

Bernard Katz : À l'écoute du bruit des neurones

Jean-Gaël Barbara

▶ **To cite this version:**

Jean-Gaël Barbara. Bernard Katz : À l'écoute du bruit des neurones. Pour la science, 2019. halshs-03091444

HAL Id: halshs-03091444
https://shs.hal.science/halshs-03091444

Submitted on 31 Dec 2020

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.

Bernard Katz
À l'écoute du bruit des neurones

Jean-Gaël Barbara
Chercheur en histoire des neurosciences au CNRS,
au laboratoire Neuroscience Paris Seine, Sorbonne université et Sorbonne Paris Cité – laboratoire Sciences, Philosophie, Histoire.

Versions adaptées parues : J.G. Barbara, 2019, Bernard Katz : les bulles de la pensée, *Cerveau & Psycho*, ISSN 1639-6936, 2019, 112, 32-37 et *Pour la science*, ISSN 0153-4092, janvier 2020.

Le bruit est pour nous tout autant une nuissance qu'une pollution sonore affectant le quotidien et un danger pour la santé. Dans nos sociétés modernes, il nous empêche de nous concentrer, d'être détendu et engendre inconsciemment l'anxiété, source au long-terme de troubles plus graves. Dans le silence, au contraire, le bruit d'une brindille sèche brisée nette peut sauver une vie, car dans la savanne la fuite de l'antiloppe et sa survie commencent par se jouer au premier signal.

Cependant, dans la théorie classique de l'information, le bruit est un paramètre qui brouille un signal, comme dans la nature le vent qui emporte parfois les bruits au loin. Progressivement les biologistes ont compris que les systèmes perceptifs des organismes vivants fonctionnent selon ces deux modes. Dans le premier, le signal très faible surgit de l'obscurité ou du silence, alors que dans le second, il doit être détecté au milieu d'autres signaux qui l'obscurcissent et le brouillent. Un signal peut donc faire partie du bruit lui-même, et dans ce cas, il faut apprendre à le quantifier, à l'analyser et à le décoder. Paradoxalement donc, le bruit peut être porteur de beaucoup d'informations.

Le biophysicien britannique, d'origine juive allemande, Bernard Katz (1911-2003) a été l'un des premiers scientifiques à comprendre l'intérêt d'étudier le bruit biologique des neurones. Comment a-t-il pu arriver à cette perspective ? Katz, unique enfant d'un couple, dont le père juif russe avait déjà dû fuir l'antisémitisme, est un élève brillant qui se tourne vers la médecine en Allemagne, car il sait qu'il devra, comme son père, quitter son pays de naissance. Il émigre avec sa famille en Angleterre et devient un biophysicien de haut niveau en se formant chez Archibald Vivian Hill (1886-1977), co-lauréat du Prix Nobel de physiologie ou médecine de 1922. Puis Katz choisit de rejoindre John Eccles qui est retourné en Australie, vers la fin de l'année 1939, où il travaille sur la neurotransmission musculaire. Là Katz découvre les nouvelles microélectrodes en verre qu'on implante à l'intérieur d'une seule fibre musculaire (voir Cerveau & Psycho N° 109 - Avril 2019).

Les neurophysiologistes s'intéressent alors à de nombreux aspects de cette neurotransmission à la plaque motrice, c'est-à-dire à la jonction synaptique entre le nerf moteur et le muscle, et d'abord à sa nature chimique ou électrique. Katz et Kuffler démontrent qu'il s'agit d'un processus chimique contre les idées antérieures de leur patron, Eccles (Cerveau & Psycho N° 109 - Avril 2019).

L'étude du bruit synaptique suivra bientôt, mais pour l'heure, après la Seconde Guerre mondiale et son mariage, Katz retourne travailler chez Hill à Londres en 1946, où il commence à utiliser les nouvelles électrodes sur des lambeaux vivants de muscle avec un plus jeune collègue américain, Paul Fatt (1924-2014).

