



Etude de l'expression de l'homéoprotéine Engrailed dans l'hippocampe et de ses effets sur la complexité dendritique

Asma Soltani

► To cite this version:

Asma Soltani. Etude de l'expression de l'homéoprotéine Engrailed dans l'hippocampe et de ses effets sur la complexité dendritique. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2014. Français. NNT : 2014PA05T006 . tel-01124327

HAL Id: tel-01124327

<https://theses.hal.science/tel-01124327>

Submitted on 6 Oct 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.

Thèse

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Paris Descartes

Discipline : Sciences de la vie

Présentée et soutenue publiquement par

Asma SOLTANI

Le 25 février 2014

**Étude de l'expression de l'homéoprotéine Engrailed dans
l'hippocampe et de ses effets sur la complexité
dendritique**

Devant un jury composé de :

Directeur de thèse : Olivier STETTLER, Professeur (Université Paris Est Créteil)

Président de jury : Thierry GALLI, DR1 (Université Paris Diderot)

Rapporteur : Alain TREMBLEAU, Professeur (Université Pierre et Marie Curie)

Rapporteur : Dominique MÜLLER, Professeur (Université de Genève)

Examineur : Florence MASCHAT, DR2 (Université Montpellier I)

Examineur : François DARCHEN, DR2 (Université Paris Descartes)

À mes parents.

REMERCIEMENTS

Me voici arrivée au moment, tant attendu, d'écrire les remerciements, j'espère n'oublier personne.

Je remercie vivement les membres du jury qui me font l'honneur d'accorder leur attention et leur expertise à ce travail. Merci au D^r Thierry Galli d'avoir accepté de présider ce jury. Je remercie P^r Dominique Müller et le P^r Alain Trembleau d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et d'en être les rapporteurs, ainsi que le D^r Florence Maschat pour avoir accepté le rôle d'examinatrice.

Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, le P^r Olivier Stettler, sans qui ce travail n'aurait pu se faire. Merci de m'avoir accompagnée durant ces trois années à travers les phases, loin d'être toutes faciles, de la thèse. À ton contact j'ai énormément appris – bien plus que les nombreuses expressions idiomatiques que tu aimes tant ! Merci pour ton optimisme à toute épreuve, ton enthousiasme, ta patience, ton souci de la pédagogie, et la confiance que tu m'as accordée pour mener ce travail. Un directeur aussi disponible et investi, c'est loin d'être la norme, j'ai eu de la chance et je t'en remercie.

Merci au D^{r2} François Darchen de m'avoir accueillie au sein du laboratoire et de son équipe. Je te remercie pour ta disponibilité, ton souci permanent de la cohérence, ta rigueur et ta sympathie.

À Olivier et François, merci d'avoir relu avec attention ce manuscrit, d'y avoir consacré du temps ; j'aurais appris jusqu'au bout !

Je remercie chaleureusement les P^r Jean-Claude Chottard et Philippe Ascher dont la persévérance a permis la création de la Filière Médecine Sciences au sein de l'Université Paris-Descartes, qui m'a permis cette bifurcation vers la recherche dès ma deuxième année d'études de médecine et d'enrichir ma formation médicale. Je remercie également tous les professeurs de la filière.

Merci à Mylène Bisson pour ton dévouement ta bienveillance et ta gentillesse. Je remercie tous mes camarades de la filière Médecine Sciences et de l'Ecole de l'INSERM pour leur soutien et les discussions toujours enrichissantes. Un merci particulier à Gabriella, Timothée et Skerdi !

J'aimerais remercier tous nos collaborateurs, les D^r Marcel Lauterbach et Marc Guillon pour les nombreuses heures passées dans la pièce du fameux STED et les belles images d'épines dendritiques, ainsi qu'à leur équipe dirigée par D^r Valentina Emiliani. Merci aux D^r Vivien Chevalere et Rebecca Piskorowski, pour leur expertise et leur sympathie. Merci au futur D^r Giulia Zunino pour les interminables comptages d'épines dendritiques, sa bonne humeur et sa gentillesse ainsi qu'au P^r Yuri Bozzi. Merci aux D^r Rajiv Joshi, D^r Alain Joliot, D^r Julia Fuchs, D^r Ken Moya et P^r Alain Prochiantz pour leur expertise et les nombreuses discussions, ainsi que leur accueil durant les deux mois que j'ai passés au Collège de France dans leur laboratoire.

Mes remerciements vont aux membres de l'équipe « Dynamique Membranaire et Maladies Neurologiques » : au D^r Claire Desnos pour ton expertise, ton humour, ta disponibilité et les nombreuses discussions scientifiques ou non ; à Nathanaël Larochette qui m'a aidée à trouver mes marques au laboratoire et à mettre au point les capricieuses cultures primaires, merci pour ton sens de l'humour

et ta patience face à ma maladresse ; à D^r Isabelle Franget, merci pour ton efficacité. Merci également aux futures D^r Zahra Jaffal et D^r Dany Khamsing, ainsi qu'à Solène Lebrun, mes adorables collègues de bureau, pour les cafés, les restau' japonais, votre précieux soutien, les longues soirées passées au laboratoire, les fous rires, les coups de *blues* et tout le reste.

Je remercie les autres membres de l'unité UMR8192 : D^r Bruno Gasnier responsable de l'équipe « Transporteurs Intracellulaires » pour ta bienveillance, les nombreuses discussions scientifiques, et tes conseils ; Carole Sens, merci pour ton soutien, ta gentillesse et ton efficacité, ta bienveillance avec moi qui remplissait si mal les bons de commande et les fiches de mission ; Cécile Debacker pour tes conseils toujours avisés et ta compétence ; Seana O'Reagan pour ton soutien, ta joie de vivre communicative et les longues discussions le dimanche au laboratoire ; Caroline Bertrand pour ta disponibilité et ta bonne humeur ; le futur D^r Adrien Jézégou pour les discussions théoriques autour de la vie de thésard ; le futur D^r Xavier Leray pour les discussions autour de l'électrophysique et pour m'avoir fait découvrir le gâteau à la praline ; merci enfin au D^r Christine Anne, à Christophe Ribes et à Eli Berda.

À mes co-externes à l'hôpital Sofia, Tiphaine et Thomas, merci pour les cafés et les discussions autour de la médecine, de l'ECN et autres charmantes perspectives, votre soutien dans la dernière ligne droite m'a été précieux.

Merci au Ministère l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour ma bourse de thèse, à l'Association France Alzheimer pour le financement de nos projets.

« Call it a clan, call it a network, call it a tribe, call it a family. Whatever you call it, whoever you are, you need on »

J. Howard

Ces remerciements ne seraient pas complets sans un mot pour les amis dont le soutien a été précieux : le futur D^r Rima Seddiki pour m'avoir soutenue et encouragée sans cesse, Saida et Ghofran ainsi que ma seconde famille, la famille Ben Bdira de m'avoir supportée pendant la période mouvementée de l'écriture. À tous les autres qui ont été là durant ces trois années et dont le soutien a été précieux : Khaoula A., Khaoula B., Emina, Eya, Hayette, Leila, Fatiha, Maya, Abderahmene, Anissa, Nour, ainsi que Jamila B. et Samia D., les moments passés à Initiatives et Changements ont été de véritables bouffées d'air frais.

À mes sœurs : Chayma grâce à qui Word n'a plus aucun secret pour moi, Nouçayba pour les sms d'encouragements et Mimi pour le soutien moral et les blagues. À mes adorables petits frères Rayen et Idris pour qui les mots *stubby* et *spines* ne sont plus des mots « bizarres », je vous pardonne pour le boucan.

Last but not least, merci à mes parents, votre soutien est sans faille ; y compris lorsque j'ai fait des choix qui vous paraissaient incompréhensibles, il n'a pas faibli. Merci de m'avoir transmis la passion d'apprendre sans cesse. Enfin, votre courage et votre combat pour votre pays et votre liberté sont une source inépuisable d'inspiration. Je termine en disant merci à ma mamie qui, même à des centaines de kilomètres, a été l'un de mes plus grands soutiens.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction.....	1
I. Mise en place de l'architecture dendritique du neurone	2
1. Les acteurs de la dendritogenèse	2
A. Le cytosquelette.....	5
B. Les RhoGTPases	6
C. Le BDNF.....	6
D. Les facteurs de transcription	7
2. Rôle de l'arborisation dendritique dans la propagation des signaux excitateurs.....	12
II. Les synapses.....	15
1. Généralités	15
A. Les synapses excitatrices glutamatergiques	15
B. Les cellules inhibitrices GABA-ergiques	16
C. Les synapses inhibitrices GABA-ergiques	18
2. Les épines dendritiques, support de la plasticité synaptique	19
A. Description morphologique et classification.....	19
B. Description des constituants moléculaires des épines dendritiques.....	22
a. La densité post-synaptique.....	22
b. Le spinosquelette et ses régulateurs	25
C. Morphogenèse des épines dendritiques.....	34
a. Le modèle de Sotelo	34
b. Le modèle de Miller/Peters	34
c. Le modèle filopodial	35
d. Vers un modèle de spinogenèse unifié	37
D. Dynamique des épines dendritiques dans la plasticité synaptique	38
a. Les différentes formes de plasticité	38
i. La plasticité à court-terme	38
ii. La plasticité à long-terme.....	39
La LTP	39
La LTD	40
iii. La métaplasticité.....	42
iv. La plasticité homéostatique.....	43
b. Le rôle de la plasticité morphologique des épines dendritiques	43
i. Influence du volume de la tête d'une épine dendritique.....	43
ii. Changements morphologiques de la tête de l'épine dendritique et LTP ou LTD	44
iii. Changements morphologiques induits par l'apprentissage	44
c. Plasticité des différents types d'épines dendritiques.....	45
i. La plasticité des épines <i>thin</i> et <i>mushroom</i>	45
ii. La plasticité des épines <i>stubby</i>	47
d. Les acteurs de la plasticité des épines dendritiques.....	48
i. Le rôle du spinosquelette dans la plasticité.....	48
ii. Distribution des organites au sein des épines dendritiques	49
iii. Synthèse protéique locale dans la plasticité	49
iv. Trafic des protéines membranaires.....	50
v. La matrice extracellulaire.....	50
vi. Les cellules gliales : un rôle actif dans la plasticité des épines dendritiques.....	52

III. Les pathologies affectant l'arborisation dendritique et les épines dendritiques	53
1. La schizophrénie	55
2. La maladie d'Alzheimer	56
3. Les Troubles du Spectre Autistique (TSA)	59
A. Les TSA : symptômes et comorbidités	59
B. Mécanismes moléculaires et modèles animaux.....	60
C. L'autisme et les anomalies des épines dendritiques	62
D. L'autisme et les anomalies de la traduction.....	63
E. Le déséquilibre inhibition/excitation dans l'autisme.....	64
F. Le syndrome de l'X Fragile	64
IV. L'homéoprotéine Engrailed dans la plasticité neuronale	66
1. Généralités : de l'homéoboîte à l'homéoprotéine.....	66
2. L'homéoprotéine Engrailed.....	67
3. Expression cérébrale d'Engrailed au cours de l'embryogenèse et à l'âge adulte	68
A. Structure d'Engrailed	69
B. Engrailed, facteur de transcription	70
a. Fonction et localisation sub-cellulaire.....	70
b. Gènes cibles.....	72
C. Engrailed, facteur de traduction	74
a. Rôle d'eIF4E.....	74
b. Engrailed dans le guidage axonal.....	75
c. Engrailed dans la maladie de Parkinson	76
4. Engrailed, une molécule de signalisation	76
A. Internalisation	76
B. Sécrétion	77
C. L'exemple d'Otx2.....	77
5. Rôle des homéoprotéines dans la morphogenèse et plasticité neuronales.....	79
6. Engrailed, gène de susceptibilité à l'autisme	80
Procédures expérimentales	83
1. Culture cellulaire.....	84
A. La préparation des cellules d'hippocampe	84
B. Préparation du milieu conditionné.....	85
C. Préparation des lamelles recouvertes de poly-D-lysine	86
D. La transfection.....	86
2. Préparation de cellules d'hippocampe de souris TG2576.....	87
A. Génération des souris TG2576.....	87
B. Culture cellulaire.....	87
C. Génotypage des souris TG2576.....	88
3. Immunomarquages et Imagerie.....	88
A. Imagerie en épifluorescence	89
B. Imagerie confocale	89
C. Analyse des images et classification des épines dendritiques - Utilisation du logiciel IMARIS.....	89
4. Western blot.....	91
5. SuNSET	92
A. Protocoles de stimulation de la traduction et traitement à la puromycine	93
B. Immunofluorescence et quantification des images	93
6. Préparation des oligomères d'A β	94
A. Préparation des films d'A β O	95

Illustrations

Figure 1 : Illustration de Ramón y Cajal montrant différents types neuronaux.....	3
Figure 2 : Dynamique des dendrites et épines dendritiques au cours du développement	4
Figure 3 : Les épines dendritiques.....	4
Figure 4 : Différentes classes de molécules impliquées dans la régulation de l'arborisation dendritique	8
Figure 5 : Structure des neurones pyramidaux de l'hippocampe et domaines d'input synaptique (rat)	13
Figure 6 : Relations entre le cytosquelette du dendrite et de l'épine dendritique.....	14
Figure 7 : Synapse excitatrice.....	16
Figure 8 : Synapse inhibitrice.....	18
Figure 9 : Visualisation de la morphologie des épines dendritiques dans un neurone pyramidal de la région CA3 de l'hippocampe.....	21
Figure 10 : Limite de la classification morphologique des épines dendritiques.....	22
Figure 11 : Protéines de la densité post-synaptique d'une synapse glutamatergique	24
Figure 12 : Cytosquelette d'actine dans une épine de type thin.....	27
Figure 13 : Organisation du spinosquelette d'actine.....	27
Figure 14 : Voies de signalisation stabilisatrices et déstabilisatrice des épines dendritiques	28
Figure 15 : Les trois modèles de spinogenèse	37
Figure 16 : LTP et LTD dépendantes des récepteurs NMDA dans la région CA1	41
Figure 17 : Modèle du trafic des récepteurs AMPA durant la LTP et LTD.....	42
Figure 18 : Diffusion latérale des récepteurs AMPA dans les épines dendritiques et morphologie du cou	46
Figure 19 : Voie de signalisation de remodelage du spinosquelette d'actine.....	49
Figure 20 : Modèle de consolidation de la LTP à la synapse via la matrice extracellulaire.....	51
Figure 21 : Évolution putative de la densité des épines dendritiques et des synapses au cours de la vie chez l'Homme	54
Figure 22 : Altérations de l'architecture dendritique et mécanismes impliqués dans la schizophrénie	56
Figure 23 : Altérations de l'architecture dendritique et mécanismes impliqués dans la maladie d'Alzheimer	58
Figure 24 : Principales protéines associées aux TSA et description des déficits dans les modèles animaux correspondants.....	61
Figure 25 : Altérations de l'architecture dendritique et mécanismes impliqués dans les TSA	62
Figure 26 : Altérations de l'architecture dendritique et mécanismes impliqués dans le FXS	65
Figure 27 : Expression des gènes Hox et organisation génomique.....	67
Figure 28 : Structure de la protéine Engrailed-2 et ses différents domaines d'interaction (A) et de l'homéodomaine (B).....	71
Figure 29 : Structure de l'homéodomaine d'Engrailed et interaction avec l'ADN	73

Figure 30 : Mécanisme d'initiation de la traduction selon la voie cap-dépendante	75
Figure 31 : Représentation schématisée des voies « non-cell-autonomous » et « cell-autonomous ».....	78
Figure 32 : Positions des 5 SNPs du gène EN2 et des sites supposés de liaison des facteurs de transcription.....	82
Figure 33 : Schéma des voies de signalisation de mTOR.....	132

Tableaux

Tableau 1 : Molécules de régulation de la morphologie des dendrites (Vertébrés)	8
Tableau 2 : Acteurs moléculaires de la morphologie des épines dendritiques.....	28
Tableau 3 : Expression d'Engrailed-1 et 2 au cours du développement embryonnaire et à l'âge adulte (Souris).....	69
Tableau 4 : Gènes cibles potentiels d'Engrailed	74
Tableau A1 : Milieu NB27 d'ensemencement des neurones d'hippocampe murin	86
Tableau A2 : Milieu de culture des gliales d'hippocampe murin.....	87
Tableau A3 : Milieu HTD de trypsinisation des neurones d'hippocampe	87
Tableau B : Anticorps et dilutions utilisés	91
Tableau C : Anticorps utilisés (SuNSET).....	94
Tableau II.3 : La traduction induite par Engrailed n'est pas inhibée par A β O	118
Tableau II.4 : Engrailed maintient la néo-synthèse protéique dans les neurones TG2576	119
Tableau 5 : Gènes dont l'expression est diminuée dans l'hippocampe des souris En1 ^{-/-}	127

ABBREVIATIONS

#	D	G
4E-BPs : Eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein	DG : Dentate Gyrus	GABA : γ -AminoButirique Acid
A	DISC1 : Disrupted In Schizophrenia 1	GAD67 : Glutamic Acid Decarboxylase
AβO : Oligomères d'A β	DIV : Day In Vitro	GAG : Glycosaminoglycans
Abp1 : Actin Binding Protein 1	DR1 et DR2 : Dopamine Receptor 1 et 2	GAP : GTPaseActivating Proteins
AMPA(R) : α Amin3-hydroxy-5Methylisoxazol-4-Propionate Acid (Receptor)	E	GEF : Guanine Exchange Factor
Arp2/3 : Actin related protein 2/3	E : jour Embryonnaire	(E)GFP : (Enhanced) Green Fluorescent Protein
ASD : Autism Spectrum Disorder (voir TSA)	E-LTP : Late-Long Term Potentiation	GIT1 : G-proteincoupled receptor kinaseInteracting protein 1
B	EB3 : End-binding protein 3	GKAP : Guanylate Kinase-Associated Protein
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor	ECM : ExtraCellular Matrix	H
β PIX : β -Pak-Interacting eXchange factor	eIF4E : eukaryotic Initiation Factor 4E	HD : Homeodomain
C	En1, En2 : Engrailed-1, Engrailed-2	HP : Homéoprotéine
CA : Corne d'Ammon	ErbB4 : V-Erb-A Erythroblastic Leukemia viral oncogene homolog	HRP : Horse Radish Peroxydase
CaBP : Molécule de liaison au calcium	EPSP : Excitatory Postsynaptic Potential	I
CB ou CALB : Calbindine	F	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
CCK : Cholecystokinin	F-actine : actine Filamenteuse	IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
CaMK : Calcium/CalModuline Kinase	FITC : Fluorescéine Iso Thio Cyanate (fluorophore vert)	K
CaMKK : CaMK Kinase	Fmr1 : gène Fragile X Mental Retardation 1	KO : <i>knock out</i>
CAMs : Cellular Adhesion Molecules	FMRP : Fragile X Mental Retardation Protein	L
Cdc42 : Cell division control 42	FRAP : Fluorescence Recovery After Photobleaching	L-LTP : Early- Long Term Potentiation
CDK : Cyclin Dependant Kinase	FRET : Fluorescence Resonance Energy Transfer	LTD : Long Term Depression
CREB : C-AMP Response Element-binding protein	FXS : Fragile X Syndrome	LTP : Long Term Potentiation
Cy3 : Cyanine (fluorophore rouge)		M
		MA : Maladie d'Alzheimer
		MAP2 : Microtubule Associated

Protein 2	PCR : Polymerase Chain Reaction	Polymorphism
MAPK : Mitogen-activated protein kinase	PDZ : Post synaptic density protein, Drosophila disc large tumor suppressor, and Zonula Occludens-1	SOM : Somatostatine
ME : Microscopie électronique		STED : Stimulated Emission Depletion
MEC : Matrice extracellulaire	PI3K : Phosphatidylinositide 3-kinase	T
Mecp2 : Methyl CpG binding protein 2	PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5bisPhosphate	TEA : Tétréthylamonium
mGluR : metabotropic Glutamate Receptor	PNN : Peri-Neurona Nets	TARP : Transmembrane AMPA Receptor Protein
miRNA : micro RNA	PS1 : Préséniline 1	TIRFM : Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy
MMP : Matrix metallopeptidase	PSD : PostSynaptic Density	TrkA, B : récepteur Tyrosine kinase A, B TSA : Troubles du Spectre Autistique (voir ASD)
MP : Maladie de Parkinson	PSD-95 : PostSynaptic Density protein 95	TSC : Tuberous Sclerosis Complex
MSBs : MultiSynaptic Boutons	Phospho-Tau : forme phosphorylée de tau	U
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin	PTEN : Phosphatase and TENsin homolog	Ube3a : Ubiquitin-protein ligase E3A
MTs : Microtubules	PV : Parvalbumine	V
N	R	VGluT1, 2 : Vesicular Glutamate Transporteur 1, 2
NGF : Nerve Growth Factor	Rac1 : Rasrelated C3 botulinum toxin substrate 1	W
NF : Neurofibromatose I	RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G	WASP : WiskottAldrich Syndrome Protein
NLGN : Neuroligine	Rheb : Ras homolog enriched in brain	Wnt : Wingless-type MMTV integration site
NMDA(R) : NMethylDAspartate (Receptor)	RhoA : Ras homologous member A	
NP : Neuropeptide	ROCK : Rho-Associated Protein Kinase	
NPY : Neuropeptide Y	RT-PCR : ReverseTranscription PCR	
NRG : Neureguline	RT-qPCR : ReverseTranscription quantitative PCR	
NRXN : Neurexine	S	
NT-3 et 4 : Neurotrophine 3 et 4	shRNA : small hairpin RNA	
P	siARN : small interfering RNA	
P : jour Postnatal	SNC : Système Nerveux Central	
p75 NTR : P75 Neurotrophin Receptor	SNP : Single Nucleotid	
PA : Potentiel d'Action		
Pak 1 : p21activating kinase 1		
PALM : PhotoActivated Localization Microscopy		

INTRODUCTION

Les neurones sont des cellules excitables très spécialisées et polarisées, qui présentent des régions distinctes sur le plan de leur organisation cytotologique. On distingue classiquement : 1) le soma, 2) l'arborisation dendritique plus ou moins ramifiée, 3) l'axone en général unique, isolé ou non par une gaine de myéline. Ces régions neuronales présentent des variantes morphologiques, Ramón y Cajal a été le premier à essayer de les classer (FIGURE 1): elles sont adaptées aux fonctions des neurones concernés. D'une manière générale, une des caractéristiques majeure des cellules nerveuses est de pouvoir former des réseaux interconnectés *via* l'établissement de contacts synaptiques principalement axo-dendritiques, mais aussi axo-somatiques et axo-axonaux. Les dendrites d'un neurone donné portent des connexions axonales afférentes établies par d'autres cellules nerveuses plus ou moins nombreuses. Le nombre total de ces connexions est fonction en particulier de la taille de l'arborisation dendritique laquelle permet au neurone d'intégrer un nombre plus ou moins important d'informations distinctes. L'axone établit avec d'autres neurones un ou plusieurs contacts synaptiques et transmet une information sortante (efférente), parfois sur de longues distances. La mise en place et la stabilisation des circuits connectant les neurones entre eux est une étape cruciale du développement du système nerveux central, de son bon déroulement va dépendre le développement harmonieux des fonctions cérébrales. Dans ce contexte, le développement des dendrites est particulièrement critique, la taille, mais aussi la morphologie de l'arborisation dendritique, déterminent la formation des contacts synaptiques. Plusieurs molécules jouant un rôle dans la croissance de l'arborisation dendritique pendant le développement ont été caractérisées à ce jour, nous les détaillerons plus loin. Nous verrons que ces molécules participent à des voies de signalisation qui peuvent être altérées dans différentes maladies neurologiques.

