel à des parasites liés à la mesure, qu'on appelle « artefacts ». Elles se produisent de façon imprévisible et spontanée, et ne semblent pas représenter un quelconque signal biologique. À première vue, rien qui explique comment un neurone moteur communique avec une fibre nerveuse!

## DES SIGNAUX NERVEUX MINIATURES

Mais Katz et Fatt augmentent encore le gain de l'amplificateur. Et là, leur perplexité franchit un nouveau cap. Ils raconteront qu'ils ont d'abord cru que les sautes d'intensité sur l'écran étaient dues à des tremblements du sol provoqués par le pas lourd de leur patron Archibald Hill, lequel avait pour habitude de s'enfuir dans les couloirs lorsqu'il ne souhaitait pas répondre à une personne lancée à sa recherche. Mais cette hypothèse est vite démentie.

Car une fois agrandis au maximum, les minuscules pics d'activité apparaissent comme une forme réduite d'une véritable onde électrique, telle celle provoquée par la transmission d'un influx nerveux à une synapse. Un profil de variation appelé « potentiel synaptique ».

Il s'agit donc de potentiels synaptiques miniatures, survenant spontanément et de

manière aléatoire. Katz et Fatt remarquent que ces potentiels n'apparaissent que lorsque l'électrode est insérée dans une fibre musculaire située juste sous le point de jonction entre le neurone moteur et la fibre musculaire. Il s'agit donc bien d'un «bruit» synaptique, à savoir une activité spontanée et désordonnée, comparable au bruit électrique. Mais qu'est-ce qui provoque ce bruit? Faut-il y voir, comme dans la plupart des phénomènes physiques, le résultat d'une agitation thermique?

Katz aurait pu ranger cette observation parmi d'autres curiosités neurophysiologiques, mais en bon biophysicien, il interroge la nature de ce mystérieux bruit biologique en 1950 dans un article paru dans la revue *Nature*. Et il va même jusqu'à proposer que ce bruit a des effets physiologiques importants.

Premièrement, il pose la question de l'origine de ce bruit. Quelques années plus tôt, c'est lui qui a mis en évidence la nature chimique de la neurotransmission à la jonction neuromusculaire. Il imagine donc que le bruit synaptique pourrait être dû à de toutes petites fuites de neurotransmetteurs (en l'occurrence, l'acétylcholine) des extrémités nerveuses vers la surface du muscle, ce qui causerait de petites dépolarisations que l'on verrait sous la forme des infimes sautes de potentiels prises pour le pas lourd de Hill dans les couloirs. C'est ce que Katz appelle alors les «potentiels synaptiques miniatures».

À un moment, le chercheur fait même l'hypothèse que chaque fluctuation électrique est due à la libération d'une seule molécule d'acétylcholine. En cela, il imagine une situation similaire à celle de la rétine, où les cellules photosensibles de l'œil réagissent à la réception d'un unique photon. Mais un calcul simple lui fait plutôt penser que l'acétylcholine doit être libérée par «paquets» estimés à environ 10000 molécules d'acétylcholine. Pour lui, ces paquets sont les briques élémentaires de la neurotransmission. Impossible d'imaginer une quantité moindre, car les potentiels synaptiques miniatures ont tous à peu près la même taille, de sorte que le «quantum» (l'unité minimale) de neurotransmission se situerait autour de ce seuil de 10000 molécules de neurotransmetteurs. Et, les potentiels miniatures surveillant de manière aléatoire, Katz s'attend à ce que ces quanta soient libérés spontanément, selon une probabilité faible.

Deuxièmement se pose la question de la fonction de ces potentiels synaptiques miniatures. On pourrait penser qu'ils représentent une activité synaptique de base, et que la fibre musculaire serait équipée de détecteurs d'acétylcholine afin de réagir par un événement électrique à la moindre libération d'un quantum de neurotransmetteur. Il s'agirait alors d'un mécanisme assurant un couplage fonctionnel très

sensible entre le nerf et le muscle, ce dernier frémissant à la moindre petite activité nerveuse, un peu comme lorsque les frissons nous gagnent progressivement au froid.

À partir de 1950, Katz passera des années à démontrer ce point de vue. Il démontrera en particulier qu'un potentiel d'action cheminant le long d'une fibre nerveuse jusqu'à la synapse déclenche la libération simultanée, au niveau de la synapse, de nombreux quanta d'acétylcholine, suscitant des potentiels synaptiques de grande taille qualifiés de «potentiels évoqués». Ce dernier terme précise dès lors que le potentiel électrique n'est pas spontané, mais provoqué par l'arrivée de l'influx nerveux dans le neurone présynaptique.