Dans les expériences de Katz et Fatt, ce sont ces nouvelles électrodes qui vont mettre sur la voie du bruit électrique des neurones. Dès le matin, Katz préparait la microdissection du

muscle de grenouille. Quant à lui, Fatt avait préparé les électrodes la veille en étirant des tubes de verre à la flamme et à la main. L'expérience commençait et c'était toujours Fatt qui était à la manœuvre en déplaçant les microélectrodes avec un manipulateur de manière à pénétrer à l'aveugle une seule fibre musculaire. Katz et Fatt regardaient le potentiel de l'électrode sur l'écran de l'oscilloscope. Katz serrait les dents tant l'expérience était toujours aléatoire. C'était gagné enfin, lorsque le potentiel chutait à l'extrémité effilée en aiguille de la microélectrode, dont le bout, de l'ordre d'un demi-millième de millimètre, s'était inséré proprement dans une fibre musculaire sans la léser.

On pouvait alors commencer à observer les courants synaptiques, comme Katz avait commencé à le faire en Australie avec des électrodes plus simples. Mais à chaque seconde, un « gros problème » pouvait surgir, une pénétration d'ions calcium de la solution saline, dans laquelle baignait le muscle, à l'intérieur de la fibre, par une petite fuite autour de l'électrode. La fibre musculaire implantée se contractait alors brusquement, en faisant sauter et sortir la microélectrode. Tout était alors à recommencer. Lorsque l'expérience donnait une bonne série de mesures, Katz sortait son appareil photo pour prendre des clichés de l'écran de l'oscilloscope pour des quantifications ultérieures au crayon et à la règle.

L'expériene valait tout de même le coup, tant le mystère de ces courants synaptiques demeurait. Fatt le formulait ainsi : « Comment passe-t-on de la plaque motrice à l'ensemble ? », c'est-à-dire, comment expliquer le phénomène de la contraction musculaire par les courants synaptiques faibles et locaux induits par l'influx des fibres nerveuses. Pour les neurophysiologistes, c'était là une grande question classique. Elle était plus mystérieuse encore quand il s'agissait de comprendre les liens entre les courants électriques des neurones du cerveau, les grandes ondes cérébrales de l'électroencéphalographie et la pensée. Cela semblait plus complexe encore qu'expliquer les climats par des relevés locaux de pressions atmopshériques : une question d'échelles et de dynamiques complexes dans lesquelles le chaos joue toujours un rôle.

En milieu de journée, Katz et Fatt terminaient l'expérience. Fatt s'en allait déjeuner dans un restaurant pas cher en laissant Katz à l'entrée du métro. Dans l'après-midi, Fatt revenait au laboratoire pour préparer de nouvelles microélectrodes. Les microélectrodes devaient être de la veille ou de l'avant-veille, peut-être un peu par supertition. Qui sait ? Les microélectrodes semblaient devenir cassantes en devenant plus difficiles à remplir avec la solution concentrée de chlorure de potassium.

Puis, un jour du printemps 1950, un peu « par chance » selon Fatt, et un peu comme dans l'expérience de Magoun et Moruzzi (voir Cerveau et Psycho N° 109 - Avril 2019), Fatt augmenta le gain de l'amplificateur. La trace de la ligne de base du potentiel devint énorme sur l'écran de l'oscilloscope ; de petits artefacts inhabituels sautaient de temps en temps spontanément. On augmenta encore le gain. Kat et Fatt bondirent dans le couloir pour voir si ce n'était pas le pas lourd du patron, Hill, lorsqu'il cherchait nerveusement à fuire quelqu'un qui cherchait à lui parler. Mais ces petits « blips », lorsqu'ils étaient agrandis, présentaient bien la forme exacte des potentiels synaptiques ! Il s'agissait donc bien de potentiels synaptiques *miniatures* survenant spontanément, de manière complètement aléatoire. Katz et Fatt remarquèrent qu'ils n'apparaissaient que lorsque la microélectrode était insérée dans une fibre musculaire sous une plaque motrice, c'est-à-dire sous la zone de contact avec les terminaisons nerveuses. C'était donc bien un « bruit synaptique », comparable au bruit électrique ; ce nouveau bruit était-il de même nature et dû aussi à l'agitation thermique ?