La grande majorité des connaissances sur les mécanismes moléculaires qui régulent l'arborisation dendritique viennent de l'étude des neurones excitateurs (glutamatergiques) du cortex et de l'hippocampe. Les dendrites de ces neurones ont la particularité de présenter des protrusions, appelées épines dendritiques (FIGURE 3), constituant des compartiments post-synaptiques hautement spécialisés en regard desquelles se positionnent des boutons axonaux présynaptiques, l'ensemble formant ainsi les synapses. La section II est consacrée à leur description (FIGURE 3).

1. Les acteurs de la dendritogenèse

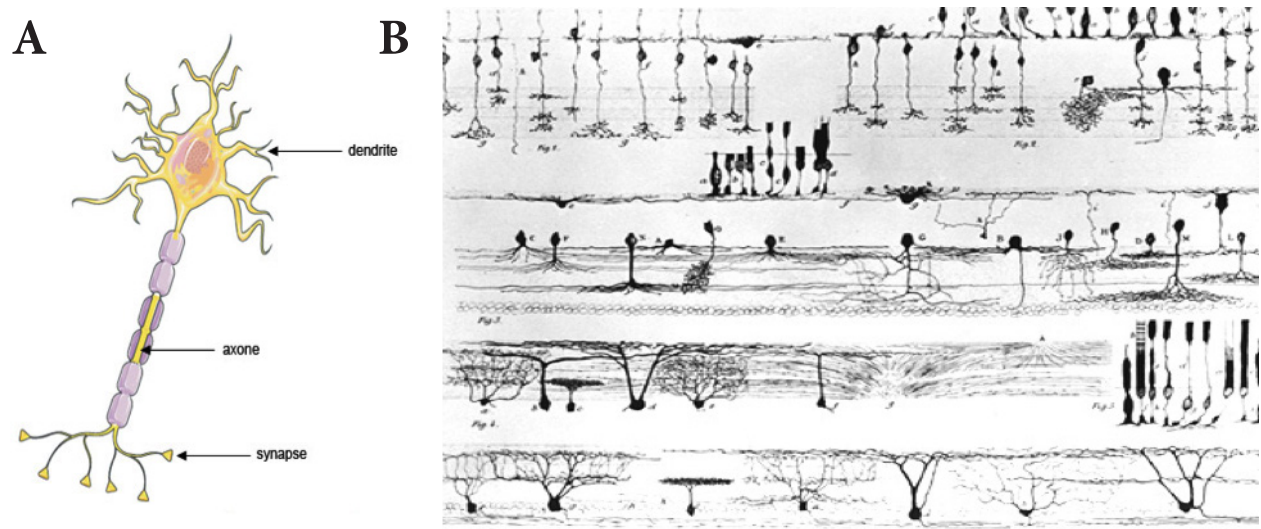
La cellule neuronale est très polarisée avec des compartiments dendritiques et axonaux bien individualisés. Cette différenciation morphologique correspond à une différenciation fonctionnelle et s'établit très tôt au cours du développement embryonnaire. Les mécanismes qui sous-tendent la formation des dendrites et des axones sont également distincts, ici nous nous intéresserons exclusivement aux premiers. Au cours du développement du cerveau, les dendrites sont très dynamiques et connaissent de nombreux remodelages (FIGURE 2). La formation des dendrites débute par la formation de filopodes qui vont s'étendre et se rétracter séquentiellement. Seul un nombre

restreint d'entre eux poursuivra sa croissance et se différenciera en dendrite [Dailey *et al.*, 1996 ; Wu *et al.*, 1999 ; Wong et Wong, 2000].

Les dendrites constituent un support physique pour la formation des synapses. La propagation des signaux afférents se fait par l'intermédiaire des synapses et de l'arbre dendritique lui-même.

De nombreuses classes de molécules interviennent dans la mise en place de l'arborisation dendritique (TABLEAU 1). Les différents mécanismes auxquels elles contribuent sont régulés dans le temps et l'espace pour aboutir à une arborisation caractéristique du type de neurone. La phase de développement dendritique s'étend de l'âge embryonnaire (E15) à quelques semaines (P21) après la naissance chez la souris [Wu *et al.*, 1999], et est maximale entre six mois de grossesse et les premiers mois de vie chez l'homme, bien qu'il existe des variations de développement dans les différentes régions du cerveau [Huttenlocher et Dabholkar, 1997]. La plasticité des filopodes qui forment les dendrites diminue fortement à mesure que le circuit neuronal devient plus mature au cours des 60 premiers jours post-nataux chez la souris (FIGURE 2). Au-delà de cette période les dendrites se stabilisent tandis que les épines dendritiques continuent de se mettre en place tout en conservant leurs capacités plastiques [Oray *et al.*, 2004 ; Majewska *et al.*, 2006 ; Holtmaat *et al.*, 2006 ; Holtmaat *et al.*, 2005 ; Trachtenberg *et al.*, 2002].

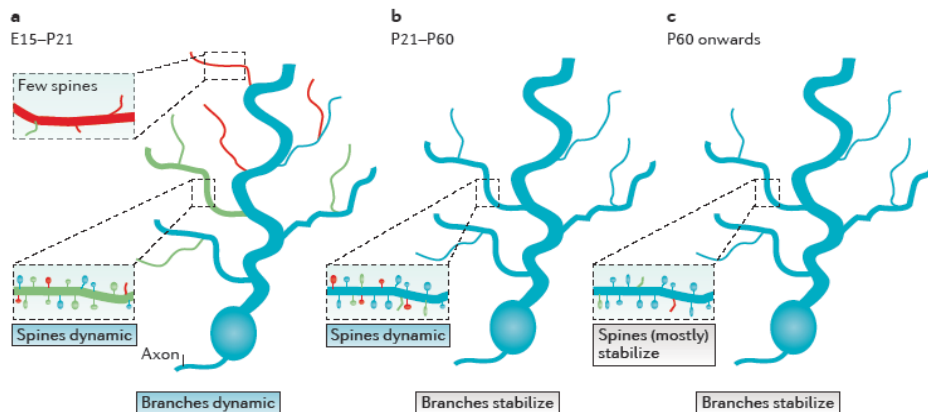
FIGURE 1 : ILLUSTRATION DE RAMÓN Y CAJAL MONTRANT DIFFÉRENTS TYPES NEURONAUX



A) Schéma du neurone.

B) illustration de Ramón y Cajal du début du siècle dernier. La figure illustre les différents types de neurones selon la forme des somas, de leur arborisation dendritique, la longueur de l'axone. Les images ont été réalisées à partir de coupes de tectum de poulet marquées avec la méthode de Camillo de Golgi.

FIGURE 2 : DYNAMIQUE DES DENDRITES ET ÉPINES DENDRITIQUES AU COURS DU DÉVELOPPEMENT



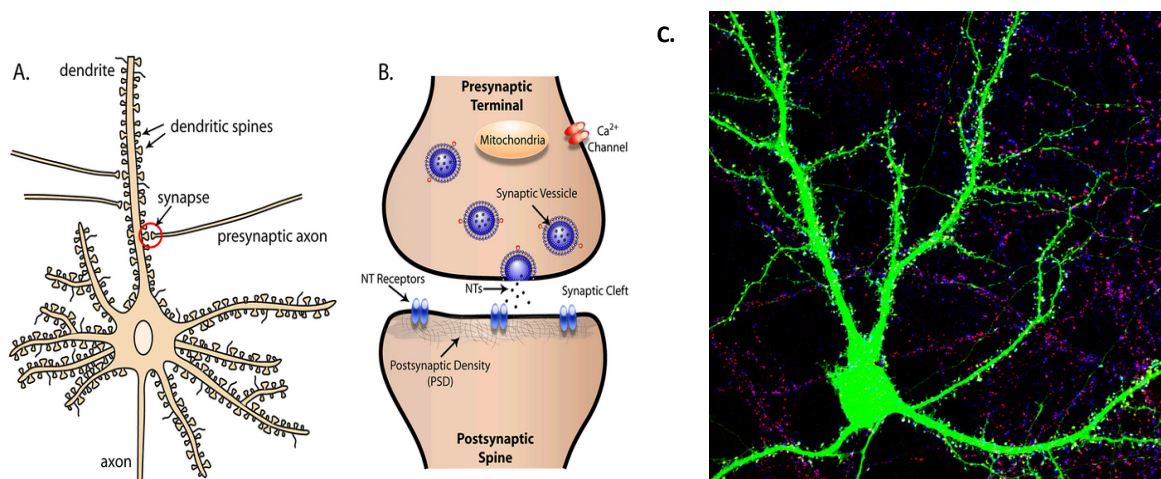
A) Au cours du développement précoce chez la souris (du 15^e jour embryonnaire (E15) au 21^e jour post-natal (P21)), les branches dendritiques sont très dynamiques, avec l'extension de nouveaux embranchements (en vert) et le retrait de branches existantes (rouge). Mais sans formation de contacts synaptiques fonctionnelles (insert : les segments dendritiques rouges) il y a une diminution des épines et la rétraction de la branche dendritique ; les branches plus stables (insert : les segments dendritiques verts) contiennent un mélange d'épines stables, de nouvelles épines et d'épines de plastiques.

B) Au cours de l'adolescence (P21-P60), certaines branches des dendrites se stabilisent, tandis qu'une partie des épines dendritiques restent très dynamiques, avec une perte nette d'épines.

C) À l'âge adulte, la dynamique des épines dendritiques est moins marquée et la plupart des épines restent stables.

Adapté de Koleske, 2013.

FIGURE 3 : LES ÉPINES DENDRITIQUES



A) et B) Les épines dendritiques forment le compartiment post-synaptique, elles sont connectées aux boutons axonaux présynaptiques B).

C) Neurone glutamatergique d'hippocampe portant de nombreuses épines (marquage EGFP).

A. Le cytosquelette

Les premières étapes de la mise en place des dendrites impliquent le cytosquelette d'actine : les filopodes sont constitués de faisceaux d'actine filamenteuse (actine-F) [Da Silva et Dotti, 2002]. Ces protrusions peuvent être secondairement investies par un microtubule (MT). En effet, l'inhibition de la polymérisation de l'actine-F lors des premiers stades du développement empêche la formation des prolongements dendritiques [Lafont *et al.*, 1993 ; Dent *et al.*, 2007], en revanche après la mise en place de l'arbre dendritique son inhibition n'influe plus sur la morphologie des dendrites. Une fois les dendrites primaires formées, des filopodes en émergent et selon le même processus participent à la formation et la stabilisation de dendrites secondaires, et ainsi de suite pour les dendrites d'ordre supérieur jusqu'à la formation d'une arborisation complexe [Hely *et al.*, 2001]. Plusieurs protéines sont impliquées dans la formation de ces embranchements dendritiques dont le complexe *Actin-related proteins 2/3* (Arp2/3) qui permet la nucléation des nouveaux filaments d'actine [Da Silva et Dotti, 2002 ; Insall et Machesky, 2009]. Les dendrites néoformées sont rapidement investies par des microtubules associés à de nombreuses protéines (les MAPs, Microtubule Associated Proteins). Ce réseau de microtubules confère non seulement aux dendrites une stabilité structurale mais sert aussi de point d'ancrage pour des moteurs moléculaires permettant le transport d'organelles à distance du soma [Conde et Caceres, 2009]. Contrairement à l'axone, dont les microtubules présentent tous leur extrémité (+) (polymérisation active) orientée vers sa partie distale, les dendrites contiennent des microtubules orientés dans les deux sens. Cela permet le trafic d'organelle dans les sens soma/dendrite et dendrite/soma par le jeu de moteurs moléculaires différents selon l'orientation des microtubules [Baas *et al.*, 1988 ; Burton, 1988].

Bien que la structure globale des dendrites soit stable durant des mois voire des années, le cytosquelette de microtubules reste dynamique. En effet, 75 % de la tubuline qui les constitue sont recyclés toutes les 10 minutes [Okabe et Hirokawa, 1990 ; Edson *et al.*, 1993], les 25 % restants étant recyclés sur une période de temps un peu plus longue, de l'ordre de l'heure [Okabe et Hirokawa, 1990 ; Edson *et al.*, 1993]. Ce *turn over* très rapide des microtubules n'empêche pas la stabilisation des dendrites car seule une fraction des microtubules est recyclée en un temps donné tandis que le reste de l'architecture microtubulaire est stabilisée et sert de support à de nouvelles molécules. Dans ce processus, les protéines MAP : MAP1A et MAP2, stabilisent les microtubules en liant les filaments de microtubules entre eux [De Camilli *et al.*, 1984 ; Huber et Matus, 1984 ; Bloom *et al.*, 1984]. L'augmentation de leur expression augmente la polymérisation des microtubules et leur stabilisation, leur *knock out* chez la souris entraîne la désorganisation structurale des dendrites et une diminution significative de l'étendue de l'arborisation dendritique [Teng *et al.*, 2001 ; Harada *et al.*, 2002]. Les MAPs stabilisent les microtubules en les protégeant de l'activité de protéines qui favorisent leur dépolymérisation comme la katanine, ou la famille kinésine-13 de microtubule dépolymérase [Sudo et Baas, 2010 ; Peris *et al.*, 2009] (FIGURE 6). La cypine est une autre molécule de stabilisation des MTs. Elle lie les hétérodimères de tubuline et favorise la polymérisation des MTs formant ainsi de nouveaux filaments. Elle est en compétition avec la snapine, qui déstabilise les MTs, pour la liaison à la tubuline [Chen *et al.*, 2005]. La surexpression de la cypine dans des neurones d'hippocampe *in vitro* augmente le nombre d'embranchements et la diminution

de son expression par des ARNm non fonctionnels (inhibition de la maturation de l'ARNm de la cypine par des *small nuclear RNA* portant une mutation) montre une simplification de l'arborisation dendritique [Akum *et al.*, 2004]. Par ailleurs, des molécules d'échafaudage de la densité post-synaptique sont impliquées dans la formation des prolongements dendritiques : PSD-95, Shank ou Homer [Vessey *et Karra*, 2007]. La surexpression de PSD-95 entraîne une diminution du nombre d'embranchements dendritiques dans les neurones en développement indiquant un rôle non-synaptique de cette protéine à des étapes très précoces du développement [Chen *et al.*, 2005]. La PSD-95 peut aussi lier EB3 (End-Binding protein 3) qui l'empêche de se lier aux MTs et diminue ainsi leur stabilité [Sweet *et al.*, 2011].

B. Les RhoGTPases

Les protéines, RhoGTPases : Rac1 (Ras related C3 botulinum toxin substrate 1), Cdc42 (Cell division control 42) et RhoA (Ras homologous member A), régulent la formation, la croissance et le *branching* des dendrites essentiellement en modulant le cytosquelette d'actine mais aussi le cytosquelette formé par les microtubules [Luo *et al.*, 2002 ; Leemhuis *et al.*, 2004]. Les protéines RhoGTPases agissent par diverses voies de signalisation [de Curtis, 2008], elles activent entre autres le complexe Arp2/3 qui favorise la polymérisation de l'actine [Insall *et Machesky*, 2009].

Lorsque Rac1 est constitutivement activé, il induit une augmentation du nombre de dendrites primaires et favorise la dynamique des branchements dendritiques [Threadgill *et al.*, 1997], l'expression d'un dominant négatif de Rac1 cause une forte diminution (50 %) du nombre de dendrites primaires [Threadgill *et al.*, 1997]. De la même manière, l'expression d'un dominant négatif de Cdc42 diminue le nombre de dendrites primaires [Threadgill *et al.*, 1997 ; Li *et al.*, 2000]. Rac1 et Cdc42 régulent également de manière positive le cytosquelette de microtubules *via* l'effecteur Pak1 (p21-activating kinase 1), des expériences dans des neurones de poulet ont montré que l'activation de Rac1 inhibe la dépolymérisation des microtubules dans les dendrites [Grabham *et al.*, 2003]. À l'inverse, RhoA est un régulateur négatif de la croissance et l'organisation dendritique : l'expression d'une forme active de RhoA provoque une simplification de l'arbre dendritique [Li *et al.*, 2000 ; Nakayama *et al.*, 2000]. RhoA agit en liant la protéine kinase ROCK et la Profiline IIa ce qui déstabilise les filaments d'actine et augmente l'élimination des dendrites [Kakayama *et al.*, 2000 ; Da Silva *et al.*, 2003]. Enfin, RhoA contrôle de manière négative la formation des embranchements en diminuant le taux de protéine cypine ce qui diminue la formation et la stabilisation de nouveaux MTs [Chen *et Firestein*, 2007].

C. Le BDNF

Le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) fait partie de la famille des facteurs neurotrophiques (neurotrophines), avec le NGF (Nerve Growth Factor), et les NT-3 et NT-4 (Neurotrophine 3 et 4), qui joue un rôle important dans la dendritogenèse. Ces facteurs sont sécrétés et agissent en liant les récepteurs membranaires de la famille Trk (A, B, C) et le récepteur p75 aux neurotrophines (p75^{NTR}) [Kumar *et al.*, 2005 ; Salama-Choen *et al.*, 2005]. Le BDNF est un régulateur positif de la croissance et de la stabilisation des dendrites : il augmente le nombre de dendrites dans les neurones pyramidaux [McAllister *et al.*, 1995 ; Horch *et Katz*, 2002], et la suppression de BDNF ou de son récepteur TrkB dans

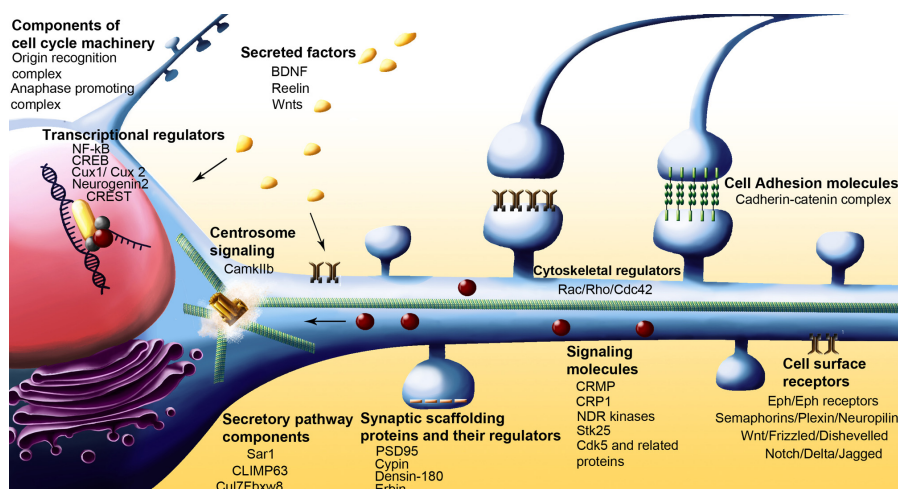
le SNC cause une forte diminution de longueur et de la complexité de l'arborisation dendritique des neurones excitateurs corticaux [Gorski *et al.*, 2003 ; Tolwani *et al.*, 2002 ; Xu *et al.*, 2000]. Le BDNF agit en activant différentes voies de signalisation : Ras/MAPK, PI3 kinase/Akt et IP3 qui aboutissent à l'augmentation de l'expression des protéines stabilisatrices des MTs par le facteur de transcription CREB : MAP1A, MAP2 et la cypine [Bloom *et al.*, 1984 ; Vaillant *et al.*, 2002 ; Chao *et al.*, 2003 ; Szebenyi *et al.*, 2005]. La sécrétion du BDNF est augmentée de manière NMDA-dépendante, suggérant que l'activité neuronale excitatrice représente un facteur de la stabilisation dendritique [Hartman *et al.*, 2001 ; Kohara *et al.*, 2001 ; Kojima *et al.*, 2001]. Aux côtés du BDNF d'autres molécules sécrétées exercent des fonctions autocrines et paracrines qui régulent différents aspects de la dendritogenèse. Elles constituent un moyen efficace de communication intercellulaire. Les récepteurs membranaires à ces facteurs ainsi que les molécules d'adhésion participent activement à cette voie de communication. Le BDNF, la Reeline [Niu *et al.*, 2004 ; Lambert de Rouvroit et Goffinet, 2001 ; Gonzalez-Billault *et al.*, 2005], les molécules de la famille Wnt [Rosso *et al.*, 2005 ; Terabayashi *et al.*, 2007] et leurs récepteurs sont autant d'acteurs permettant d'intégrer les signaux extracellulaires, et d'activer des cascades de signalisation qui influencent la croissance et la formation de nouveaux embranchements dendritiques.