## LES QUANTA DE LA PENSÉE OBSERVÉS AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE

De fait, le potentiel évoqué peut être induit expérimentalement par une stimulation de la fibre nerveuse, et Katz démontrera également que la présence d'ions calcium augmente la probabilité d'émission des potentiels synaptiques miniatures. Ce qui sera interprété bien plus tard comme un effet activateur du calcium sur



# L'idée de Fatt était aussi insensée que de monter le son d'une station de radio émettant des parasites!

les «paquets» de neurotransmetteur... En tout état de cause, l'essentiel est que dans cette série d'études, Katz vient de démontrer que les potentiels du bruit synaptique sont en réalité des potentiels unitaires (des décharges uniques) obéissant à une loi du «tout ou rien», et représentant les blocs élémentaires des potentiels de plus grande taille de la neurotransmission musculaire. Une mécanique quantique de la neurotransmission est née.

Mais justement. De premiers doutes fusent. La vision de Katz n'est-elle pas trop inspirée de la physique quantique, très en vogue à l'époque, et éloignée du monde de la biologie? Un neurone a-t-il quelque chose à voir avec un >

> mécanisme quantique? Mais autour de 1955, la microscopie électronique va répondre à cette question. Pour la première fois, elle permet d'observer les structures fines des neurones et l'on voit alors apparaître les synapses pour de vrai... C'est là que l'on découvre, dans les terminaisons nerveuses des neurones présynaptiques, de petites billes toutes de même taille.

Il se trouve que de semblables « bulles » ont déjà été observées dans des cellules de la glande médullosurrénale (qui synthétise de nombreuses hormones, dont l'adrénaline), où l'on a déterminé qu'elles contiennent un neurotransmetteur. Pendant ce temps, à l'université de Washington, deux autres chercheurs, Eduardo De Robertis et Stanley Bennett, émettent l'idée que certains neurotransmetteurs peuvent être associés dans certaines conditions à des granules ou des vésicules intracellulaires. Les indices convergent, mais le monde scientifique hésite encore: les anatomistes et spécialistes de la microscopie électronique ne veulent pas prendre le risque d'interpréter leurs clichés à la lumière des spéculations savantes de biophysiciens...

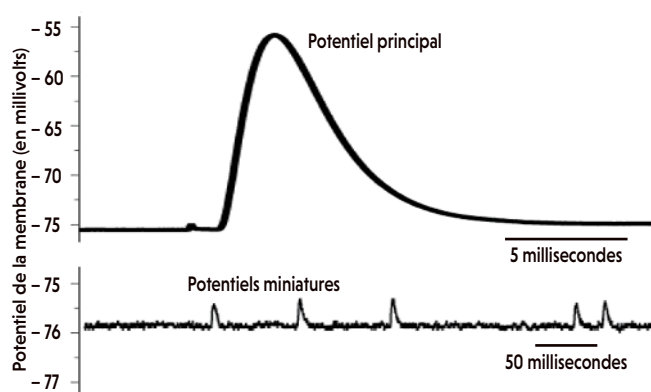
## LA PISTE DES VÉSICULES SYNAPTIQUES

C'est Katz lui-même qui franchira le pas en formulant son hypothèse: s'il existe des courants synaptiques miniatures de nature quantique et des vésicules dans les synapses, alors ces vésicules synaptiques pourraient contenir de l'acétylcholine en quantités fixes. Ces vésicules seraient les quanta de la neurophysiologie.

L'occasion se présente de s'exprimer publiquement sur ce sujet en 1955, en région parisienne, à Gif-sur-Yvette, lors du colloque international du CNRS « Microphysiologie comparée des éléments excitable ». À l'ouverture du congrès, le chef de file des neuroscientifiques français, Alfred Fessard, qui a mis en

## QUE SONT CES POTENTIELS MINIATURES ?

Quand un influx nerveux est transmis d'un neurone à son voisin au niveau d'une synapse, il prend la forme, dans le neurone postsynaptique, d'un potentiel d'action de large intensité (tracé du haut). Ce que Bernard Katz et Paul Fatt ont découvert, c'est que même dans une synapse inactive, de tout petits potentiels d'action (miniatures) sont émis de façon aléatoire (tracé inférieur). La faute à de microscopiques vésicules contenant des quantités minimales de neurotransmetteurs, qui traversent accidentellement la synapse. Quand la synapse est active, un grand nombre de vésicules sont émises et, cumulant leurs potentiels miniatures, créent le large potentiel d'action capable de se propager à longue distance.



