

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...

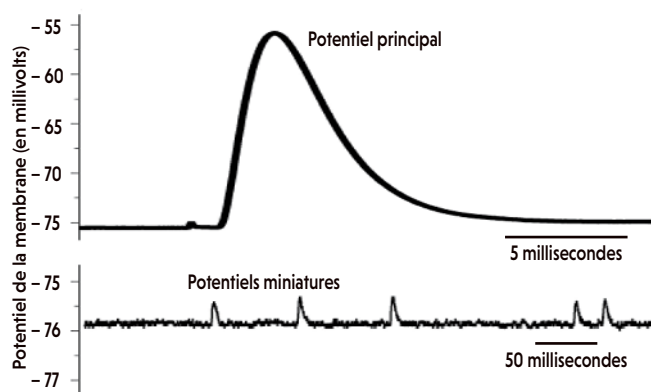
LA PISTE DES VÉSICULES SYNAPTIQUES

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 excitables ». 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