D. Les facteurs de transcription

Plusieurs facteurs de transcription ainsi que leurs gènes cibles (TABLEAU 1) ont été identifiés comme participants à la dendritogenèse, parmi eux Cux1 et Cux2, deux protéines de la famille des homéoprotéines. Deux études récentes montrent l'implication de Cux1 dans la dendritogenèse des neurones du cortex avec des conclusions apparemment contradictoires [Li *et al.*, 2010 ; Cubelos *et al.*, 2010]. Li *et al.*, montrent que Cux1 diminue la complexité dendritique et la longueur des dendrites : la diminution de son expression par des ARN interférents augmente la complexité dendritique et sa surexpression a l'effet inverse. Les auteurs identifient le gène de la kinase p27^{KIP1} comme cible de Cux1, qui elle-même inhibe la GTPase RhoA [Li *et al.*, 2010]. À l'inverse, Cubelos *et al.*, montrent que Cux1 augmente la complexité dendritique : l'inhibition de son expression par des shRNA par transfection *in utero* chez des souris, diminue l'étendue de l'arborisation dendritique, sa surexpression produit l'effet inverse [Cubelos *et al.*, 2010]. Les auteurs identifient les gènes cibles murins *Xlr3b* et *Xlr4b* qui sont des gènes de remodelage de la chromatine. La surexpression de *Xlr3b* chez la souris constitue un modèle du syndrome de Turner, un type de retard mental lié à l'X [Davies *et al.*, 2005]. Le rôle de Cux2 est lui aussi controversé : Li *et al.*, concluent à l'absence d'effet sur la dendritogenèse, tandis que Cubelos *et al.*, montrent un effet identique à celui de Cux1 [Li *et al.*, 2010 ; Cubelos *et al.*, 2010]. L'étude de Li *et al.* est faite sur des neurones dissociés de cortex de rat en culture (DIV4 à DIV6), tandis que l'étude de Cubelos *et al.* est faite sur des tranches de cortex de souris (P21), ce qui pourrait expliquer du moins en partie les différences observées. Dans tous les cas, ces deux études montrent que ces homéoprotéines sont impliquées dans la dendritogenèse. Par ailleurs, ces deux facteurs agiraient sur la morphologie des épines dendritiques, ce qui sera détaillé dans la section II.

D'autres facteurs de transcription ont été identifiés, ainsi que des molécules appartenant à d'autres classes fonctionnelles. Le TABLEAU 1 et la FIGURE 4 résument les données actuelles sur leur rôle dans la morphologie des dendrites (dendritogenèse et plasticité) et leur stabilisation ou déstabilisation.

FIGURE 4 : DIFFÉRENTES CLASSES DE MOLÉCULES IMPLIQUÉES DANS LA RÉGULATION DE L'ARBORISATION DENDRITIQUE



Arikkath, 2012.

TABEAU 1 : MOLÉCULES DE RÉGULATION DE LA MORPHOLOGIE DES DENDRITES (VERTÉBRÉS)

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE DENDRITIQUE	RÉFÉRENCES
Régulateurs transcriptionnels		
CREST (Calcium-Responsive Transactivator)	Un transactivateur qui régule la croissance des dendrites de manière Ca^{2+} - dépendante dans les neurones corticaux et pyramidaux.	Aizawa <i>et al.</i> , 2004
NEUROD1 (protéine helix-loop-helix (bHLH))	Régule la morphogenèse des dendrites de manière activité-dépendante.	Gaudilliere <i>et al.</i> , 2004
Nf-κB	Augmente la longueur des dendrites et favorise la formation d'embranchements dendritiques.	Gutierrez <i>et al.</i> , 2005 ; Bonini <i>et al.</i> , 2011
Cux1 (Facteur de transcription à homéoboîte)	a) Diminue la complexité dendritique en agissant <i>via</i> p27 ^{Kip1} RhoA (modèle <i>in vitro</i>). b) Augmente la complexité dendritique des neurones de la couche II-III du cortex (modèle <i>in vivo</i>).	a) Li <i>et al.</i> , 2010 b) Cubelos <i>et al.</i> , 2010
Cux2 (Facteur de transcription à homéoboîte)	a) Cux2 n'a pas d'effet sur la complexité dendritique b) Augmente la complexité dendritique des neurones de la couche II-III du cortex. Cible : gènes <i>Xlr3b</i> et <i>Xlr4b</i> (modèle <i>in vivo</i>). Gènes homologues humain : FAM9. FAM9B est potentiellement impliqué dans l'autisme [Thomas <i>et al.</i> , 1999] et la schizophrénie [Milunsky <i>et al.</i> , 1999].	a) Li <i>et al.</i> , 2010 b) Cubelos <i>et al.</i> , 2010

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE DENDRITIQUE	RÉFÉRENCES
CREB (c-AMP response element-binding protein)	Régule la morphogenèse des dendrites de manière activité-dépendante en se liant aux éléments de réponse cAMP.	Wayman <i>et al.</i> , 2006 ; Redmond <i>et al.</i> , 2002
Neurogenine 2 (protéine bHLH)	Régule la morphogenèse des dendrites des neurones pyramidaux et corticaux.	Hand <i>et al.</i> , 2005
Protéines sécrétées et récepteurs membranaires		
Neurotrophines et récepteurs tyrosine kinase	Régulent la croissance et la complexité dendritique.	McAllister <i>et al.</i> , 1995, 1997
BDNF	Régule positivement la dendritogenèse et la stabilisation des dendrites.	Yacoubian et Lo, 2000 ; Horch et Katz, 2002 ; Baj <i>et al.</i> , 2011
WNT et Dishevelled	Régule la dendritogenèse et la stabilisation des dendrites.	Rosso <i>et al.</i> , 2005 ; Terabayashi <i>et al.</i> , 2007
Semaphorines et Plexine–Neuropiline	Régule le guidage et la formation d'embranchements dendritiques dans les neurones corticaux.	Komlyama <i>et al.</i> , 2007 ; Nakamura <i>et al.</i> , 2009 ; Tran <i>et al.</i> , 2009 ; Vodrazka <i>et al.</i> , 2009 ; Shelly <i>et al.</i> , 2011
Notch	Favorise la complexité dendritique.	Breunig <i>et al.</i> , 2007 ; Bonini <i>et al.</i> , 2011
Reeline	Régule la croissance et le <i>branching</i> dendritiques dans les neurones corticaux.	Lambert de Rouvroit et Goffinet, 2001 ; Niu <i>et al.</i> , 2004 ; Gonzalez-Billault <i>et al.</i> , 2005 ; D'Arcangelo, 2006
Régulateurs des voies de sécrétion		
Sar1 (molécule de la famille des petites GTPases)	Régule la longueur des dendrites, en agissant sur la sécrétion et le trafic de vésicules COPII du reticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi	Ye <i>et al.</i> , 2007
CLIMP63	Sa forme phosphorylée augmente le nombre d'embranchements dendritiques. Elle régule la mobilité du reticulum endoplasmique aux embranchements.	Cui-Wang <i>et al.</i> , 2012
Cul7 ^{Fbxw8}	Régule l'arborisation et la longueur dendritiques.	Litterman <i>et al.</i> , 2011
Régulateurs du cytosquelette		
Rac1 et Cdc42	Les formes actives augmentent la croissance et la stabilisation des dendrites.	Newey <i>et al.</i> , 2005 ; Leemhuis <i>et al.</i> , 2004 ; Luo, 2002 ; Lee <i>et al.</i> , 2000 ; Scott <i>et al.</i> , 2003

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE DENDRITIQUE	RÉFÉRENCES
RhoA	La forme active diminue la croissance et la stabilisation des dendrites.	Chen et Firestein, 2007 ; Luo, 2004 ; Lee <i>et al.</i> , 2000
ARF6 (ADP-ribosylation factor 6, famille des petites GTPases)	Diminue la croissance des dendrites dans les neurones d'hippocampe <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> .	Hernandez-Deviez <i>et al.</i> , 2002 ; Sagakami <i>et al.</i> , 2005
Moteurs moléculaires		
KIF5	Régule la morphogenèse des dendrites des neurones d'hippocampe.	Hoongenraad <i>et al.</i> , 2005
Dynéine	Régule l'arborisation et la formation d'embranchements dendritiques.	Zheng <i>et al.</i> , 2008 ; Satoh <i>et al.</i> , 2008
LIS1 (protéine d'interaction avec la dynéine)	Augmente l'arborisation dendritique.	Zheng <i>et al.</i> , 2008 ; Vallee <i>et al.</i> , 2000 ;
Rab17 (dendrite-specific Rab)	Augmente la croissance et la complexité dendritique dans des neurones d'hippocampe <i>in vitro</i> .	Mori <i>et al.</i> , 2012
Molécules d'adhésion		
δ-Caténine (Complexe d'adhésion cadhérine-caténine)	Régule le maintien de l'arborisation dendritique des neurones matures du cortex <i>in vivo</i> . Sa mutation est responsable de la maladie du Cri-du-Chat. Interagit avec PS1 (préséniline1).	Elia <i>et al.</i> , 2006 ; Arikath et Reichardt, 2008 ; Arikath, 2009 <i>et al.</i> ; Matter <i>et al.</i> , 2009
DSCAML1 (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule-like 1)	Régule la dendritogenèse et la complexité de l'arborisation dendritique. Les souris KO présentent une organisation anormalement enchevêtrée des dendrites des neurones du cortex.	Fuerst <i>et al.</i> , 2009 ; Maynard <i>et al.</i> , 2012 ;
EphB1, EphB2 et EphB3	Favorisent la dendritogenèse et augmentent la complexité de l'arborisation dendritique.	Klein, 2009 ; Hoogenraad <i>et al.</i> , 2005
Molécules de signalisation		
Akt	Augmente la croissance et la formation d'embranchements dendritiques dans les neurones corticaux.	Kumar <i>et al.</i> , 2005 ; Jarowski <i>et al.</i> , 2005 ; Jossin <i>et al.</i> , 2007
PTEN	Régule la morphologie des dendrites. Les souris PTEN ^{-/-} ont des neurones corticaux aux dendrites anormalement épaissies et allongés.	Kwon <i>et al.</i> , 2006
CamKII β (Calmodulin kinase 2 β)	Inhibe l'extension dendritique <i>via</i> PCM1 et cdc20	Puram <i>et al.</i> , 2011
CRMP (Collapsin Response Mediator Proteins)	Supprime les bifurcations inappropriées pendant la croissance dendritique.	Niisato <i>et al.</i> , 2012

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE DENDRITIQUE	RÉFÉRENCES
CRP1 (Cysteine rich protein 1)	Régule la croissance dendritique.	Ma <i>et al.</i> , 2011
NDR (nuclear Dbf2-related)	Régule la croissance et la formation d'embranchements dans les dendrites proximales.	Ultanir <i>et al.</i> , 2012
Stk25 (Serine/Threonine Kinase 25)	Régule la longueur de dendrites apicales et l'épaisseur de dendrites basales.	Matsuki <i>et al.</i> , 2010
CDK5 et protéines similaires	Protéine kinase, régulent la formation d'embranchements dendritiques.	Cheung et Ip, 2007 ; Cheung <i>et al.</i> , 2007 ; Zhang <i>et al.</i> , 2010 ; Su et Tsai, 2011
Protéines d'échafaudage à la synapse et leurs régulateurs		
PSD-95	Diminue le <i>branching</i> dendritique. Agit comme signal « stop » au <i>branching</i> dendritique <i>via</i> EB3 (End-Binding protein 3).	Charych <i>et al.</i> , 2006
Cypine (Cytosolic PSD-95 Interacting protein)	Favorise la formation d'embranchements dendritiques en liant la PSD-95 et diminuant sa localisation à la densité post-synatique	Firestein <i>et al.</i> , 1999 ; Akum <i>et al.</i> , 2004 ; Chen <i>et al.</i> , 2005 ; Chen et Firestein, 2007 ; Kwon <i>et al.</i> , 2011
Famille des protéines LAP	Favorise la formation d'embranchements dendritiques en agissant sur les protéines de la famille Shank et la δ -caténine.	Quitsch <i>et al.</i> , 2005 ; Arikath <i>et al.</i> , 2008
Adressage des ARNm et traduction locale		
CPEB (Cytoplasmic Polyadenylation Element-Binding protein)	Régule la croissance des dendrites en régulant le trafic des ARNm de manière activité-dépendante.	Bestman et Cline, 2008
Composants de la machinerie cellulaire		
Origin recognition complex	Augmente la croissance et la complexité dendritiques.	Huang <i>et al.</i> , 2005
Anaphase-promoting complex	Régule la morphogenèse et la croissance des dendrites <i>via</i> Cdc20.	Kim <i>et al.</i> , 2009

D'après Arikath, 2012 et Jan et Jan, 2010.

2. Rôle de l'arborisation dendritique dans la propagation des signaux excitateurs

Les cellules pyramidales sont des cellules excitatrices du SNC, elles ont un corps cellulaire grossièrement triangulaire, et se distinguent par une arborisation dendritique basale distincte de l'arborisation apicale (FIGURE 5). On trouve les cellules pyramidales dans différentes régions du système nerveux central : l'hippocampe (90 % des cellules neuronales) [Traub et Miles, 1991], le cortex, l'amygdale, les couches II, III et V du cortex par exemple ; *a contrario* elles sont absentes des structures telles que le bulbe olfactif, le striatum, le métencéphale ou le mésencéphale. Cette distribution sélective suggère que ces cellules sont associées aux fonctions cognitives supérieures.

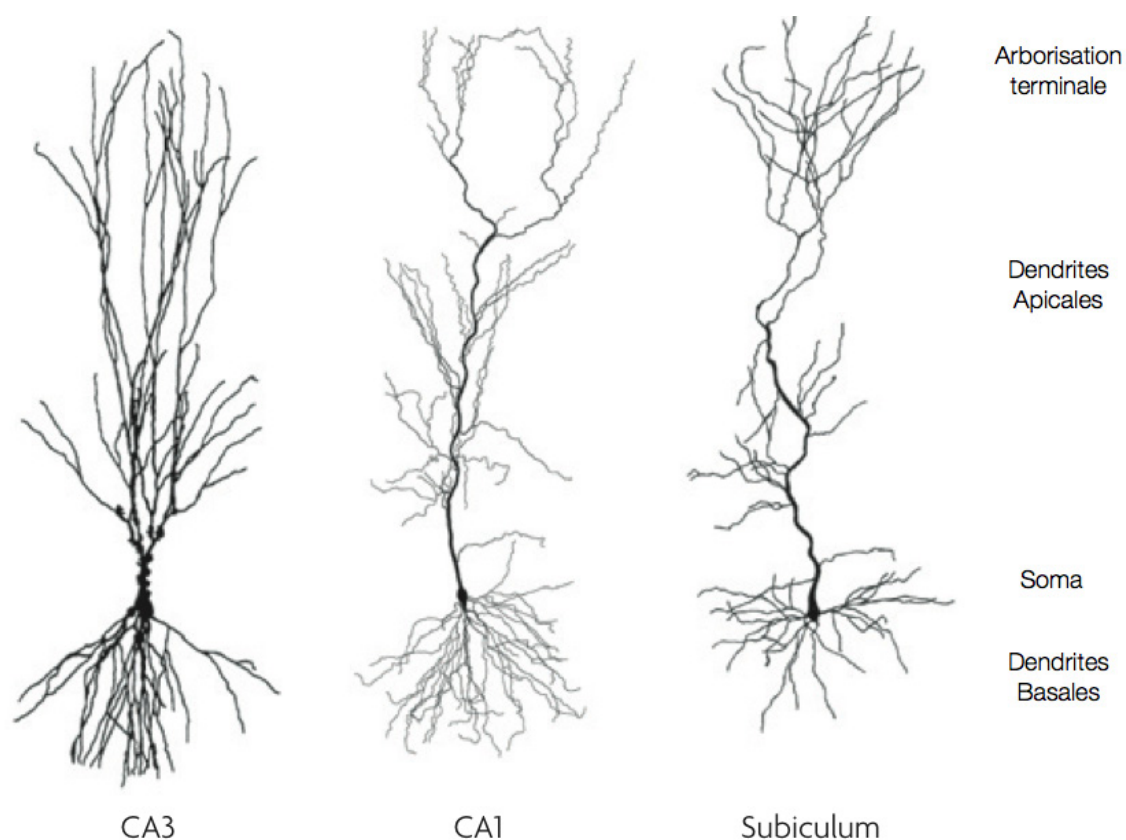
La structure particulière des cellules pyramidales sous-tend différentes fonctions. Il ne s'agit pas ici d'être exhaustif mais de couvrir les éléments les plus pertinents dans le cadre des travaux présentés dans ce manuscrit. Les cellules pyramidales ont une morphologie caractérisée par (FIGURE 5) :

- un soma de forme grossièrement triangulaire,
- un axone émanant de la base du soma formant des ramifications distales et de nombreuses synapses dans les régions qu'il traverse,
- une dendrite apicale longue partant de l'apex du soma et qui reçoit des afférences axonales de neurones distants, très ramifiée, on distingue différents patrons de ramification selon la région où se trouve le neurone,
- de nombreuses dendrites basales partant de la base du soma, ces dendrites sont relativement courtes et assurent la réception des afférences locales venant de la même région ou de régions très proches.

Plusieurs travaux ont montré le rôle de l'organisation dendritique du neurone dans son comportement électrophysiologique et sa capacité à intégrer les signaux reçus et émettre des potentiels d'action [Mainin et Sejnowski, 1996]. La propagation antérograde et rétrograde des signaux neuronaux est très sensible à la morphologie dendritique du neurone, c'est-à-dire à son étendue, au nombre d'embranchements, à la distance du soma à laquelle ces embranchements se font, ou encore à la population des canaux ioniques et métabotropiques exprimés [Vetter, 2001 ; Magee, 1998].

L'arborisation dendritique est anormale dans de nombreuses maladies neurologiques comme la schizophrénie, l'autisme, la maladie d'Alzheimer [revu dans Kulkarni *et al.*, 2012] ce qui souligne l'importance de la stabilité à long terme de cette arborisation pour le bon fonctionnement du SNC.