évidence la neurotransmission chimique dans l'organe électrique du poisson-torpille en 1939, souligne l'importance des techniques microphysiologiques pour l'étude des « propriétés élémentaires » du système nerveux. Katz, au cœur du sujet, propose alors que les synapses fonctionnent en bombardant la membrane postsynaptique de quanta de neurotransmetteurs fixes, stockés dans des vésicules et libérés de façon spontanée et aléatoire, ou bien de manière synchronisée et provoquée par le mécanisme d'exocytose: il prédit que la libération du contenu des vésicules se produit par éclatement lors de leur fusion à la membrane extracellulaire, un principe de physique des membranes récemment décrit par le Belge Christian de Duve. « Naturellement, il est tentant, écrit Katz dans son rapport, de considérer les « vésicules » terminales comme les contenants structuraux des quanta d'acétylcholine, et aussi qu'au cours d'une collision critique avec la membrane présynaptique, le contenu d'une vésicule pourrait être déchargé suivant le mode du « tout ou rien » et produire les potentiels synaptiques miniatures. »

Tout semble ensuite s'organiser autour de cette vision novatrice. Le neuroanatomiste et

Pour la première fois,  
on observait  
les structures fines  
des neurones,  
en particulier  
les synapses

cytologiste René Couteaux (1909-1999), pionnier de la microscopie électronique en France, étudie les zones d'ancrage des vésicules, forgeant l'expression de « zone active » de la synapse, en étudiant le cycle d'exocytose et d'endocytose au niveau des synapses: les molécules de neurotransmetteur sont libérées par les vésicules (exocytose), avant d'être recyclées et stockées à nouveau dans des vésicules à l'intérieur des neurones (endocytose). Les travaux de Couteaux défendent clairement l'« hypothèse vésiculaire » de Katz, qui devient son ami, et chez lequel il effectuera un séjour. Finalement, un élève de Couteaux, le biochimiste Maurice Israël, isole des vésicules synaptiques contenant de l'acétylcholine à partir de l'organe électrique de la torpille... À propos de ce résultat, Katz adressa une lettre à René Couteaux en décembre 1968, écrivant qu'il s'agit là de son plus beau cadeau de Noël.

## UNE PRÉDICTION TROUBLANTE

Et l'aventure continue... Toujours dans les années 1950, Katz met au point un nouveau type d'électrode qui permet de libérer à volonté, comme au compte-gouttes, des quanta d'acétylcholine: l'électrode est munie d'un circuit

électrique qui permet de contrôler la sortie d'ions d'acétylcholine! Au cours des années 1970, grâce à cette technique, il étudie de plus près encore les fluctuations spontanées du potentiel de repos de la fibre musculaire en présence d'acétylcholine. Des analyses statistiques de ce « bruit » conduisent à émettre l'hypothèse que les molécules d'acétylcholine relâchées par micropaquets provoquent l'ouverture de pores moléculaires dans la membrane postsynaptique. Il s'agit ni plus ni moins des canaux ioniques, que l'on découvrira une décennie plus tard grâce aux travaux des Allemands Erwin Neher et Bert Sakmann.

Aujourd'hui encore, l'étude du « bruit des neurones » révèle bien d'autres mécanismes fondamentaux et surprenants comme des mécanismes moléculaires nouveaux et de nouvelles propriétés de réseaux de neurones. Bert Sakmann a certainement eu raison d'écrire, dans son mémoire biographique, combien Katz fut heureux dans ses intuitions, notamment sur le bruit biologique, qui se sont aujourd'hui imposées comme des théories classiques des neurosciences. Le milieu du xx<sup>e</sup> siècle aura bien été l'heure de gloire des quanta, dans tous les sens du terme! ■

## BIBLIOGRAPHIE

J. Ashmore, **Paul Fatt, 13 January 1924-28 September 2014**, *Biogr. Mems Fell. R. Soc.*, vol. 62, pp. 167-186, 2016.

J.-G. Barbara, **La Naissance du neurone**, Vrin, pp. 218-219, 2010.

B. Sakmann, **Sir Bernard Katz, 26 March 1911-20 April 2003**, *Biogr. Mems Fell. R. Soc.*, vol. 53, pp. 186-202, 2007.

J.-G. Barbara et T. Galli, **Fallait-il ignorer l'hypothèse non vésiculaire de la neurotransmission ?**, *Lettre des Neurosciences*, vol. 30, pp. 3-6, 2006.

## un animal... des animots

cycle de conférences

— les jeudis à 19h



**cité**

sciences  
et industrie

### 9 janvier

**Langages, langues, dialectes animaliers : les dictionnaires des animaux**

avec Astrid Guillaume, maître de conférences en sciences du langage, Sorbonne Université.

### 16 janvier

**Sifflements, chants et gazouillis, mais que disent les oiseaux ?**

avec Sébastien Derégnaucourt, éthologiste, professeur à l'université Paris-Nanterre.

### 23 janvier

**Le langage n'est pas le propre de l'Homme, parole de singe !**

avec Alban Lemasson, éthologiste, professeur, université de Rennes 1, université de Caen Normandie, CNRS.

### 30 janvier

**Des clics et des clangs : le langage énigmatique des cachalots**

avec François Sarano, océanographe, plongeur professionnel, cofondateur de l'association Longitude 181 Nature.

Cité des sciences et de l'industrie  
30, avenue Corentin-Cariou - 75019 Paris  
M Porte de la Villette 13b Cité des sciences et de l'industrie

Informations sur [cite-sciences.fr](http://cite-sciences.fr)

AVEC LE SOUTIEN DE **POUR LA SCIENCE** Cerveau & Psycho