Katz aurait pu ranger cette observation parmis d'autres curiosités neurophysiologiques, mais après mûre réflexion, le biophysicien qu'il était s'interrogea sur ce mystérieux bruit biologique en 1950 dans un article de la revue *Nature*. Il proposa même qu'il puisse avoir des effets physiologiques importants. Premièrement, quelle pouvait être son origine ? Pour Katz qui avait démontré la nature chimique de la neurotransmission à la plaque

motrice, ce « bruit » devait survenir suite à une fuite de molécules d'acétylcholine des extrémités nerveuses vers la surface du muscle, en causant de petites dépolarisations : les potentiels synaptiques miniatures. Katz fit même l'hypothèse que chaque fluctuation électrique pouvait être due à la libération d'une seule molécule d'acétylcholine, en comparaison avec les cellules sensorielles de la vision capables de détecter un seul photon. Mais un calcul simple lui fit plutôt penser que l'acétylcholine devait être libérée par paquets. Comme les miniatures étaient de taille grosso modo identique, Katz proposa qu'ils étaient dus à la libération d'un quantum fixe de peut-être 10 000 molécules. Aussi, les miniatures survenant de manière aléatoire, on pouvait penser que ces quanta étaient libérés spontanément et avec une probabilité faible.

Katz posa ensuite la question de la fonction de ces potentiels synaptiques miniatures. On pouvait penser par exemple qu'ils représentaient une activité synaptique basale et que la fibre musculaire devait être équipée de détecteurs d'acétylcholine pour réagir par un événement électrique à la moindre libération d'un quantum de neurotransmetteur. Il pouvait s'agir là d'un mécanisme assurant un couplage fonctionnel très sensible entre le nerf et le muscle, le muscle frémissant à la moindre petite activité nerveuse, un peu comme quand les frissons nous gagnent progressivement au froid.

Katz avait aussi remarqué qu'une variation ténue de la pression osmotique de la solution saline de la préparation expérimentale augmentait un peu la probabilité des potentiels miniatures devenant légèrement plus fréquents. Katz fit alors l'hypothèse que cette probabilité était un indice physiologique pouvant varier de manière physiologique ou anormale, comme lors d'un empoisonnement à l'ésérine empêchant la dégration naturelle de l'acétylcholine à la synapse.

Dans cette première discussion théorique sur le bruit synaptique, Katz proposa donc qu'il représentait une activité synaptique basale pouvant être régulée par des paramètres multiples. À partir de 1950, Katz passa des années à démontrer ce point de vue. Il démontra en particulier qu'un potentiel d'action cheminant le long d'une fibre nerveuse jusqu'à la synapse déclenchait la libération simultanée de plusieurs paquets d'acétylcholine. Cela avait pour conséquence de produire un potentiel synaptique de grande taille dit « évoqué » parce qu'il pouvait être induit expérimentalement par une stimulation de la fibre nerveuse. Katz démontra également par la suite que la probabilité d'occurrence spontanée des potentiels synaptiques miniatures pouvait être accrue en augmentation la concentration d'ion calcium dans la solution saline expérimentale et baissée par sa diminution. Dans cette série d'études, Katz démontra ainsi que les potentiels du bruit synaptique étaient en réalité des potentiels unitaires obéissant à une loi du tout-ou-rien représentant les blocs élémentaires des potentiels de plus grande taille de la neurotransmission musculaire.

Cependant, pour l'heure, l'interprétation du bruit synaptique demeurait en partie théorique et spéculative et encore mystérieuse. Qu'étaient en réalité ces quanta d'acétylcholine ? La vision de Katz n'était-elle pas trop inspirée de la physique et éloignée du monde de la biologie ? Le neurone avait-il quelque chose à voir avec un mécanisme quantique ?

Puis, autour de 1955, ce fut l'essor de la microscopie électronique qui commença à être utilisée pour des tissus biologiques mous, comme le tissu nerveux. On put enfin connaître les structures fines des neurones avec les premiers travaux de James David Robertson (1923-1995), Sanford Louis Palay (1918-2002), Henry Stanley Bennett (1889-1972) et Eduardo De Robertis (1913-1988). On visualisa pour la première les synapses comme des contacts étroits entre deux membranes, pré-synaptique et post-synaptique, séparées par un espace, la fente synaptique. Or on vit dans les éléments pré-synaptiques de petites billes de même taille, des sortes de granules, comme ceux qui avaient été décrits dans les cellules chromaffines de la médullo-surrénale.

C'est Katz encore qui va alors prendre l'avantage dans l'énoncé d'une nouvelle hypothèse qu'il énonce en 1955. Katz sait que les granules des cellules chromaffines contiennent un neurotransmetteur. De leur côté, De Robertis et H.S. Bennett émettent l'idée que certains neurotransmetteurs peuvent être associés dans certaines conditions à des particules, des granules ou encore des vésicules intracellulaires. Mais dans leur ensemble, les anatomistes en microscopie électronique restent prudents ; ils ne ne prennent pas le risque d'interpréter leurs clichés à la lumière des spéculations savantes des biophysiciens.