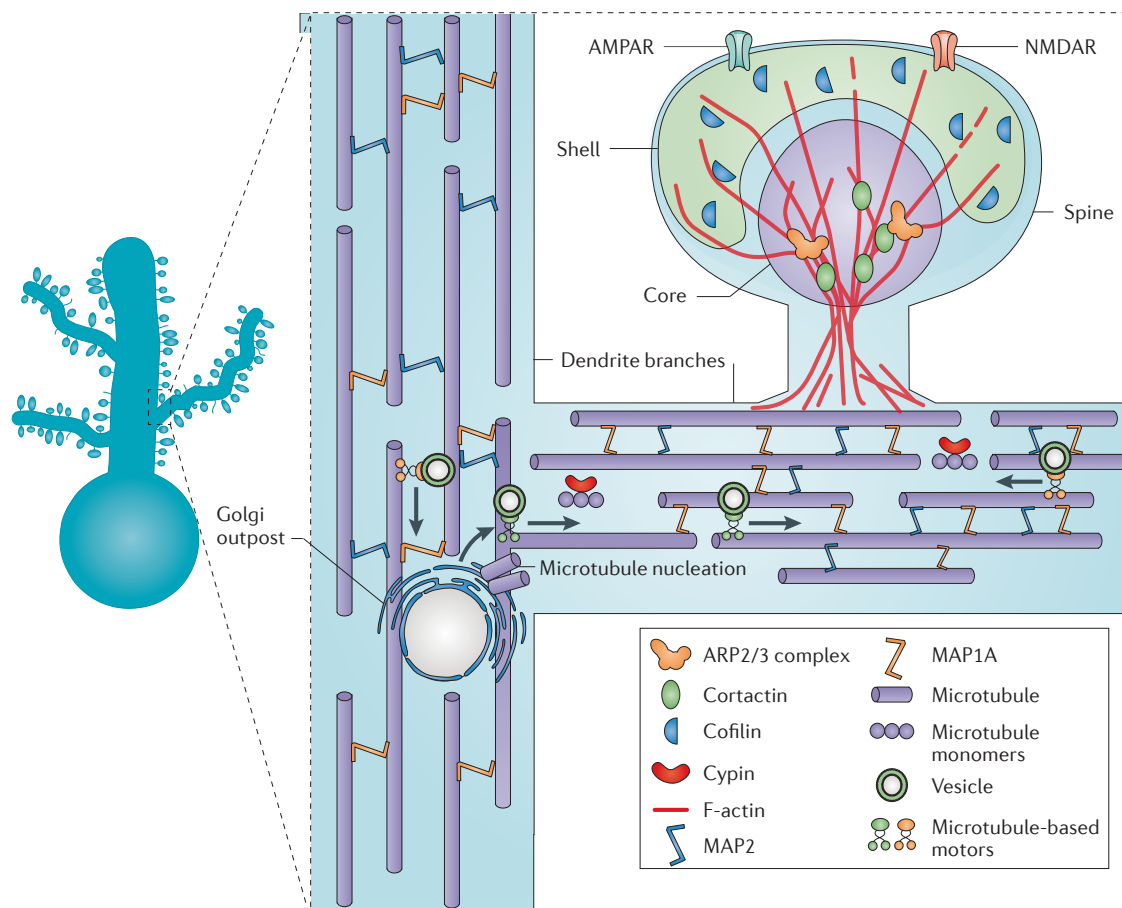
FIGURE 5 : STRUCTURE DES NEURONES PYRAMIDAUX DE L'HIPPOCAMPE ET DOMAINES D'INPUT SYNAPTIQUE (RAT)



Chaque type de neurone pyramidal a une arborisation apicale et basale avec une arborisation plus dense au niveau apical terminal. On peut observer les différences entre les arborisations apicale / terminale – respectivement – de chacun des neurones. Les dendrites apicales des cellules CA3 sont plus proches du soma que celles de CA1, qui ont une dendrite apicale principale plus facilement reconnaissable.

Adapté de Spruston *et al.*, 2008.

FIGURE 6 : RELATIONS ENTRE LE CYTOSQUELETTE DU DENDRITE ET DE L'ÉPINE DENDRITIQUE



Les dendrites contiennent des microtubules parallèles entre eux et reliés les uns aux autres par des molécules appelées *Microtubule-Associated Proteins* (MAPs), comme MAP1A et MAP2. Au site d'embranchement entre deux dendrites on trouve un appareil de Golgi (*Golgi outpost*) ancrés sur les microtubules. Cet appareil de Golgi local pourvoit en vésicules de transport et reçoit les vésicules qui ont été endocytées à distance, dont le transport est assuré dans les deux sens par les moteurs moléculaires dynéine et kinésine. Il sert également de centre de nucléation aux microtubules. La cypine favorise la polymérisation de nouveaux microtubules et leur stabilité. Une épine dendritique est représentée où les filaments d'actine-F sont prédominants.

Adapté de Koleske, 2013.

II. LES SYNAPSES

Les épines dendritiques sont les petites protrusions que l'on retrouve sur les dendrites des neurones excitateurs et qui constituent le compartiment post-synaptique (FIGURE 3). La majorité des neurones inhibiteurs, n'a pas ou peu d'épines dendritiques. Les neurones pyramidaux en particulier ont leurs dendrites couverts de milliers d'épines dendritiques (10^6 à 10^9 par neurone à l'âge adulte). Une grande partie de ces épines dendritiques forment une synapse avec des boutons axonaux glutamatergiques (10^3 à 10^5 synapses par neurone), mais une partie d'entre elles ne sont pas connectées à un bouton axonal. Par exemple, dans le néocortex des souris adultes la grande majorité des épines dendritiques (environ 96 %), forment des contacts synaptiques, 3,6 % d'entre elles n'étant pas engagées dans une synapse [Arellano *et al.*, 2007].

Dans cette section nous allons d'abord détailler les deux types de synapses majoritaires dans le SNC, glutamatergique et GABA-ergique puis nous concentrer sur les épines dendritiques et les acteurs moléculaires qui interviennent dans leur morphogenèse, leur plasticité et le lien entre leurs changements morphologiques et l'activité synaptique.

1. Généralités

Les synapses sont le site de la transmission de l'influx nerveux entre les neurones. Elles sont de deux types fonctionnels : excitatrices ou inhibitrices. La synapse est morphologiquement composée de deux compartiments : 1) un compartiment pré-synaptique, appelé bouton axonal, et 2) un compartiment post-synaptique qui peut être somatique, dendritique ou axonal selon les cas. Dans le cas des synapses glutamatergiques des neurones pyramidaux, le compartiment dendritique post-synaptique est un compartiment à part entière appelé épine dendritique.

Plusieurs paramètres permettent de différencier les synapses excitatrices et inhibitrices, notamment le type de neurotransmetteur libéré : inhibiteur ou excitateur. Le glutamate (acide L-glutamique, Glu) est le principal neurotransmetteur excitateur et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. D'autres neurotransmetteurs existent au sein du SNC, excitateurs comme la dopamine ou l'acétylcholine ; inhibiteurs comme la glycine, la sérotonine ou l'acide L-aspartique. La morphologie du compartiment post-synaptique est un autre critère pour distinguer les deux types de synapses (FIGURE 7 ET FIGURE 8).

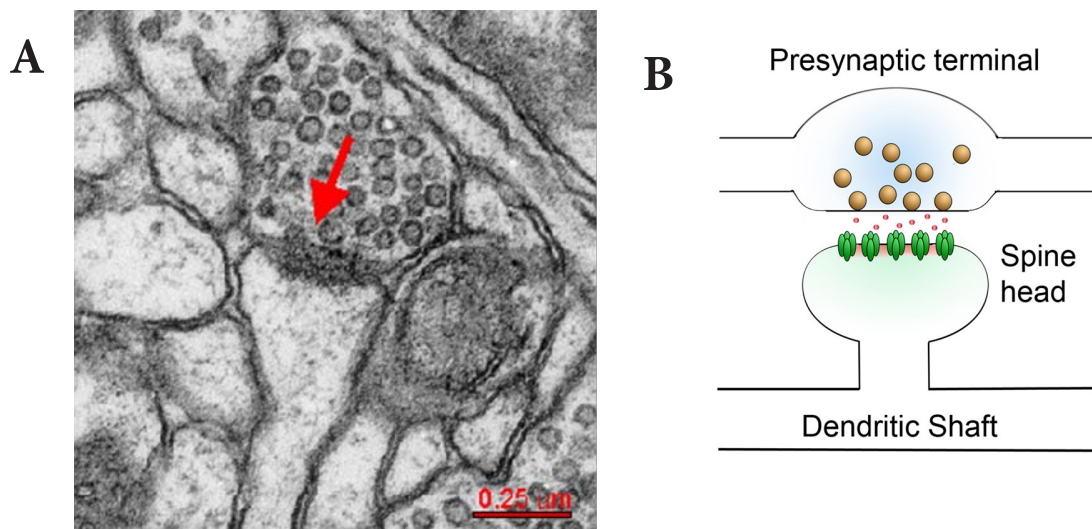
Les neurones inhibiteurs contrôlent l'excitabilité des neurones pyramidaux et leur synchronisation [Lytton et Sejnowski, 1991].

A. Les synapses excitatrices glutamatergiques

Elles sont caractérisées en microscopie électronique par une morphologie asymétrique : d'une part une épine dendritique et d'autre part un bouton axonal (FIGURE 7). La membrane cellulaire est électron-dense à la densité post-synaptique et la terminaison axonale remplie de nombreuses vésicules synaptiques rondes. Dans l'hippocampe ces synapses sont, dans la très grande majorité des cas, glutamatergiques.

La cavité qui sépare les deux membranes pré- et post-synaptique est large de 20 nm environ en microscopie électronique [Zuber *et al.*, 2005 ; Lucic *et al.*, 2005] et 200 à 800 nm en longueur [Carlin *et al.*, 1980]. Ces faibles dimensions permettent une grande concentration de neurotransmetteurs qui peuvent s'accumuler rapidement suite à la fusion des vésicules pré-synaptiques avec la membrane axonale. Les cellules gliales émettent des prolongements cellulaires à la synapse qui assurent la recapture d'une grande partie des neurotransmetteurs, limitant ainsi leur potentielle neurotoxicité [Isaacson et Nicoll, 1993 ; Savtchenko et Rusakov, 2007 ; Araque *et al.*, 1999]. On observe également en microscopie électronique que de faibles lignes lient les deux membranes qui pourraient être des molécules d'adhésion comme la N-cadhérine [Nager *et al.*, 2007].

FIGURE 7 : SYNAPSE EXCITATRICE



A) Image en microscopie électronique d'une synapse excitatrice dans l'hippocampe (souris). La flèche rouge indique la zone dense qui caractérise la zone synaptique active.

B) Représentation schématique d'une synapse excitatrice caractérisée par un compartiment post-synaptique distinct de la dendrite dont il est issu.

Adapté d'Arikkath, 2012.

B. Les cellules inhibitrices GABA-ergiques

Les neurones GABA-ergiques sont des cellules neuronales historiquement définies par leur activité inhibitrice et sécrètent pour la grande majorité de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) [Andersen *et al.*, 1980]. Il s'avère néanmoins que la stimulation des récepteurs GABA peut être activatrice en fonction de la cible post-synaptique [Andersen *et al.*, 1980 ; Staley *et al.*, 1995] ou le stade du développement [Rivera *et al.*, 1999]. Ces cellules représentent environ 10 % des cellules neuronales de l'hippocampe. L'activité des neurones GABA-ergique permet la synchronisation des neurones excitateurs [Fraser et MacVicar, 1991; Bragin *et al.*, 1995 ; Ylinen *et al.*, 1995]. Leur rôle de régulation de l'excitation est essentiel et particulièrement dans l'hippocampe qui est une zone les plus excitable du SNC.

Les cellules GABA-ergiques forment une population morphologiquement très hétérogène et de nombreuses classifications existent selon : la forme de leur soma, de leur arborisation dendritique ou axonale, de leurs cellules cibles, de l'emplacement de leur synapses sur les cellules cibles [Buckmaster et Soltesz, 1996 ; Freund et Buzsaki, 1996 ; Andersen *et al.*, 1980 ; Staley *et al.*, 1995 ; Freund et Buzsaki, 1996 ; Rivera *et al.*, 1999 ; Gupta *et al.*, 2000 ; revu dans Macaferri et Lacaille, 2003]. Les marqueurs biochimiques synthétisés par ces cellules offrent un autre critère de classification. Ils ne sont pas spécifiques d'un type d'interneurones (i.e. cellules GABA) classé selon les critères morphologiques. Ils appartiennent à deux grandes classes de molécules :

- 1) les molécules de fixation au calcium (CaBPs) : calbindine (CB), parvalbumine (PV) et calrétinine (CR) sont les plus étudiées,
- 2) les neuropeptides (NPs) : neuropeptide Y (NPY), peptide intestinal vaso-actif (VIP), somatostatine (SOM) et cholecystokinine (CCK). [Cauli *et al.*, 1997 ; DeFelipe, 1997 ; Kawaguchi et Kutoba, 1997 ; Wang *et al.*, 2002].

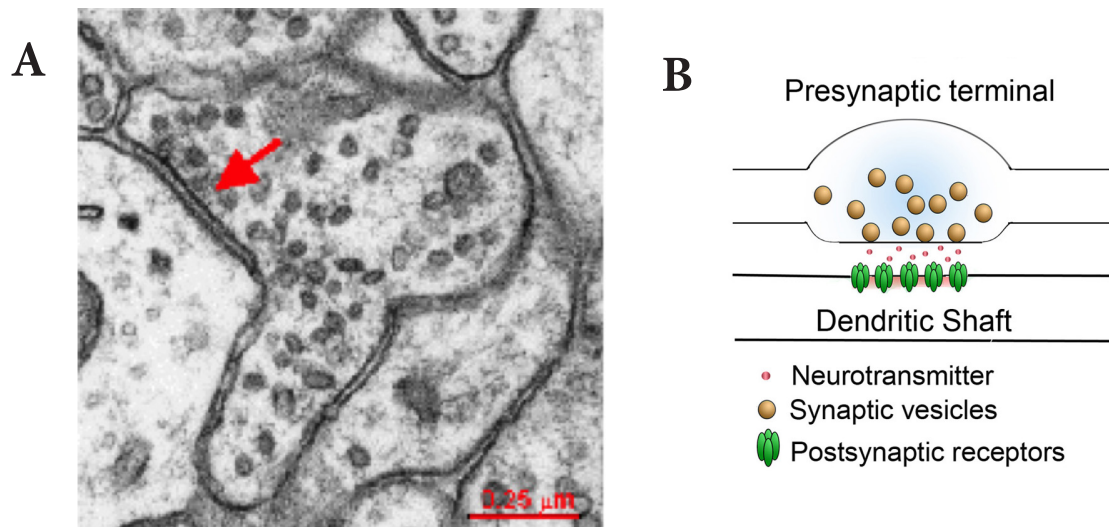
Ces marqueurs sont exprimés selon différentes combinaisons par les interneurones, néanmoins une corrélation importante est décrite entre le profil d'expression de ces marqueurs biochimiques et le type anatomique de l'interneurone [Toledo-Rodriguez *et al.*, 2005]. D'un point de vue fonctionnel, les neurones GABA-ergiques ont un rôle prépondérant dans l'intégration et la propagation de l'information neuronale. Les travaux de Miles *et al.* ont montré l'importance de l'étude de la région cible innervée par les interneurones et notamment la différence entre une innervation péri-somatique et une innervation dendritique : la première est impliquée dans la régulation spécifique de la réponse axonale, alors que la seconde régule l'excitabilité dendritique [Miles *et al.*, 1996]. Les interneurones ont également un rôle important dans la génération des ondes cérébrales rythmiques. Ces ondes ont été décrites dans le néocortex et l'hippocampe chez le rongeur ainsi que l'Homme. Les principales ondes sont les ondes : *thêta* (4-12 Hz), *gamma* (30-80 Hz) ; ondes ultra-rapides (environ 200 Hz) et ondes dites à « front raide » (*sharp waves*). Elles sont dues à l'activité synchrone d'un groupe de cellules pyramidales [Chrobak et Buzsaki, 1994 ; Bragin *et al.*, 1995]. Ces ondes sont liées à des états de l'activité cérébrale (motrice, sensorielle, exploratrice, etc.) [Gray *et al.*, 1989]. Leur rôle est encore largement incompris, néanmoins plusieurs études montrent qu'elles pourraient être un support de communication entre différentes régions cérébrales [Schillen et König, 1994 ; Sakurai, 1994]. Le lien entre

la génération de ces ondes et le type de neurones GABA-ergique impliqué reste encore mal connu. Des travaux récents ont montré que l'activité des neurones parvalbumine-positifs était essentielle dans la génération des ondes *gamma* chez la souris [Cardin *et al.*, 2009 ; Sohal *et al.*, 2009].

C. Les synapses inhibitrices GABA-ergiques

En microscopie électronique, on observe : une densité post-synaptique beaucoup moins prononcée que dans le cas d'une synapse excitatrice et une morphologie symétrique entre les compartiments post et pré-synaptiques. Le compartiment post-synaptique est généralement le corps (*shaft*) de la dendrite plutôt qu'une épine dendritique (FIGURE 8). On observe également des vésicules plates contenant du GABA. Il est synthétisé dans le cytoplasme des neurones à partir du glutamate par l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD) [Roberts et Frankel, 1950 ; Wu et Roberts, 1974]. La GAD existe sous deux isoformes dans le SNC : GAD65 et GAD67, elles sont issues de deux gènes distincts, ont des poids moléculaires différents (respectivement 65 et 67 kDa), et ont une distribution cellulaire différente [Erlander *et al.*, 1991 ; Erlander et Tobin, 1991]. En effet, GAD65 est essentiellement présente dans les boutons axonaux, alors que GAD67 est retrouvée dans le soma, les dendrites et les boutons axonaux [Kaufman *et al.*, 1991]. L'expression des deux isoformes est régulée de manière indépendante, GAD65 est principalement associée à la synthèse du stock de GABA servant comme neurotransmetteur alors que la GAD67 intervient plus particulièrement dans la synthèse du stock métabolique de GABA [Waagepetersen *et al.*, 2001].

FIGURE 8 : SYNAPSE INHIBITRICE



A) Image en microscopie électronique d'une synapse inhibitrice dans l'hippocampe (souris). La flèche rouge indique la zone dense qui caractérise la zone synaptique active, on remarque qu'elle est beaucoup moins dense que pour les synapses excitatrices (FIGURE 7).

B) Représentation schématisée d'une synapse excitatrice caractérisée par l'absence d'un compartiment post-synaptique distinct de la dendrite dont il est issu.

Adapté d'Arikath, 2012.

2. Les épines dendritiques, support de la plasticité synaptique

Les épines dendritiques ont des formes et des tailles qui varient considérablement, même au sein d'une même dendrite [Sorra et Harris, 2000] (FIGURE 9). Elles sont très dynamiques au cours du développement et dans les jours qui suivent la naissance chez la souris, comme chez l'Homme [Bonhoeffer et Yuste, 2002].

Des études récentes, réalisées grâce aux progrès de la microscopie *in vivo* et de la microscopie à haute résolution (STED, PALM) ont montré que les épines *in vivo* étaient autant plastiques que celles observées *in vitro* [Nägerl et al., 2008 ; Tatavarty et al., 2009 ; Frost et al., 2012]. Des anomalies dans la densité, la longueur ou la stabilité de ces épines sont observées dans les atteintes neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer [Knobloch et Mansuy, 2008 ; Knafo et al., 2009 ; Smith et al., 2009] ou le syndrome de l'X fragile [Comery et al., 1997 ; Irwin et al., 2000 ; Cruz-Martin et al., 2010]. Les mécanismes à l'origine des changements morphologiques des épines, dans les conditions physiologiques ou pathologiques restent encore incomplètement caractérisés en dépit des nombreuses études qui leurs sont consacrées depuis une quinzaine d'années.

A. Description morphologique et classification

Dans l'hippocampe, les épines dendritiques ont une longueur de 1 à 3 μm et en moyenne un diamètre de 1 μm . Elles couvrent la plus grande partie des dendrites des neurones pyramidaux. Les deux principales caractéristiques de la morphologie des épines dendritiques sont : 1) leur tête et 2) leur cou ; cela a conduit à leur classification en trois catégories principales : les épines *stubby* (trapues), les épines *mushroom* (champignon), et les épines *thin* (allongées) (FIGURE 9). Les épines *stubby*, se caractérisent par une protrusion sans zone rétrécie entre la tête de l'épine et la dendrite : leur « cou » a une largeur globalement égale à leur longueur ; les épines *mushroom*, ont un cou court et une tête volumineuse ; et enfin les épines *thin*, ont un cou long et étroit suivi d'une petite tête. Il existe aussi des épines dites branchées, avec une portion de cou commun puis deux têtes distinctes. Les mesures les plus précises des différents aspects des épines ont pu être obtenues grâce à des études de microscopie électronique, notamment à travers les travaux de Kristen M. Harris [Harris et al., 1992]. Dans les neurones hippocampiques de jeune rat adulte (P21), plus de 65 % des épines sont *thin*, tandis que les *mushroom* représentent moins de 25 % de la population [Harris et al., 1989, 1992].

L'organisation morphologique des épines dendritiques répond à plusieurs rôles fonctionnels : (1) optimiser la surface dendritique membranaire disponible pour former des synapses [Koch et Zador, 1993], (2) isoler l'épine du dendrite en diminuant la diffusion des molécules [Harris et Stevens, 1989 ; Koch et Zador, 1993 ; Nimchinsk, 2002 ; Yuste, 2011], (3) elle génère un compartiment électrophysiologique où le cou filtrerait les signaux et aurait un rôle dans la régulation de la propagation des influx nerveux [Cash et

Yuste, 1998]. La morphologie des épines dendritiques renseigne sur l'état fonctionnel ou plastique¹ de la synapse même s'il n'est pas toujours évident de caractériser cet état sur le seul critère morphologique.

Les filopodes, qui n'ont pas de tête, disparaissent avec l'âge, tandis que les épines *stubby*, prédominantes à un âge précoce, diminuent de façon significative, mais sont toujours présentes dans le cortex adulte [Benavides-Piccione *et al.*, 2002]. Toutefois, cette classification des épines dendritiques, qui suit généralement les descriptions figurant dans l'un des premiers articles de Kristen Harris, laisse près d'un tiers des épines étudiées en microscopie électronique en dehors de ces trois catégories en raison de l'ambiguïté de leurs deux principales caractéristiques (cou et tête) [Harris *et al.*, 1992]. La difficulté à classer l'ensemble des épines dendritiques selon des critères purement morphologiques est ainsi due principalement à trois éléments : (1) l'existence d'états intermédiaires entre deux catégories morphologiques, (2) les limitations dues à la résolution optique du type de microscope utilisé, (3) les approximations dans la mesure des longueurs (FIGURE 10). Malgré son imperfection, la classification *stubby*, *mushroom* et *thin* reste la plus utilisée.

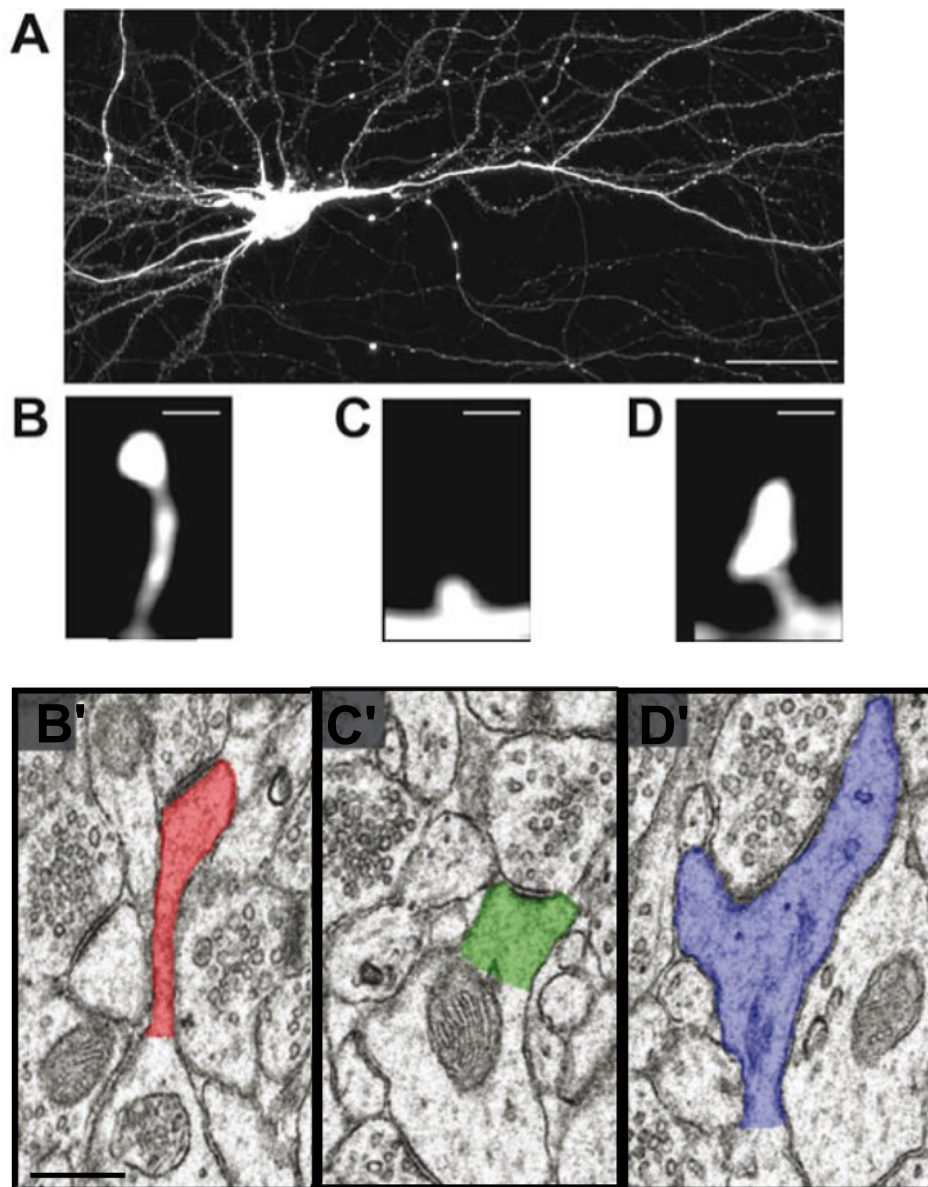
1. **Plasticité** : propriété des neurones qui consiste en des modifications fonctionnelles et morphologiques du circuit neuronal en réponse à l'activité neuronale (inhibitrice ou excitatrice).

a) Plasticité structurale : modifications morphologiques du compartiment post-synaptique essentiellement, en réponse à une activité neuronale. Cela inclut la formation de nouvelles épines dendritiques.

b) Plasticité synaptique (fonctionnelle) : modification de l'efficacité de la transmission synaptique dans des synapses préexistantes.

Plasticité structurale et plasticité synaptique sont souvent liées : des changements morphologiques sont nécessaires à la plasticité synaptique.

FIGURE 9 : VISUALISATION DE LA MORPHOLOGIE DES ÉPINES DENDRITIQUES DANS UN NEURONE PYRAMIDAL DE LA RÉGION CA₃ DE L'HIPPOCAMPE



A) Vue générale d'un neurone d'une culture organotypique d'hippocampe. Les cellules ont été infectées avec un vecteur viral induisant l'expression de la GFP (protéine fluorescente verte). B) Épine *thin*. C) Épine *stubby*. D) Épine *mushroom*. Barre d'échelle 25 μm (A) et 0,5 μm (B-D). B'-D') Images en microscopie électronique des trois catégories : *thin* (B'), *stubby* (C') et *mushroom* (D') sur des coupes d'hippocampe de souris. Barre d'échelle 0,5 μm . Images reproduites A-D de Tackenberg *et al.*, 2009 ; B', C', D' de Bourne et Harris, 2008.

FIGURE 10 : LIMITE DE LA CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES ÉPINES DENDRITIQUES



Classification d'épines dendritiques reconstruites en trois dimensions, selon les trois catégories admises.
Image reproduite de Mestrallet, 2011.

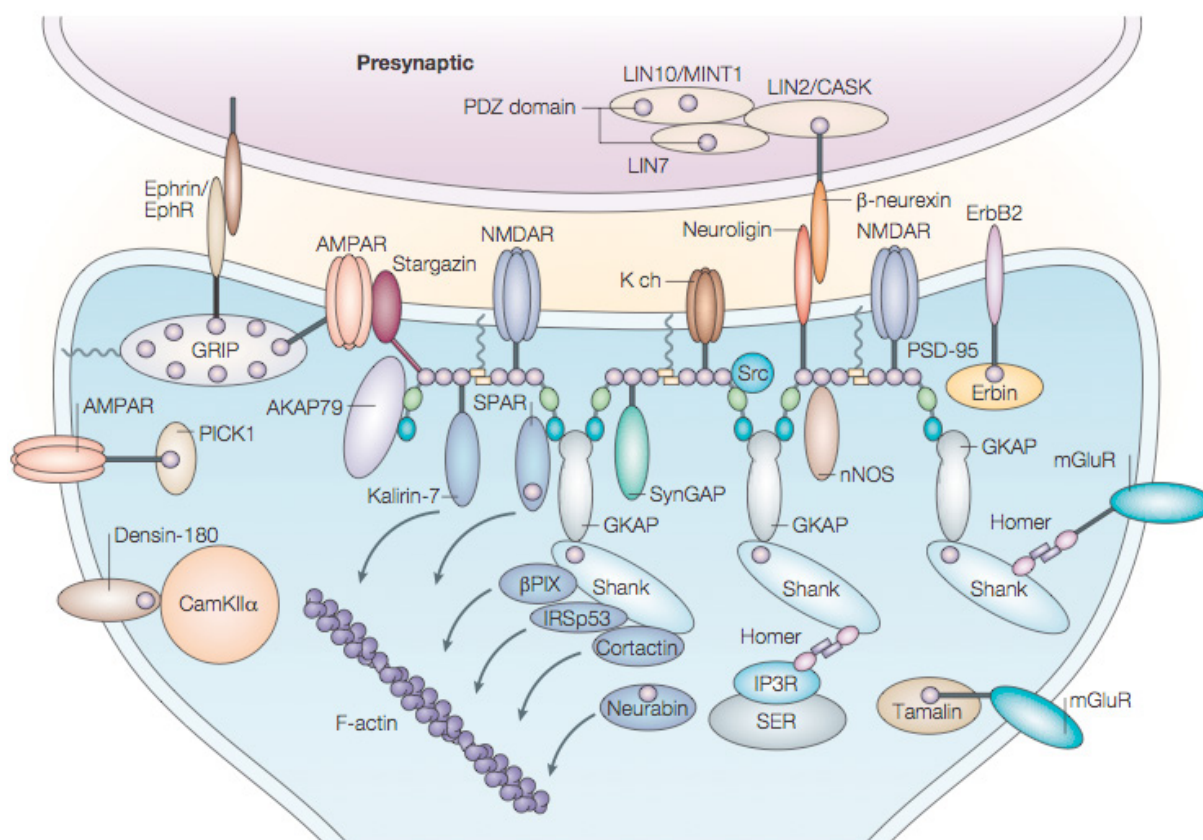
B. Description des constituants moléculaires des épines dendritiques

a. La densité post-synaptique

À la membrane de l'épine on trouve une région électron-dense en microscopie électronique, la densité post-synaptique (PSD) où sont concentrées de nombreuses protéines. La PSD est une spécialisation de la membrane post-synaptique en regard du bouton pré-synaptique lequel présente en microscopie électronique les vésicules d'exocytose qui permettent le stockage et le relargage des neurotransmetteurs. La taille de la PSD est variable, elle peut prendre la forme d'un petit disque ou présenter une surface beaucoup plus large et une forme irrégulière, parfois scindée en deux PSDs distinctes dans une même épine. Son aire varie entre $0,05 \mu\text{m}^2$ et $0,30 \mu\text{m}^2$, les valeurs les plus faibles étant retrouvées pour les épines *thin* et les plus élevées pour les épines *mushroom* [Harris *et al.*, 1992]. Au niveau moléculaire, la PSD est un échafaudage complexe de plusieurs dizaines de molécules lié directement ou non à la membrane de l'épine dendritique, assurant la présence des molécules nécessaires à la signalisation synaptique et à la plasticité [Kasai *et al.*, 2003 ; Siekevitz, 1985 ; Sheng et Kim, 2002]. La protéine la plus abondante de la PSD est la PSD-95 (aussi appelée SAP90 pour *Synapse-Associated Protein 90*). C'est une protéine qui fait partie d'une grande famille (plus de 400 protéines chez la souris ou l'Homme) de protéines dites à domaine PDZ (acronyme des trois premières protéines découvertes de cette famille : PSD-95, Drosophila disc large-tumor suppressor et zonula occludens protein). Ce sont des protéines d'échafaudage dont le domaine PDZ, situé à leur partie C-terminale, permet une interaction avec d'autres protéines, les domaines PDZ peuvent également interagir entre eux. L'adressage de la PSD-95 à la synapse est médié par la palmitoylation de deux résidus cystéine : dans la synapse la protéine

forme des multimères (*clusters*) [Craven *et al.*, 1999]. Cet adressage précède l'arrivée à la membrane post-synaptique d'autres protéines comme les récepteurs NMDA (N-méthyl-d-aspartate), et AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate) [Okabe *et al.*, 2001 ; Prange et Murphy, 2001 ; Marrs *et al.*, 2001 ; Bresler *et al.*, 2001 ; Friedman *et al.*, 2000]. On retrouve à la PSD différents types de molécules comme des protéines de reconnaissance et d'adhésion cellulaire : cadhérines/caténine, Eph/Ephrines, neurexine/neuroligines ; des récepteurs aux différents neurotransmetteurs : NMDA, AMPA et mGluR (*metabotropic Glutamate Receptor*) ; des protéines adaptatrices : Shank1/2/3, Homer1a, GKAP (*Guanylate Kinase-Associated Protein*) ; des protéines du cytosquelette : actine, tubuline, Arp2/3, cofiline ; diverses kinases et phosphatases : CamKII β , PTEN ; des petites protéines de liaison du GTP : RhoA, Rac1, Cadc42 ; et des protéases extracellulaires comme MMP9 (*Matrix Metalloproteinase 9*) [Sheng et Hoogenraad, 2007] (FIGURE 11). La fonction de PSD-95 est régulée par phosphorylation. La kinase cycline-dépendante 5 (Cdk5), une sérine-thréonine kinase phosphoryle la région N-terminale de la PSD-95, ce qui inhibe sa multimérisation et empêche le recrutement des récepteurs AMPA et NMDA et inhiberait sa localisation à la synapse [Morabito *et al.*, 2004]. À l'inverse, la phosphorylation CamKII-dépendante de SAP97 (synapse-associated protein 97) en N-terminal favorise l'adressage de SAP97 à la synapse et son interaction avec la sous unité Glur1 des récepteurs métabotropiques au glutamate [Mauceri *et al.*, 2004]. Des expériences de *time-lapse* (imagerie en temps réel) utilisant une forme marquée fluorescente de PSD-95 ont mis en évidence un *turn over* rapide, néanmoins à une vitesse plus faible que d'autres protéines comme Homer1c ou CamKII [Shen et Meyer, 1999 ; Okabe *et al.*, 2001 ; revue dans Inoue et Okabe, 2003]. Enfin, la PSD-95 et ses protéines partenaires sont sensibles aux modifications dépendantes de l'activité, que l'on détaillera plus bas (INTRODUCTION II.2.D).

FIGURE 11 : PROTÉINES DE LA DENSITÉ POST-SYNAPTIQUE D'UNE SYNAPSE GLUTAMATERGIQUE



Les principales protéines de la PSD sont représentées de manière schématique. Les cercles violets indiquent les domaines PDZ. Les interactions protéiques sont schématisées par le chevauchement des protéines représentées. Par souci de clarté seulement une partie des interactions protéiques est ici représentée. Les domaines SH3 (cercles verts) et GK (cercles bleus) de la protéine PSD-95 sont détaillés. La ligne en zigzag indique la palmitoylation de PSD-95. Les flèches indiquent les régulations et les interactions entre les protéines de la PSD et le cytosquelette d'actine.

AKAP79, A-kinase anchor protein 79 ; AMPAR, AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazole propionic acid) receptor ; β -PIX, PAAK-interactive exchange factor ; CaMKII alpha : alpha-subunit of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II ; GK, guanylate kinase-like domain ; EphR, ephrin receptor ; ErbB2, EGF-related peptide receptor ; GKAP, guanylate kinase-associated protein ; GRIP, glutamate-receptor-interacting protein ; IP3R, IP3 receptor ; IRSp53, insulin-receptor substrate p53 ; K ch, potassium channel ; LIN7, lin7 homologue ; LIN10, lin10 homologue ; mGluR, metabotropic glutamate receptor ; NMDAR, NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor ; nNOS, neuronal nitric oxide synthase ; PICK1, protein interacting with C kinase 1 ; PSD-95, postsynaptic density protein 95 ; SER, smooth endoplasmic reticulum ; SH3, Src homology 3 domain ; Shank, SH3 and ankyrin repeat-containing protein ; SPAR, spine-associated RapGAP ; SynGAP, synaptic Ras GTPase-activating protein.

D'après Kim et Sheng, 2004.

b. Le spinosquelette et ses régulateurs

L'actine est un acteur-clé de l'architecture de l'épine dendritique dont le cytosquelette (spinosquelette) est principalement constitué de filaments d'actine comme le montre la **FIGURE 12**. Cette architecture sert de support au trafic des vésicules membranaires contenant les récepteurs aux neurotransmetteurs, des ARN messagers ou encore à la machinerie traductionnelle. Les modifications du cytosquelette d'actine sont à l'origine des modifications de morphologie des épines dendritiques. La tête de l'épine concentre une grande quantité d'actine, sous forme d'un réseau dense organisé autour de filaments de F-actine (actine filamenteuse). Ces filaments sont très dynamiques et peuvent se réorganiser très rapidement par des cycles de polymérisation/dépolymérisation [Jonas et Duschl, 2010 ; Pollard et Borisy, 2003 ; Kessels *et al.*, 2011]. Les filaments d'actine sont polarisés, avec une extrémité (+) capable d'une polymérisation plus active que l'extrémité (-). Lorsque le taux de polymérisation à l'extrémité (+) est égale au taux de dépolymérisation à l'extrémité (-) les filaments gardent une longueur constante. Cette propriété appelée *treadmilling* est favorisée par la présence du complexe ADF/cofiline [Nishida *et al.*, 1984 ; Yonezawa *et al.*, 1985] et constitue un mécanisme gouvernant la mobilité des épines dendritiques les plus plastiques [Fischer *et al.*, 1998]. D'autres protéines de liaison régulent la longueur des filaments d'actine et sont impliquées dans la morphologie des épines dendritiques et/ou la fonction synaptique (**TABLEAU 2**). En particulier, l'actine lie la drébrine, dont l'isoforme A spécifiquement localisée aux épines dendritiques, semble être nécessaire à leur maturation [Sekino *et al.*, 2007]. En effet, l'inhibition de l'expression de la drébrine avec des siRNA perturbe l'accumulation de la PSD-95 dans les épines dendritiques [Takahashi *et al.*, 2003]. Au sein de l'épine dendritique, on distingue deux stocks d'actine : un stock dynamique qui est localisé près de la membrane synaptique et rapidement mobilisable pour la polymérisation, et un stock plus stable au centre de la tête [Smart et Halpain, 2000 ; Matus *et al.*, 2000 ; Rao et Craig, 2000]. Le stock dynamique interagit avec les récepteurs membranaires situés à la PSD [Fischer *et al.*, 2000], notamment les récepteurs NMDA *via* la protéine adaptatrice α -actinine [Wyszynski *et al.*, 1998 ; Merrill *et al.*, 2007 ; Nakagawa *et al.*, 2004] et les récepteurs AMPA par l'intermédiaire de plusieurs protéines d'échafaudage comme la PSD-95 [Pak *et al.*, 2001 ; Tada et Sheng, 2006] ; Abp1 [Haeckel *et al.*, 2008], PICK1 [Nakamura *et al.*, 2011] ou la neurabine [Terry-Lorenzo *et al.*, 2005]. Ce stock dynamique d'actine serait impliqué dans la morphogenèse de l'épine et probablement aussi dans sa plasticité (**FIGURE 13**).

Les microtubules sont aussi des acteurs de la modification des épines dendritiques : plusieurs études ont montré que les microtubules ne sont pas confinés dans le corps dendritique mais peuvent aussi polymériser dans les épines dendritiques dans des conditions physiologiques liées à l'activité synaptique [Gu *et al.*, 2008 ; Xu *et al.*, 2008 ; Jaworski *et al.*, 2009 ; Mitsuyama *et al.*, 2008]. Ces microtubules ont la particularité d'être très dynamiques et labiles et sont associés à des protéines différentes des MAPs, appelées « *plus-ends tracking proteins* » (+TIPs) [Akhmanova et Hoogenraad, 2010]. Ces protéines sont importantes dans la communication entre les microtubules labiles et le cytosquelette d'actine [Basu et Chang, 2007 ; Rodriguez *et al.*, 2003]. En particulier Jarwoski *et al.* [2009] ont montré que les MTs labiles associés à EB3, une protéine +TIP, régule la plasticité et la morphologie des épines dendritiques. Les épines dendritiques concernées représentent environ 1 % de la totalité des épines observées en

utilisant de la tubuline marquée EGFP (*Enhanced GFP*) en imagerie TIRFM (*Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy*) et la présence des MTs est transitoire (entre 20 secondes et 30 minutes) [Viesselmann *et al.*, 2008]. Néanmoins, 10 % des protrusions dendritiques dans ces neurones matures (DIV63) présentent des MTs en l'espace d'une heure, ce qui suggère qu'une fraction importante d'entre elles peuvent présenter des MTs sur une période de temps plus longue [Viesselmann *et al.*, 2008].

Le spino squelette est régulé par les protéines de la famille des petites GTPases : RhoA, Rac et Cdc42. Leurs rôles dans la stabilisation ou la déstabilisation des épines dendritiques et leur morphogenèse est semblable à celle décrite pour le cytosquelette des dendrites (INTRODUCTION I.1.A). Rac1 favorise la polymérisation de la F-actine et la stabilisation des filaments, donc des épines dendritiques en activant la protéine kinase p21-activée (PAK) et la kinase LIM1 (LIMKI), ce qui favorise la liaison de la cofiline à la F-actine [Govek *et al.*, 2005 ; Zhang *et al.*, 2005 ; Meng *et al.*, 2002]. Une forme constitutivement active de Rac1 produit des épines dendritiques à la morphologie anormale et une dysfonction synaptique dans les cultures primaires et des tranches d'hippocampe [Luo *et al.*, 1996 ; Tashiro *et al.*, 2000]. L'expression d'un dominant négatif de Rac1 dans des cultures primaires d'hippocampe diminue fortement la densité des épines dendritiques [Zhang *et al.*, 2003 ; Nakayama et Luo, 2000]. Ces données suggèrent qu'il existe un taux d'activation optimal de Rac1 et que la régulation de la morphologie des épines dendritiques passe par des petites variations de ce taux. De même l'expression d'un dominant négatif de la protéine Cdc42 empêche les changements morphologiques des épines dendritiques dans les cultures primaires d'hippocampe [Irie et Yamaguchi, 2002]. À l'inverse, la protéine RhoA déstabilise les épines dendritiques : sa surexpression dans des tranches d'hippocampe favorise une diminution de taille et l'élimination des épines dendritiques [Tashiro *et al.*, 2000]. D'autres protéines de cette famille sont impliquées dans la régulation de la morphologie des épines dendritiques comme Ras et Rap [Zhu *et al.*, 2002]. Ces molécules sont régulées elles-mêmes par des facteurs d'échange du GTP (*Guanine Exchange Factors* - GEFs) et d'hydrolyse du GTP (*GTPase Activating Proteins* - GAPs), appartenant à une large famille de plus de 60 protéines qui permettent de diversifier les voies de régulation des GTPases. Les GTPases peuvent être sous deux états : liée au GTP ou au GDP. La Kalirine-7 est une GEF qui régule l'activité de Rac1 et de Cdc42, elle est l'une des seules exprimée dans le cortex de souris adultes [Penzes et Jones, 2008]. Elle augmente la densité des épines dendritiques [Xie *et al.*, 2007]. De manière intéressante, le *knock down* de la kalirine-7 est lié à des phénotypes rappelant la schizophrénie [Cahill *et al.*, 2009]. Tiam1 et β -PIX sont deux autres GEFs importantes dans la régulation de la morphologie des épines dendritiques qui agissent sur Rac1 et Cdc42. Tiam1 a une activité dépendante des NMDAR et médie l'action des récepteurs EphB dans le développement des épines [Tolias *et al.*, 2007 ; Tolias *et al.*, 2005] ; β -PIX est également une cible des NMDAR et est régulé par la CamKI [Zhang *et al.*, 2005] (FIGURE 14). De nombreuses autres molécules sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie des épines dendritiques et régulent leurs changements de morphologie. Le TABLEAU 2 synthétise la grande majorité des classes de protéines et molécules mises en jeu, ainsi que leurs fonctions en rapport avec les épines dendritiques.