Ce fut donc Katz qui franchit le pas pour formuler une nouvelle hypothèse audacieuse. S'il existe des courants synaptiques miniatures de nature quantique et des vésicules dans les synapses, alors peut-être ces vésicules synaptiques contiennent-elles de l'acétylcholine en quantités fixes ? Ces vésicules peuvent-elles être les quanta de la neurophysiologie ?

Katz saisit une belle occasion pour 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 colloque, le chef de file des neuroscientifiques français, Alfred Fessard, ayant démontré la neurotransmission chimique dans l'organe électrique de la torpille en 1939, souligna l'importance des techniques microphysiologiques pour l'étude des « propriétés élémentaires » du système nerveux. Katz est au cœur du thème puisqu'il va proposer un mécanisme qui implique de nouvelles propriétés élémentaires des synapses par ses travaux de microphysiologie.

C'est ainsi que Katz propose que les synapses fonctionnent en bombardant la membrane post-synaptique de quanta de neurotransmetteurs fixes, stockés dans des vésicules et libérés de façon spontannée et stochastique ou de manière synchronisée et provoqué par le mécanisme d'exocytose : la libération du contenu des vésicules par éclatement lors de leur fusion à la membrane extracellulaire récemment décrit par Christian de Duve. « Naturellement, il est tentant, écrit Katz dans son rapport, de considérer les « vésicules » terminales comme les contenants structuraux des quanta d'ACh (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 tout-ou-rien et produire les e.p.p. [potentiel synaptique] miniatures […] ».

C'est ainsi que l'étude du bruit synaptique révéla à Katz l'un des mécanismes fondamentaux du fonctionnement des synapses. Par la suite, en France, le neuroanatomiste et cytologiste, René Couteaux (1909-1999), un pionnier de la microscopie électronique en France, étudia les zones d'ancrage des vésicules et forgea l'expression de « zone active », en étudiant le cycle exocytose-endocytose aux synapses. Les travaux de Couteaux défendaient l' « hypothèse vésiculaire » de Katz qui devint son ami, et chez lequel il effectua un séjour. Puis un élève de Couteaux, le biochimiste, Maurice Israël, isola par la suite, à Oxford dans le laboratoire de Victor Whittaker, des vésicules synaptiques contenant de l'acétylcholine à partir de l'organe électrique de Torpille. À propos de ce résultat, Katz adressa une lettre à René Couteaux en décembre 1968, écrivant qu'il s'agissait là de son plus beau cadeau de Noël !

Mais l'aventure de l'étude du bruit dans les neurones était loin d'être terminée, tant il existe bien d'autres sources de bruit, dont certaines encore à découvrir. Dans les années 1950, Katz mit au point une nouvelle microélectrode capable de libérer des quanta d'acétylcholine en chargeant l'intérieur de la pipette en verre par un courant électrique contrôlant la sortie des ions d'acétylcholine. Puis au cours des années 1970, il étudia avec cette technique de plus près encore le bruit du signal du potentiel de repos de la fibre musculaire en présence d'acétycholine. Des analyses statistiques de ce bruit permient de faire l'hypothèse d'un mécanisme d'ouverture de pores moléculaires par les molécules d'acétylcholine. C'était les canaux ioniques découverts une décennie plus tard grâce à la technique du patch-clamp par E. Neher et B Sakmann. Aujourd'hui encore, l'étude du bruit dans les neurones révèle bien

d’autres mécanismes fondamentaux et surprenants comme des mécanismes moléculaires nouveaux et de nouvelles propriétés de réseaux de neurones. B Sakmann a certainement eu raison d’écrire, dans son mémoire biographique, combien Katz fut heureux dans ses intuitions, notamment sur le bruit biologique, qui sont devenues aujourd’hui des théories neuroscientifiques classiques.

Références

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

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

J.G. Barbara, T. Galli, 2006. « Fallait-il ignorer l'hypothèse non-vésiculaire de la neurotransmission ? », Lettre des Neurosciences, 30, pp. 3-6, https://www.neurosciences.asso.fr/qui-sommes-nous/la-lettre.

Jean-Gaël Barbara, *La naissance du neurone*, Paris, Vrin, p. 218-219.