FIGURE 12 : CYTOSQUELETTE D'ACTINE DANS UNE ÉPINE DE TYPE *THIN*

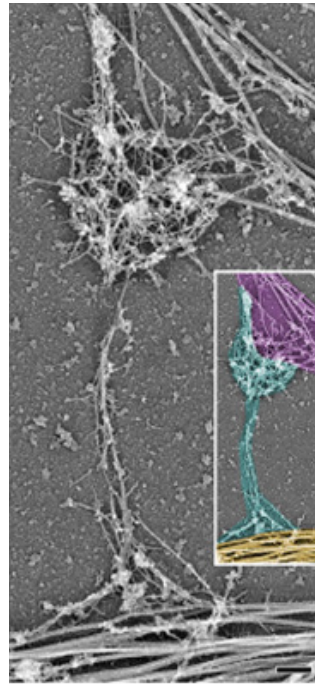
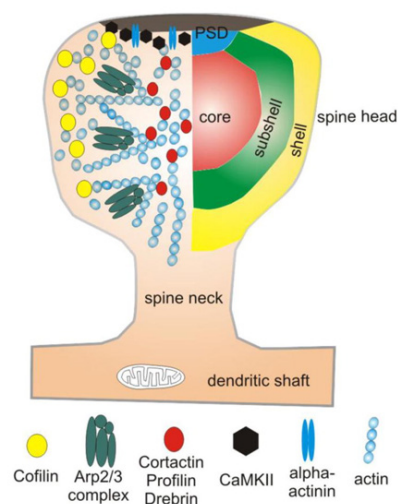


Image en microscopie électronique montrant le cytosquelette d'actine d'un neurone à DIV14. Dans l'insert, le jaune représente les microtubules et le violet la terminaison axonale faisant synapse.
RÁCZ et WEINBERG, 2012

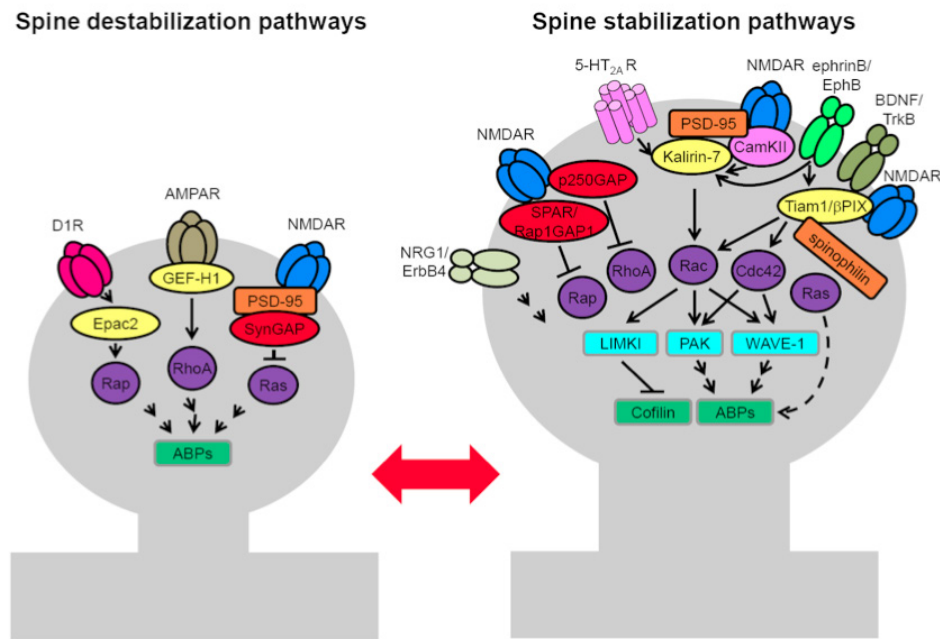
FIGURE 13 : ORGANISATION DU SPINOSQUELETTE D'ACTINE



Les études en microscopie électronique avec des marquages des différentes ABP (*Actin Binding Proteins*) ont montré qu'il existe des microdomaines dans l'organisation du spinosquelette. Les ABP sont réparties selon un gradient fonctionnel : celles qui déstabilisent l'actine se trouvent à la périphérie tandis que celles qui la stabilisent se trouvent au cœur de l'épine dendritique.

Image reproduite de RÁCZ et WEINBERG, 2013.

FIGURE 14 : VOIES DE SIGNALISATION STABILISATRICES ET DÉSTABILISATRICE DES ÉPINES DENDRITIQUES



Représentation schématique des molécules qui régulent la plasticité de la morphologie des épines dendritiques. À gauche, les voies qui ont déstabilisent les épines dendritiques et à droite les voies de signalisation qui favorisent l'élargissement et le maintien des épines dendritiques.
D'après Penzes et Rafalovich, 2012.

TABEAU 2 : ACTEURS MOLÉCULAIRES DE LA MORPHOLOGIE DES ÉPINES DENDRITIQUES

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
Protéines de liaison à l'actine et leurs voies de signalisation		
<i>Protéine de nucléation</i>		
Arp2/3 complex	Nécessaire à la croissance de la tête de l'épine dendritique.	Wegner <i>et al.</i> , 2008 ; Hotulainen <i>et al.</i> , 2009
DRF3/ mDia2	Nécessaire à la formation d'un filopode et régule la formation du cou de l'épine dendritique.	Hotulainen <i>et al.</i> , 2009
<i>Protéines de régulation du complexe Arp2/3</i>		
Cortactin	Activateur d'Arp2/3, régule la densité des épines dendritiques, lie Shank.	Hering et Sheng, 2003
N-WASP	Régule la densité des épines dendritiques.	Wegner <i>et al.</i> , 2008
WAVE-1	Régule la densité des épines dendritiques.	Soderling <i>et al.</i> , 2007
Abp1	Augmente la densité des épines <i>mushroom</i> , agit <i>via</i> Shank.	Haeckel <i>et al.</i> , 2008
<i>Facteur d'échange ADP/ATP</i>		
Profiline	Stabilise la morphologie des épines dendritiques, favorise leur formation sous l'effet de l'activité.	Ackermann et Matus, 2003

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
Dépolymérisation		
ADF, Cofiline	Régule la stabilisation et l'élargissement des épines dendritiques pendant la LTP.	Hotulainen <i>et al.</i> , 2009
Capping		
Eps8	Inhibe la formation de filopodes BDNF-induite.	Menna <i>et al.</i> , 2009
Cross-linking		
α -Actinine	Interagit avec de nombreuses protéines de la PSD (NR2B, CAMKII). Son expression induit l'elongation des épines dendritiques qui sont plus fines (<i>thinning</i>).	Hoe <i>et al.</i> , 2009 ; Robison <i>et al.</i> , 2005
Calponine	Son expression induit l'elongation des épines dendritiques et l'augmentation de leur densité.	Rami <i>et al.</i> , 2006
CaMKII β	Indispensable à la maturation et la stabilisation des épines induites par la LTP.	Okamoto <i>et al.</i> , 2007
Neurabine I / spinophiline	Indispensable à la maturation des épines ; membre de la famille des LAP (leucine-rich repeat and PDZ).	Terry-Lorenzo <i>et al.</i> , 2005
Drebrine	Régule le passage de filopode à épine dendritique en formant des <i>clusters</i> actine-dépendants, nécessaires au recrutement et au <i>clustering</i> de PSD-95. Régule l'elongation des épines dendritiques.	Takahashi <i>et al.</i> , 2003 ; Ivanov <i>et al.</i> , 2009
Moteurs moléculaires		
Myosine IIb	Régule la morphologie de la tête et du cou de l'épine dendritique. Stabilise les épines <i>mushroom</i> .	Ryu <i>et al.</i> , 2006
Myosine V	Nécessaire à la formation de l'épine dendritique	Osterweil <i>et al.</i> , 2005
Myosine VI	Régule l'endocytose clathrine-dépendante des récepteurs AMPA.	Osterweil <i>et al.</i> , 2005
$\alpha/\beta/\gamma$ -Adduccine	Régule la formation des complexes actine-spectrine, nécessaire aux changements morphologiques et fonctionnels LTP-induits ainsi que LTD-induits des épines dendritiques dans l'hippocampe, agit selon son état de phosphorylation. L'ARNm de la β -Adduccine est retrouvé dans les dendrites.	Bennett <i>et al.</i> , 1988 ; Matsuoka <i>et al.</i> , 1996, 1998, 2000 ; Porro <i>et al.</i> , 2010
β I-Spectrine	Régule la taille de la tête des épines dendritiques et leur fonctionnalité. La surexpression du domaine de liaison à l'actine de la β I-Spectrine dans des tranches d'hippocampe augmente la taille de la tête des épines dendritique et l'amplitude des EPSPs. Elle agirait <i>via</i> Rac3.	Nestor <i>et al.</i> , 2011
Autres molécules du cytosquelette		
Tubuline (microtubules dynamiques)	Régulent la morphologie des épines dendritiques <i>via</i> EB3 et p140Cap, ainsi que la plasticité activité-dépendante.	Jaworski <i>et al.</i> , 2009
MAP1B	Rôle dans la formation et la maturation des épines dendritiques à partir du stade filopodes. Agit sur les effecteurs RhoA et Rac1.	Tortosa <i>et al.</i> , 2011

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
Septine	Protéine de liaison au GTP qui forme des polymères nécessaires au maintien de la structure sous-membranaire de la PSD.	Kinoshita <i>et al.</i> , 2002
Vezatine	Rôle mal connu, localise aux épines dendritiques matures des cellules pyramidales de l'hippocampe et régule la morphologie des épines dendritiques matures et la fonction synaptique.	Danglot <i>et al.</i> , 2012
Molécules d'échafaudage et adaptatrices à la PSD		
PSD-95 (SAP-90)	Principale protéine de la PSD, permet l'ancrage de nombreuses protéines synaptiques avec lesquelles elle interagit <i>via</i> son domaine PZD. La dynamique de son adressage régule les changements morphologiques des épines dendritiques et est impliquée dans leur maturation. Elle est nécessaire à l'insertion des récepteurs AMPA, sa surexpression provoque l'augmentation de la taille et de la densité des épines dendritiques.	Ehrlich et Malinow, 2004, 2007 ; De Roo <i>et al.</i> , 2008
AKAP79/150	Protéine adaptatrice entre la PKA (Protein kinase A), PP1 (Protein phosphatase 1) et la PSD-95/SAP97.	Colledge <i>et al.</i> , 2000
GKAP (Guanylate Kinase-Associated Protein)	Stabilise morphologiquement et fonctionnellement les épines dendritiques en stabilisant les protéines d'échafaudage de la PSD et favorise l'activité des NMDAR. Agit <i>via</i> le moteur moléculaire DLC2 qui interagit avec le cytosquelette d'actine et de microtubules. Sa fonction est altérée dans la schizophrénie [Kajimoto <i>et al.</i> , 2003], le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) [Welch <i>et al.</i> , 2007] et le retard mental lié à l'X fragile [Schütt <i>et al.</i> , 2009].	Naisbitt <i>et al.</i> , 1997 ; Romorini <i>et al.</i> , 2004 ; Moutin <i>et al.</i> , 2012
Shank1/2/3	Lient GKAP et Homer. Favorisent l'élargissement de la tête des épines la maturation morphologique et fonctionnelle des épines dendritiques.	Kim et Sheng, 2004 ; Sala <i>et al.</i> , 2001
Homer 1a	Variant d'épissage d'Homer exprimé sous l'effet de l'activité synaptique, qui inhibe la maturation des synapses lorsqu'il est recruté par Shank.	Sala <i>et al.</i> , 2003
Protéines du trafic membranaire		
SNAP-25	Membre de la famille des SNARE. Régule la maturité des épines dendritiques. La diminution de son expression diminue le nombre d'épines dendritiques morphologiquement et fonctionnellement matures. Elle agit <i>via</i> la protéine adaptatrice p140Cap qui stabilise le cytosquelette d'actine.	Tomasoni <i>et al.</i> , 2013
Syntaxine 3 (ou Syntaxine 4) (protéines du complexe SNARE)	Favorisent l'élargissement des épines dendritiques. Régulent l'exocytose des AMPAR durant la LTP.	Jurado <i>et al.</i> , 2013 ; Kennedy <i>et al.</i> , 2010
EphB/syndecan-2	Induit la formation d'épines dendritiques, EphB recrute syndecan2 qui à son tour recrute les vésicules synaptiques.	Ethell <i>et al.</i> , 2000, 2001

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
Molécules d'adhésion et de la matrice extracellulaire		
N-cadhérines	Augmente la formation et la maturation des épines dendritiques. Indispensable à la formation des épines dendritiques chez les neurones jeunes, et à la maturation des synapses chez les neurones matures.	Abe <i>et al.</i> , 2004 ; Bozdagi <i>et al.</i> , 2000 ; Kosik <i>et al.</i> , 2005 ; Nuriya et Hukanir 2006 ; Tai <i>et al.</i> , 2007 ; Togashi <i>et al.</i> , 2002
Nectine 1 (Immunoglobuline)	Favorise la formation de filopodes, son inhibition diminue le nombre de synapses. Agit sur le cytosquelette d'actine <i>via</i> Rac1 et Cdc42	Kawakatsu <i>et al.</i> , 2002
Neurologines	Favorisent le recrutement de PSD-95, nécessaire à la stabilisation des épines dendritiques. NLG3 et NLG4 sont mutés chez des patients atteints de TSA [Yan <i>et al.</i> , 2005]. Interagissent avec les Neurexines pré-synaptiques.	Scheiffele <i>et al.</i> , 2000 ; Chih <i>et al.</i> , 2005
EphB/EphrineB	Favorise l'élargissement des épines dendritiques en recrutant les molécules de polymérisation de l'actine.	Contractor <i>et al.</i> , 2002 ; Dalva <i>et al.</i> , 2000 ; Irie et Yamaguchi, 2004 ; Grunwald <i>et al.</i> , 2004
EphA/EphrineA	Favorise la rétraction des épines dendritiques. Exprimée seulement pendant le développement, rôle suggéré dans l'élimination des épines dendritiques. Régule la signalisation neurone-glie.	Grunwald <i>et al.</i> , 2004 ; Murai <i>et al.</i> , 2003
MMPs (MMP9)	(a) Régule le remodelage des épines dendritiques. Son activation augmente la densité des épines de type <i>thin</i> et <i>filopodia-like</i> , pour les épines formées <i>de novo</i> . (b) Nécessaire au maintien de la LTP et à l'élargissement de la tête des épines dendritiques sous l'effet de la LTP, pour les épines déjà existantes.	(a) Tian <i>et al.</i> , 2007 ; Michaluk <i>et al.</i> , 2011 (b) Wang <i>et al.</i> , 2008 ; Bozdagi <i>et al.</i> , 2007 ; Wlodarczyk <i>et al.</i> , 2011
Télencéphaline (ICAM)	Favorise le maintien de l'épine dendritique dans l'état filopode. Sa surexpression ralentit le développement des épines dendritiques et sa déplétion l'accélère.	Matsuno <i>et al.</i> , 2006
Protéines de transport des ARN messagers et traduction locale		
FMRP	Réprime la traduction locale des ARNm dendritiques dans l'épine dendritique, sa phosphorylation permet de lever l'inhibition. Elle participe également au trafic des ARNm et la régulation de leur traduction. Protéine mutée dans le Fragile X Syndrom (FXS) où il y a une augmentation des épines dendritiques immatures, longues et tortueuses sur les neurones glutamatergiques.	Ceman <i>et al.</i> , 2003 ; Kim <i>et al.</i> , 2005

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
TLS (Translocated in Liposarcoma)	Protéine de liaison à l'ARN, transloquée dans les épines dendritiques des neurones de l'hippocampe lorsque les mGluR5 sont activés. Favorise la stabilité des épines dendritiques. Un seul ARNm cible connu : Nd1-L qui stabilise les filaments d'actine. Les souris TLS ^{-/-} ont une densité d'épine dendritiques diminuée et de morphologie anormale filopodia-like.	Fuji <i>et al.</i> , 2005 ; Fuji et Takumi, 2005
Staufen 1 et 2	Nécessaire à la formation et au maintien des épines dendritiques de type <i>mushroom</i> et <i>stubby</i> . Permet le transport dendritique de l'ARNm CamKII α . Impliqué dans la plasticité des épines sous l'effet de la LTP NMDA-dépendante.	Kanai <i>et al.</i> , 2004 ; Goetze <i>et al.</i> , 2006 ; Vessey <i>et al.</i> , 2008 ; Lebeau <i>et al.</i> , 2008
eIF4E, eIF2A, eIF4III	Facteurs d'initiation de la traduction. Régulent la néo-synthèse protéique locale nécessaire aux changements morphologiques des épines dendritiques. La dérégulation d'eIF4E chez des animaux 4EBP KO est associée à des déficits de type autistique <i>via</i> la traduction de la Neurologine 1 [Gkogkas <i>et al.</i> , 2013].	Kanai <i>et al.</i> , 2004 ;
CYFIP1 (ou Specific Rac1-activated protein- SRA1)	CYFIP1 fait partie de deux complexes intervenant dans la régulation de la morphologie des épines dendritiques : 1) FMRP1/eIF4E/PABP qui réprime la traduction d'ARNm spécifiques. 2) WAVE Regulatory Complex (NCKAP1/WAVE1/ABI2/HSP300) qui régule le remodelage du cytosquelette d'actine. Rac1 régule le passage de CYFIP1 d'un complexe à l'autre, sa translocation vers le complexe WRC allant dans le sens du remodelage de la morphologie des épines dendritiques. Son expression est diminuée chez des patients autistes avec syndrome obsessionnel compulsif [Nowicki <i>et al.</i> , 2007]. CYFIP1 messenger RNA (mRNA) et a été récemment impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie [Tam <i>et al.</i> , 2010 ; Zhao <i>et al.</i> , 2012].	De Rubeis <i>et al.</i> , 2013
Protéines kinases/phosphatases et leurs régulateurs		
CaMKII α/β	Protéine sérine/thréonine kinase Ca ²⁺ /calmoduline-dépendante située à la PSD. Son état de liaison au Ca ⁺⁺ régule l'élargissement de la tête de l'épine induite par la LTP.	Asrican <i>et al.</i> , 2007 ; Yamagata <i>et al.</i> , 2009
PTEN (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3 phosphatase)	Régule la densité/morphologie des épines dendritiques, son rôle est encore discuté : (a) PTEN augmente la densité des épines dendritiques (b) PTEN ne fait pas varier la densité mais augmente la densité des épines <i>mushroom</i> et <i>stubby</i> et diminue celle des épines <i>thin</i> .	(a) Fraser <i>et al.</i> , 2008 ; Kwon <i>et al.</i> , 2006 ; Luikart <i>et al.</i> , 2011 ; Pun <i>et al.</i> , 2012 ; Zhou <i>et al.</i> , 2009 (b) Haws <i>et al.</i> , 2013

MOLÉCULE	FONCTION DANS LA MORPHOGENÈSE/PLASTICITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES	RÉFÉRENCES
GTPases et leurs régulateurs		
RhoA	Diminue la densité des épines dendritique. Favorise la rétraction des épines, et stabilise les épines courtes.	Luo <i>et al.</i> , 1996 ; Nakayama, 2000 ; Tashiro <i>et al.</i> , 2000
Rac	Augmente la densité des épines dendritiques.	Luo <i>et al.</i> , 1996 ; Nakayama, 2000
Cdc42	Augmenterait la densité des épines dendritiques. Rôle mal compris dans les neurones de mammifère.	Scott <i>et al.</i> , 2003 (chez <i>Drosophila melanogaster</i>)
Rnd1	Protéine de la famille des RhoGTPases. Favorise la formation d'épines dendritiques et leur maturation. La suppression de Rnd1 endogène augmente la densité d'épines ayant une petite tête. Agit en inhibant RhoA.	Ishikawa <i>et al.</i> , 2003
ARF6	La forme activée d'ARF6 régule la formation des filopodes de manière positive [Choi <i>et al.</i> , 2006] ou négative [Miyazaki <i>et al.</i> , 2005]. ARF6-GTP favoriserait le passage de filopode à l'épine dendritique de manière Rac-1 dépendante: ARF6 permet l'endocytose de TLN qui est nécessaire à la maturation de l'épine dendritique.	Miyazaki <i>et al.</i> , 2005 ; Choi <i>et al.</i> , 2006 ; Raemackers <i>et al.</i> , 2012
ARF4	Régule positivement la densité des épines dendritiques de neurones d'hippocampe (modèle <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>). Sa surexpression dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer (NSE-apoE4) permet de rétablir la perte d'épines dendritiques dans l'hippocampe <i>via</i> l'expression d'ApoE4.	Jain <i>et al.</i> , 2012
Kalirin7 (Rac1/Cdc42 GEF)	Facilite le remodelage du cytosquelette d'actine, <i>via</i> la voie de signalisation Rac1/PAK. Les animaux KO montrent une diminution de la densité des épines dendritiques, sa surexpression l'augmente. Son ARNm est diminué dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de schizophrénie.	Penzes et Jones, 2008 ; Penzes <i>et al.</i> , 2001 ; Penzes <i>et al.</i> , 2013 ; Xie <i>et al.</i> , 2007 ; Kushima <i>et al.</i> , 2010
SynGAP (RasGAP) / RasSPAR (RapGAP)	SynGAP régulerait de manière négative la formation et la maturation des épines [Vasquez <i>et al.</i> , 2004] en régulant négativement Ras. SPAR favorise l'élargissement de la tête des épines dendritiques, et la formation de synapses multiples [Pak <i>et al.</i> , 2001].	Pak <i>et al.</i> , 2001 ; Vasquez <i>et al.</i> , 2004 ; Kim <i>et al.</i> , 1998 ; Krapivinsky <i>et al.</i> , 2004
Autres protéines/molécules		
Cux1 et Cux2	Augmentent la densité des épines dendritiques des neurones de la couche II - III du cortex. Favorisent la formation d'épines longues et fines (<i>thin-like</i>).	Cubelos <i>et al.</i> , 2010
miR-134	Régule négativement le développement des épines dendritiques en inhibant la traduction de Limk1. Sa surexpression cause une diminution du volume des épines.	Schratt <i>et al.</i> , 2006

C. Morphogenèse des épines dendritiques

Les épines dendritiques sont modelées en fonction des expériences sensorielles et maintenues à l'âge adulte pour la plupart au sein de synapses. Elles sont très mobiles et dynamiques, et cela reflète la nature plastique des synapses du cerveau [Matus, 2000 ; Lendvai *et al.*, 2000 ; Zuo *et al.*, 2005 ; Holtmaat *et al.*, 2005]. À celles formées au cours du développement du cerveau après la naissance, s'ajoutent des épines nouvellement formées qui vont constituer des synapses fonctionnelles et remplacer celles qui ne sont plus électrophysiologiquement actives [Holtmaat *et al.*, 2006 ; Engert et Bonhoeffer, 1999 ; Nägerl *et al.*, 2007 ; De Roo *et al.*, 2008 ; Keck *et al.*, 2008].

Une question récurrente dans l'étude de la spinogenèse est la chronologie des événements au niveau moléculaire qui donnent naissance à une épine dendritique, ou *les* chronologies, en supposant qu'il existe plusieurs voies aboutissant à la formation d'une épine dendritique. Pour cela les techniques d'imagerie à haute résolution (microscopie confocale, STED ou microscopie bi-photonique) sont des outils de choix étant donné la taille des épines dendritiques dont le cou peut faire jusqu'à 30 nm de largeur. Ces techniques sont encore peu utilisées sur des neurones vivant en *time-lapse*. Elles sont nécessaires pourtant pour évaluer la dynamique de la formation, du remodelage et de l'élimination des épines dendritiques en temps réel et particulièrement informatives lorsqu'elles sont couplées à une analyse en ME pour comparer la spinogenèse et la synaptogenèse qui sont la plupart du temps liées [Trachtenberg *et al.*, 2002 ; Zito *et al.*, 1999]. Les données actuelles en imagerie super résolutive suggèrent qu'il existe différents modèles de spinogenèse et qu'au sein d'une même cellule plusieurs modèles pourraient coexister [Yuste et Bonhoeffer, 2004]. Trois modèles principaux de spinogenèse sont proposés dans la littérature : 1) le modèle de Sotelo [Sotelo, 1978], 2) le modèle de Miller/Peters [Miller et Peters, 1981], 3) le modèle filopodial [Dailey et Smith, 1996] (FIGURE 15).

a. Le modèle de Sotelo

Ce modèle est basé sur l'observation des cellules de Purkinje du cervelet. Les épines se forment à partir de la dendrite, selon un programme cellulaire indépendant de la présence d'une terminaison axonale en regard [Yuste et Bonhoeffer, 2004]. Ce modèle morphogénique se vérifie dans plusieurs modèles animaux : au niveau des dendrites des cellules de Purkinje chez les animaux n'ayant pas de cellules à grains qui normalement font synapse avec les premières (souris mutantes *weaver*) [Rakic et Sidman, 1973 ; Hirano et Dembitzer, 1973 ; Sotelo, 1975 ; Landis et Reese, 1977] ; chez les animaux où la migration des cellules du cervelet est perturbée et où l'on trouve des cellules de Purkinje ectopiques sans contacts pré-synaptiques dendritiques (souris mutantes *reeler*) [Caviness et Sidman, 1972 ; Caviness et Sidman, 1973 ; Mariani *et al.*, 1977] ; enfin chez des rats irradiés aux rayons X qui perturbent le développement des cellules à grains [Altman et Anderson, 1972 ; Sotelo, 1977]. Dans ces trois modèles, on trouve des épines dendritiques à la morphologie apparemment normale et ayant une PSD.

b. Le modèle de Miller/Peters

Ce modèle est basé sur l'observation de la spinogenèse dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe, où les épines dendritiques apparaissent après la naissance dans de nombreuses espèces. Elles apparaissent au cours de la première semaine post-natale dans le cortex de rat et continuent de se

développer durant les 4 semaines suivantes [Miller, 1988]. Ce modèle propose trois étapes dans la formation des épines dendritiques : 1) un contact synaptique se forme sur la dendrite où apparaît une petite excroissance de type *stubby*, 2) le compartiment pré-synaptique se différencie avec accumulation de vésicules contenant des neurotransmetteurs, 3) l'épine *stubby* évolue vers le type *thin* ou *mushroom* avec un cou identifiable. Cela se vérifie particulièrement dans le cortex visuel chez la souris où les synapses se forment majoritairement sur des *stubby* à P12 puis sur des épines ayant un cou à P21 [Bratenberg et Schüz, 1991]. Des observations en ME (microscopie électronique) ont permis de vérifier cette séquence chez des rats aux âges P3,6,9,12,15 et 21 et dans le cortex visuel de macaques d'une semaine [Mates et Lund, 1983]. Ce modèle semble particulièrement adéquat dans les premiers stades du développement [Pokorny et Yamamoto, 1981 ; Crain *et al.*, 1973 ; Cotman *et al.*, 1973 ; Juraska et Fifkova, 1979 ; Markham et Fifkova, 1986]. Ce modèle, aussi appelé « modèle d'induction axonale » par d'autres équipes [Hamori, 1973 ; Mates et Lund, 1983 ; Bratenberg et Schüz, 1991] donne une place importante à la terminaison axonale contrairement au modèle de Sotelo. Ces différences peuvent être dues au type neuronal observé.

Plusieurs données viennent nuancer le modèle proposé par Miller et Peters : plusieurs études ont montré que les épines dendritiques peuvent se former à partir de dendrites de manière spontanée [Marrs *et al.*, 2001 ; Dailey et Smith, 1996 ; Nägerl *et al.*, 2007 ; Engert et Bonhoeffer, 1999 ; Parnass *et al.*, 2000]. Dans certains cas, les épines dendritiques peuvent apparaître sans former initialement de synapse sous la stimulation d'ondes thêta *in vivo* dans la région CA1 de l'hippocampe de souris adultes, ces épines font ensuite synapse préférentiellement avec des boutons axonaux déjà présents, formant des boutons multi-synaptiques [Nägerl *et al.*, 2007 ; Engert et Bonhoeffer, 1999].

c. Le modèle filopodial

Les filopodes sont de fines structures qui naissent des dendrites, avec un diamètre inférieur à 0.3 μm et peuvent atteindre une longueur de 40 μm , ils n'ont pas de tête ce qui permet de les distinguer des épines dendritiques. Ils sont beaucoup plus mobiles et dynamiques que celles-ci, dans l'hippocampe les filopodes apparaissent et se rétractent de manière continue avec une demi-vie d'environ 10 minutes [Dailey et Smith, 1996 ; Zuo *et al.*, 2005 ; De Roo *et al.*, 2008]. On en distingue deux types : 1) ceux qui participent à la dendritogenèse, 2) ceux qui participent à la spinogenèse [Portera-Cailliau *et al.*, 2003]. Nous nous intéresserons ici à ces derniers. Les filopodes sont nombreux durant le développement [Ziv et Smith, 1996 ; Berry et Bradley, 1976 ; Miller et Peters, 1981 ; Dailey et Smith, 1996 ; Saito *et al.*, 1992] ; à l'âge adulte ils sont encore présents dans le cerveau, mais dans des contextes physiologiques particuliers comme l'induction de la plasticité suite à l'apprentissage, ou pathologiques, dans les phases de régénération après un traumatisme neuronal ou suite à une ischémie² [Maletic-Savatic *et al.*, 1999 ; Jourdain *et al.*, 2003 ; Ruan *et al.*, 2008 ; Purpura, 1974]. Le modèle filopodial stipule que les filopodes évoluent vers des épines dendritiques lorsqu'ils rencontrent un bouton axonal, une fois le contact établi, le filopode se rétracte verrouillant ainsi le bouton axonal vers la dendrite, puis évolue vers une épine dendritique, aboutissant à une synapse [Vaughn, 1989 ; Ziv et Smith, 1996 ; Maletic-Savatic *et al.*, 1999 ; Marrs *et al.*, 2001 ; Trachtenberg

2. **Ischémie** : Diminution de l'apport sanguin à un organe. Elle entraîne la baisse de l'oxygénation des tissus et l'altération, voire l'arrêt, des fonctions de l'organe.

et al., 2002 ; Zuo *et al.*, 2005 ; De Roo *et al.*, 2008 ; Portera-Cailliau *et al.*, 2003]. Ce modèle est controversé, différentes études ayant abouti à des résultats qui semblent contradictoires. Plusieurs études montrent par des expériences d'imagerie que les filopodes peuvent se stabiliser [Ziv et Smith, 1996 ; Dailey et Smith, 1996 ; Maletic-Savatic *et al.*, 1999 ; Portera-Cailliau *et al.*, 2003], et former des synapses [Fiala *et al.*, 1998 ; Vaughn *et al.*, 1974 ; Saito *et al.*, 1997]. Un type intermédiaire entre le filopode et l'épine est décrit dans d'autres expériences d'imagerie confocale en *time-lapse* : la proto-épine qui a les propriétés dynamiques de l'un (le filopode) et la stabilité (jusqu'à 22 heures) de l'autre (l'épine) [Dailey et Smith, 1996 ; Ziv et Smith, 1996] ; seules les proto-épines formant un contact avec un bouton axonal évoluent vers l'épine dendritique et vers une synapse, néanmoins la fonctionnalité de celles-ci n'a pu être testée dans ces travaux. Un autre argument en faveur du rôle des filopodes dans la spinogenèse et la synaptogenèse est leur capacité à « explorer » leur environnement ce qui pourrait être le mécanisme utilisé durant le développement pour le choix des partenaires pré-synaptiques d'un neurone [Yuste et Bonhoeffer, 2004]. Ils sont manifestement capables de « distinguer » les axones issus de cellules glutamatergiques et ceux issus des neurones GABA-ergiques, puisqu'un filopode ne fait jamais de contact même transitoire avec un axone GABA-ergique [Lohman et Bonhoeffer, 2008]. Cela suggère donc que les filopodes sont capables de reconnaître leurs potentiels partenaires *via* des molécules de reconnaissance ou de signalisation. La formation ultérieure d'une PSD à l'endroit de ces contacts transitoires n'est pas encore démontrée. Néanmoins, seuls 10 à 20 % de ces contacts évoluent de la sorte, le reste disparaissant au cours des jours suivants [Zuo *et al.*, 2005 ; De Roo *et al.*, 2008]. Il n'y a pas à ce jour d'expérience similaire sur un circuit neuronal immature encore en développement : les arborisations dendritiques et le circuit axonal étant moins développés, la probabilité de contact entre un axone et une dendrite est plus faible.

On observe des filopodes sur des neurones qui ne développent pas d'épines dendritiques une fois matures [Mason, 1983 ; Wong *et al.*, 1992 ; Linke *et al.*, 1984]. Certain neurones de l'hippocampe développent des filopodes mais aucune de ces structure ne fait contact avec un bouton axonal [Linke *et al.*, 1984]. Enfin, une étude récente de *time-lapse in vivo* dans le cortex de souris montre que des épines dendritiques se forment en quelques secondes en réponse au décageage du glutamate. Ces épines passent par la forme *stubby* et évoluent éventuellement vers le type *mushroom* sans passer par le stade filopodes [Kwon et Sabatini, 2011]. Les auteurs suggèrent que c'est un mécanisme de régulation du circuit neuronal local par l'activité. Il semble donc que les filopodes puissent être des précurseurs des épines dendritiques dans certains cas : néanmoins la majorité des filopodes n'évoluent pas vers une épine et les épines dendritiques ne se développent pas toutes à partir d'un filopode. Ceux-ci interviennent dans le choix des partenaires pré-synaptiques en augmentant l'échantillonnage des axones par les dendrites grâce à leur mobilité.

FIGURE 15 : LES TROIS MODÈLES DE SPINOGENÈSE

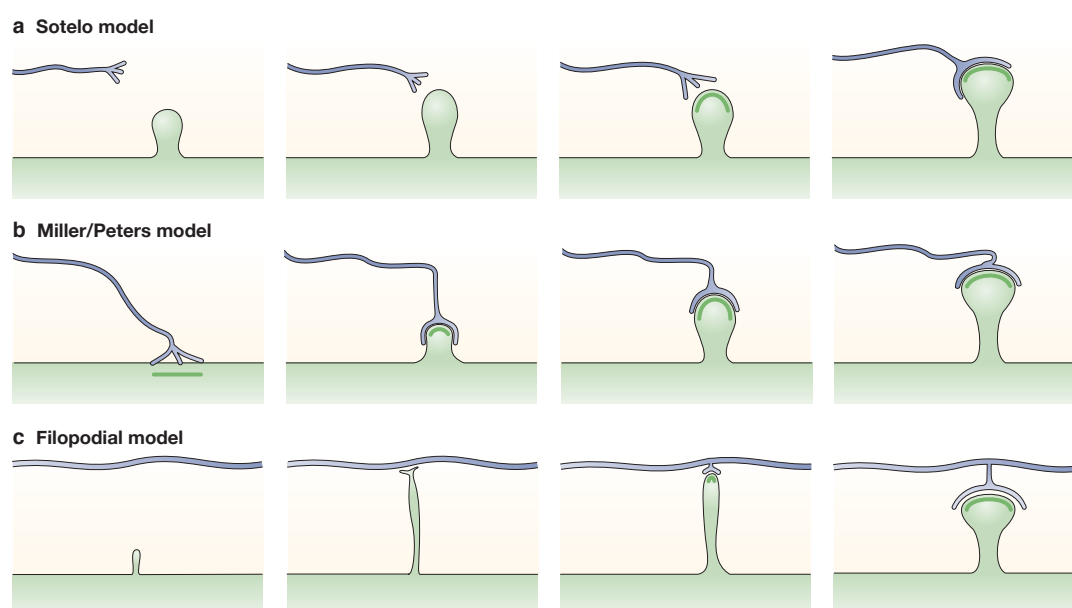


Schéma des étapes de la spinogénèse proposées par les trois principaux modèles.
D'après Yuste et Bonhoeffer, 2004.

d. Vers un modèle de spinogénèse unifié

Les différents modèles ne sont pas exclusifs les uns des autres, et on peut supposer qu'au sein d'un même neurone plusieurs voies de spinogénèse puissent coexister. Garcia-Lopez *et al.* proposent un modèle unique pour le développement des épines dendritiques. L'étude prend en compte le fait que les travaux ayant mené aux trois modèles morphogénétiques ne sont pas complètement comparables car ils utilisent des modèles cellulaires (*in vivo* et *in vitro*) à différents stades du développement ou à l'âge adulte [Garcia-Lopez *et al.*, 2010]. Ces auteurs proposent trois modes de spinogénèse classés selon l'ordre chronologique : 1) au tout début de la spinogénèse (E15 chez la souris, [Hinds et Hinds, 1976]) des densités synaptiques dendritiques peuvent évoluer vers une épine dendritique au contact d'une terminaison axonale. Durant cette période embryonnaire les axones peuvent facilement entrer en contact avec les dendrites où les synapses sont encore rares, 2) pendant la première semaine après la naissance, de nombreux filopodes apparaissent et leur contact avec des terminaisons axonales favorise leur évolution vers l'épine dendritique, formant ainsi une synapse. C'est à ce stade que l'on voit des filopodes se développer sur la tête d'épines pré-existantes [Dailey et Smith, 1996] et l'apparition de boutons axonaux recevant plusieurs épines dendritiques (MultiSynaptic Buttons, MSBs). Durant cette phase, l'espace intercellulaire diminue dans le neuropile³ et les filopodes pourraient être un mécanisme optimisant le recrutement des terminaisons axonales pour former de nouvelles synapses [Larramendi, 1969 ; Fiala *et al.*, 1998] et par la même occasion augmenter « virtuellement » le volume dendritique en agissant comme un dendrite temporaire [Ziv et Smith, 1996], 3) chez les souris plus âgées (P19) et chez les adultes [Juraska et Fifkova, 1979], ainsi que dans les tranches organotypiques d'hippocampe (12 jours

3. **Neuropile** : réseau intercellulaire constitué des prolongements neuronaux et gliaux.

de culture)[Toni *et al.*, 2001 ; Hering et Sheng, 2001 ; Benavides-Piccione *et al.*, 2002], les épines dendritiques qui font contact avec des boutons axonaux mûrissent. Ces trois voies de spinogénèse semblent avoir une fenêtre temporelle spécifique où l'un des modes peut être prédominant. La diversité des structures dendritiques formant des synapses : épines dendritiques, filopodes, proto-épines, reflète la difficulté d'interprétation des résultats expérimentaux et explique que certains puissent apparaître contradictoires.

D. Dynamique des épines dendritiques dans la plasticité synaptique

a. Les différentes formes de plasticité

La plasticité synaptique se définit comme la capacité d'une synapse à être plus ou moins stable au cours du temps, en réponse à une augmentation ou une diminution de son activité, respectivement [Hughes, 1958]. C'est ce qui sous-tend la capacité du cerveau à pouvoir garder une trace des expériences vécues. La plasticité synaptique a également un rôle dans le développement précoce du cerveau et de nombreuses études montrent que des défauts de plasticité synaptiques ont un rôle central dans plusieurs troubles neuropsychiatriques.

Il existe différents types de plasticité que l'on peut catégoriser en : plasticité au cours du développement et plasticité du cerveau mature ou adulte ; néanmoins des mécanismes similaires existent dans les deux cas [Knafo et Esteban, 2012]. On différencie la plasticité synaptique de la plasticité non-synaptique. La plasticité non-synaptique se réfère aux changements qui ont lieu en dehors de la synapse [Debanne *et al.*, 1996]. Nous allons nous concentrer sur la plasticité synaptique : brièvement sur celle du compartiment pré-synaptique et plus longuement sur celle du compartiment post-synaptique. La multiplicité des rôles attribués à la plasticité synaptique se reflète dans la diversité des types de plasticité décrits jusqu'ici et des mécanismes qui les sous-tendent. Cette plasticité peut être soit potentialisée soit diminuée, par exemple par l'activité neuronale, et ces phénomènes s'expriment sur des échelles de temps variées : entre la milliseconde et l'heure, le jour ou encore plus longtemps pour la mémoire à long-terme.

i. La plasticité à court-terme

Elle est induite par de courts trains de potentiels d'action (PA), aboutissant à la modification de la probabilité d'exocytose de vésicules contenant le neurotransmetteur. Ce type de plasticité a été initialement décrit pour des organismes peu développés comme l'*Aplysia* [Kandel et Tauc, 1965]. Pour les mammifères, si les signaux ne sont pas suffisamment éloignés ($< 500\text{ms}$), il y a deux possibilités : soit cela augmente la transmission synaptique (potentialisation), soit cela la diminue (dépression). L'augmentation de l'amplitude de la réponse est due au Ca^{2+} résiduel de la première impulsion, auquel viendra s'ajouter le Ca^{2+} du deuxième PA. Cette augmentation de Ca^{2+} peut agir sur d'autres protéines du compartiment pré-synaptique, amenant à une facilitation de la transmission des influx nerveux [Magleby et Zengel, 1982 ; Zucker et Regehr, 2002]. Dans le cas d'une dépression, le mécanisme à l'origine de ce phénomène est d'abord la déplétion des stocks de vésicules synaptiques prêtes à être subir une exocytose. Un deuxième mécanisme est l'action des neuromodulateurs qui agissent sur le compartiment pré-synaptique. Ils sont libérés par exocytose par la cellule post-synaptique, la cellule pré-synaptique

ou d'autres cellules voisines, comme les cellules gliales, ce qui va aboutir à l'inhibition de la machinerie pré-synaptique et la désensibilisation des récepteurs post-synaptiques. Ces neuromodulateurs sont de plusieurs types : le glutamate, le GABA, la dopamine, l'oxytocine, l'acide nitrique (NO) ou encore le BDNF [Naggapan et Lu, 2005 ; Pitler et Alger, 1992 ; Zilberter, 2000 ; Zilberter *et al.*, 1999]. L'équilibre entre potentialisation et déplétion dépend de la probabilité initiale de libération des vésicules de NTs. Dans les synapses à forte probabilité initiale de libération c'est le mécanisme de déplétion qui domine, et la potentialisation dans les synapses à faible probabilité de libération.

ii. La plasticité à long-terme

Il y a globalement, trois types de plasticité à long-terme : 1) la LTP et LTD, qui sont de loin les mieux connues car les plus étudiées, 2) la plasticité homéosynaptique 3) la méta-plasticité. Contrairement à la plasticité à court-terme, la plasticité à long-terme s'étend sur plusieurs heures, jours, voire des années. Elle sous-tend principalement les processus d'apprentissage et de mémoire.

La LTP

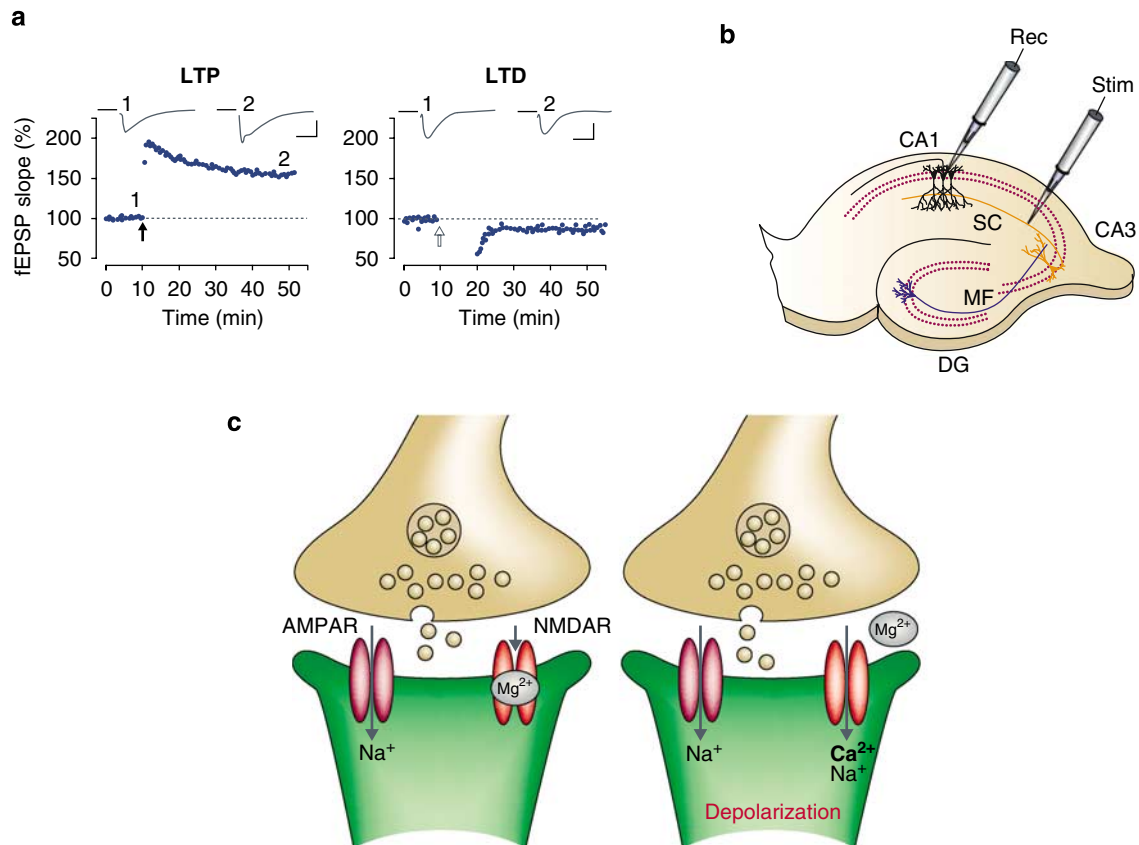
La LTP conduit à deux phénomènes : 1) à la formation de nouveaux contacts synaptiques surtout durant la phase de développement du cerveau, 2) le renforcement de ceux qui existent, ce qui entraîne une augmentation prolongée de la transmission synaptique. La LTP est très liée au remodelage morphologique des épines dendritiques qui peuvent s'élargir en quelques minutes (FIGURE 16). Elle comprend deux phases. La première, dite phase précoce (*early-LTP*, E-LTP) dure de 1 à 3 heures. La E-LTP est classiquement induite par une seule stimulation à haute fréquence et requiert la phosphorylation de protéines déjà présentes aux synapses et l'insertion de récepteurs glutamatergiques de type AMPA à la membrane de l'épine dendritique [Shi *et al.*, 2009]. La deuxième, dite phase tardive (*late-LTP*, L-LTP), nécessite plusieurs stimulations à haute fréquence. Elle est associée à la formation de nouvelles synapses et la synthèse de nouvelles protéines. Le mécanisme qui sous-tend cette plasticité peut être résumé comme suit : l'arrivée d'un potentiel d'action à la membrane pré-synaptique entraîne la libération de glutamate à la fente synaptique. L'activation des récepteurs NMDA par l'action conjointe du glutamate et de la dépolarisation de la membrane post-synaptique permet l'entrée de Ca^{2+} et l'activation de plusieurs cascades de signalisation intracellulaires. Ces voies de signalisation impliquent un grand nombre de protéines kinases, dont la plus importante, la CaMKII. Cela va aboutir à une augmentation de la conductance des récepteurs AMPA situés à la synapse, et de leur incorporation par fusion des vésicules intracellulaires contenant ces récepteurs à leur surface avec la membrane de l'épine dendritique [Knobloch *et al.*, 2008] (FIGURE 16). Les nouveaux récepteurs AMPA sont stabilisés grâce à l'interaction de leur domaine TARP (*Transmembrane AMPA Receptor Protein*) avec les molécules contenant le domaine PDZ comme la protéine PSD-95 par exemple. Les récents travaux de Daniel Choquet montrent que la diffusion latérale de ces récepteurs participe aussi à l'augmentation de leur densité à la synapse en permettant leur capture (*trapping*) dans les nanodomaines synaptiques dont la mobilité est plus faible [Opazo et Choquet, 2011]. En parallèle, plusieurs structures sont modifiées conduisant à l'augmentation de la taille de la tête de l'épine dendritique et de la PSD, on a alors une augmentation de la zone active post-synaptique. Le maintien de ces changements pour une durée

dépassant plusieurs heures ne peut se faire que grâce à l'activation de la transcription et à la synthèse protéique locale *de novo*, source nécessaire des protéines indispensables aux mécanismes décrits.

La LTD

La LTD dépendante de l'activation des récepteurs NMDA peut être expliquée selon le mécanisme suivant : l'arrivée d'un PA à la cellule pré-synaptique va engendrer une augmentation faible de la concentration en Ca^{2+} au niveau post-synaptique et avoir pour effet d'activer non pas les protéines kinases mais les protéines phosphatases, au sein de l'épine dendritique [Winder et Sweatt, 2001 ; Song et Huganir, 2002]. Le ou les mécanisme(s) impliqués restent largement méconnus, mais un des mécanismes possible est que les récepteurs AMPA se dissocient de la PSD causant leur déplacement vers les extrémités de celles-ci où ils sont ensuite internalisés par endocytose *via* les mécanismes dépendant de la clathrine et de la dynamine [Blanpied *et al.*, 2002 ; Groc *et al.*, 2004]. Plusieurs études ont montré les éléments de cette machinerie d'endocytose sont des cibles de protéines phosphatases [Lai *et al.*, 1999 ; Slepnev *et al.*, 1998], ou encore les sous-unités des récepteurs AMPA eux-mêmes [Ehlers, 2000], soulignant ainsi l'importance de l'activation des phosphatases dans la LTD. La diffusion latérale des AMPAR est augmentée dans la LTD à l'inverse de la LTP. C'est un des mécanismes de déplétion des AMPAR de la synapse : leur déplacement vers les zones extra-synaptiques d'endocytose est favorisée [Groc et Choquet, 2006 ; Newpher et Ehlers, 2009]. Peu d'études se sont penchées sur les mécanismes qui permettent de maintenir sur de longues durées les changements induits par la LTD, néanmoins, on sait qu'il y a une diminution de la taille des épines dendritiques et certaines épines *mushroom* passent au type *thin* [Zhou *et al.*, 2004] du fait de la diminution du nombre de récepteurs AMPA à la PSD et de la réorganisation de celle-ci. De la même manière que pour la LTP, la synthèse protéique pourrait être nécessaire au maintien de la LTD [Pfeiffer et Huber, 2006] (FIGURE 16 ET FIGURE 17).

FIGURE 16 : LTP ET LTD DÉPENDANTES DES RÉCEPTEURS NMDA DANS LA RÉGION CA1



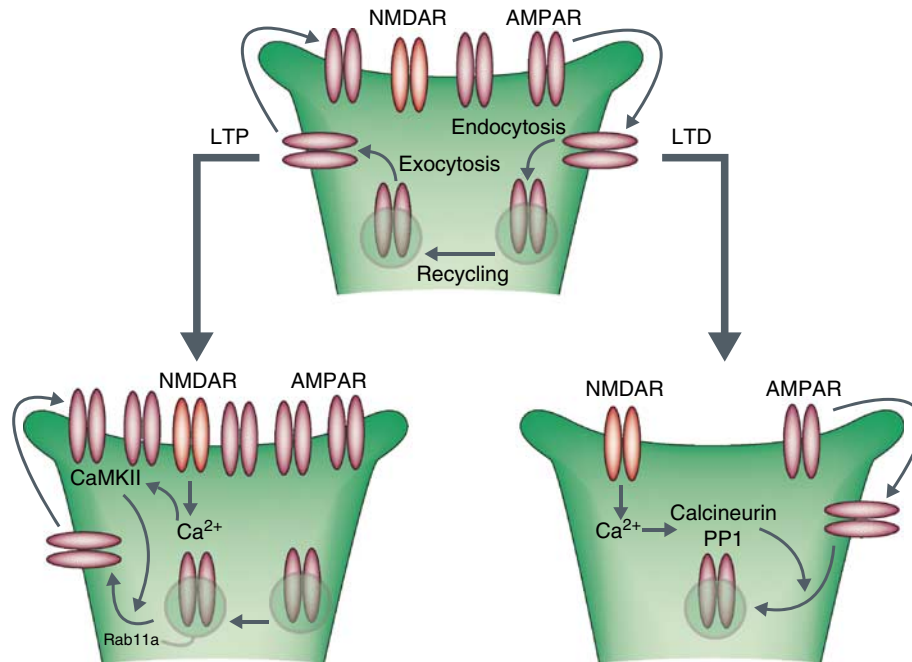
A) Illustration du protocole de LTP/LTD dans la région CA1. La force d'une synapse est définie par la valeur de la pente à l'origine du potentiel post-synaptique d'excitation (fEPSP). Les deux graphes représentent ces valeurs au cours du temps. La LTP est provoquée par une stimulation tétnique (100hZ pendant 1sec, flèche noire). La LTD est provoquée par une stimulation basse fréquence (5 Hz pendant 3 min, deux fois ; flèche blanche)

B) Schéma d'une tranche d'hippocampe de cerveau murin (SC : collatérales de Schaffer ; MF : fibres moussues) montrant l'emplacement des électrodes pour l'étude de la plasticité de la région CA1 (Stim : électrode stimulatrice, Rec : électrode d'enregistrement).

C) Modèle de transmission synaptique, à gauche dans le cas d'une excitation et à droite dans le cas d'une dépolarisation, montrant les événements qui s'en suivent.

Image reproduite de Citri et Malenka, 2008.

FIGURE 17 : MODÈLE DU TRAFIC DES RÉCEPTEURS AMPA DURANT LA LTP ET LTD



En haut, trafic à l'état basal entre la membrane synaptique et les compartiments intracellulaires. La zone d'endocytose/exocytose se trouve latéralement par rapport à la PSD, les récepteurs diffusant latéralement entre les deux zones. Les récepteurs endocytés pouvant être recyclés à la PSD.

Suite à la LTP (en bas à gauche) l'exocytose des récepteurs AMPA augmente sous l'action de la kinase CaMKII et la protéine Rab11a. Suite à la LTD (en bas à droite), on observe une augmentation de l'endocytose des récepteurs AMPA selon une voie Ca²⁺ dépendante, impliquant les phosphatases calcineurines et PPI.

Image reproduite de Citri et Malenka, 2008.

iii. La métaplasticité

Il s'agit d'un niveau de plasticité où l'activité synaptique n'a pas d'effet direct sur la plasticité synaptique. Elle est appelée « plasticité de la plasticité » [Abraham et Bear, 1996 ; Bear *et al.*, 1987], la forme la mieux étudiée est celle concernant la LTP ou LTD, où le seuil pour l'induction de l'une ou l'autre change suite à une LTP ou LTD précédente. Par exemple dans l'hippocampe, l'activation répétée des récepteurs NMDA qui n'aboutit pas à une LTP ni à une LTD peut néanmoins changer le seuil de son activation de telle sorte à ce que la LTP devienne encore plus improbable à la synapse en question et à ce que la LTD soit facilitée [Huand *et al.*, 1992 ; Wang et Wagner, 1999]. Un rôle potentiel de ce type de plasticité a été montré *in vivo* dans le cortex visuel, et pourraient expliquer la dominance oculaire observée lors d'expériences de manipulation de l'environnement visuel [Philopt *et al.*, 2001, 2003 et 2007].

iv. La plasticité homéostatique

La plasticité homéostatique (ou *synaptic scaling*), encore peu connue, concerne l'ensemble des synapses d'un même neurone. Théoriquement, la plasticité dépendante de l'activité comme la LTD ou la LTD peuvent amener le circuit neuronal vers une activité épileptique ou vers un état de dépression totale. Elle permet de faire face à des effets potentiellement dangereux des mécanismes de plasticité à long-terme en jouant sur l'ensemble des synapses impliquées dans la transmission nerveuse au sein d'un même neurone [Turrigiano et Nelson, 2004]. Elle a lieu lorsque l'activité du circuit est très élevée ou très basse pendant des temps longs (12h à 24h). Une activité diminuée due au blocage de l'activité pré-synaptique va avoir pour conséquence une augmentation de le seuil d'activation de toutes les épines excitatrices, alors qu'une augmentation de l'activité, en général due à une diminution de l'inhibition, va diminuer la force de toutes les épines [Turrigiano et al., 1998]. De manière intéressante, les forces relatives des épines d'un même neurone restent les mêmes, alors même que le signal global est significativement modifié. Les mécanismes responsables de ce type de plasticité sont très peu connus ; cependant on sait qu'il y a un changement dans le nombre de récepteurs AMPA et NMDA à la surface synaptique [Perez-Otano et Ehlers, 2005 ; Turrigiano et Nelson, 2004 ; Watt et al., 2000] et probablement des changements pré-synaptiques [Burrone et Murthy, 2003 ; Burrone et al., 2002]. Les facteurs essentiels à ce type de plasticité seraient sécrétés par d'autres types cellulaires que les neurones. Deux ont été identifiés : le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) à partir des cellules gliales, qui semble être nécessaire à l'augmentation de récepteurs AMPA à la synapse suite à plusieurs épisodes de dépression de l'activité [Beattie et al., 2002 ; Stellwagen et al., 2005 ; Stellwagen et Malenka, 2006], et le BDNF qui a un effet inverse, aboutissant à une diminution de la force des synapses dans le cas où il y a une trop forte activité soutenue dans le temps [Rutherford et al., 1998].

b. Le rôle de la plasticité morphologique des épines dendritiques

Les épines dendritiques sont donc des entités dynamiques qui continuent à évoluer tout au long de la vie, dans le cadre d'un processus de développement, et en réponse à l'activité du réseau.

i. Influence du volume de la tête d'une épine dendritique

Une propriétés importantes de la PSD est sa capacité à s'adapter au changement : sa structure et sa composition sont modifiés par des stimuli externes ou par l'activité synaptique et le *turn over* de ses protéines constitutives est relativement élevé [Star et al., 2002 ; Inoue et al., 2003]. Des échanges rapides à l'état basal, de protéines de la PSD se font également entre épines dendritiques voisines [Tsurriel et al., 2006]. Plusieurs études ont montré que les épines pouvaient subir des changements morphologiques importants sous différents stimuli et montrent un lien étroit entre le volume de la tête des épines dendritiques et les modifications de l'activité synaptique [Matsuzaki et al., 2004 ; Ostroff et al., 2002 ; Zhou et al., 2004 ; Kopec et al., 2006].

La microscopie électronique, a permis de faire des mesures très précises de différents paramètres importants pour la classification des épines dendritiques : de la taille de la zone pré-synaptique, de la composition de la zone post-synaptique (PSD), de la longueur du cou et du diamètre de l'épine. La taille du cou ne corrèle pas très bien avec celle de la tête. Néanmoins, il a une corrélation très nette

entre la taille de la PSD et le volume de la tête [Harris *et al.*, 1992], ou bien le nombre de récepteurs AMPA à la PSD [Baude *et al.*, 1995 ; Matsuzaki *et al.*, 2001 ; Takumi *et al.*, 1999]. La présence des récepteurs AMPA et leur dynamique à la PSD sont des facteurs particulièrement importants dans la LTP et LTD. Le lien entre la taille de la tête de l'épine et la sensibilité au glutamate a été montrée par les travaux de l'équipe de Kasai, en utilisant le décageage du glutamate et un microscope bi-photonique : cela permet l'étude des épines dendritiques de manière individuelle au cours du temps, tout en excitant une épine de manière locale [Matsuzaki *et al.*, 2001]. Ainsi, plus l'épine a une tête volumineuse plus la réponse post-synaptique sera intense [Matsukazi *et al.*, 2001 ; Kasai *et al.*, 2003 ; Kopec *et al.*, 2006].

ii. Changements morphologiques de la tête de l'épine dendritique et LTP ou LTD

Le volume de la tête des épines dendritique augmente sous l'effet de la LTP, et décroît avec la LTD [Maravall *et al.*, 2004 ; Matsuzaki *et al.*, 2004 ; Zhou *et al.*, 2004], ce qui est conforme à l'observation que le nombre d'épines *mushroom* augmente suite à une stimulation à haute fréquence [Edwards, 1995 ; Buchs et Muller, 1996 ; revu dans Dhanrajan *et al.*, 2004]. Cette augmentation de la taille de la tête, est parallèle à l'augmentation de la translocation de polyribosomes dans ce compartiment [Ostroff *et al.*, 2002], en provenance du *shaft* dendritique où la plupart de ces organelles se trouvent avant la stimulation. La morphologie de l'épine dendritique a également un impact sur sa capacité à retenir et stabiliser les protéines liées à la plasticité. Les épines *mushroom* sont plus efficaces pour intégrer les sous-unités GluA1 que les autres types d'épines dendritiques [Matsuo *et al.*, 2008]. Ces sous-unités particulièrement dans la LTP [Zamanillo *et al.*, 1999] Les épines *stubby* sont plus enclines à exprimer GluA1 au niveau des synapses après une stimulation de type LTP, que les épines *thin*, en raison d'un meilleur couplage entre la tête et la dendrite d'origine [Korkotian et Segal, 2007]. Toutefois, d'autres études ont montré que des épines *thin*, avec un cou plus long et donc une tête plus isolée, retiennent mieux la F-actine suite à plusieurs stimulations par décageage de glutamate. Elles subissent ainsi plus facilement des agrandissements de leurs têtes que les épines *mushroom* [Honkura *et al.*, 2008].

iii. Changements morphologiques induits par l'apprentissage

L'activité neuronale a pour conséquences l'augmentation du trafic intracellulaire, l'activation de certaines voies de signalisation (phosphorylations, activation de protéines, etc) qui sous-tendent la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage, la mémoire ou encore la modification des comportements pour s'adapter à l'environnement [Malenka et Nicoll, 1999 ; Kessels et Malinow, 2009]. De nombreuses études ont utilisé comme modèle, le cortex moteur pour étudier la plasticité des épines dendritiques et la transmission synaptique. Cette région du cerveau est facilement accessible à l'expérimentation *in vivo* de l'activité neuronale, ce qui a permis de visualiser les changements post-synaptiques induits suite à l'apprentissage de tâches motrices. L'apprentissage d'une tâche motrice augmente la densité des épines dendritiques [Harms *et al.*, 2008 ; Xu *et al.*, 2009], et provoque un important remodelage des épines dendritiques existantes incluant leur stabilisation et l'élargissement de leur PSD [Roberts *et al.*, 2010]. L'analyse de la taille et de la composition de la PSD permet ainsi une quantification de la plasticité. Cependant, la morphologie initiale des épines dendritiques pourrait influencer sur leur

capacité à répondre à cette plasticité, et il est important d'établir si toutes les épines réagissent de la même manière à ces changements.

c. Plasticité des différents types d'épines dendritiques

La morphologie initiale des épines dendritiques a une incidence sur la capacité d'une synapse à subir des modifications morphologiques dans un contexte d'apprentissage. À cet égard, certains types d'épines peuvent être plus plastiques que d'autres.

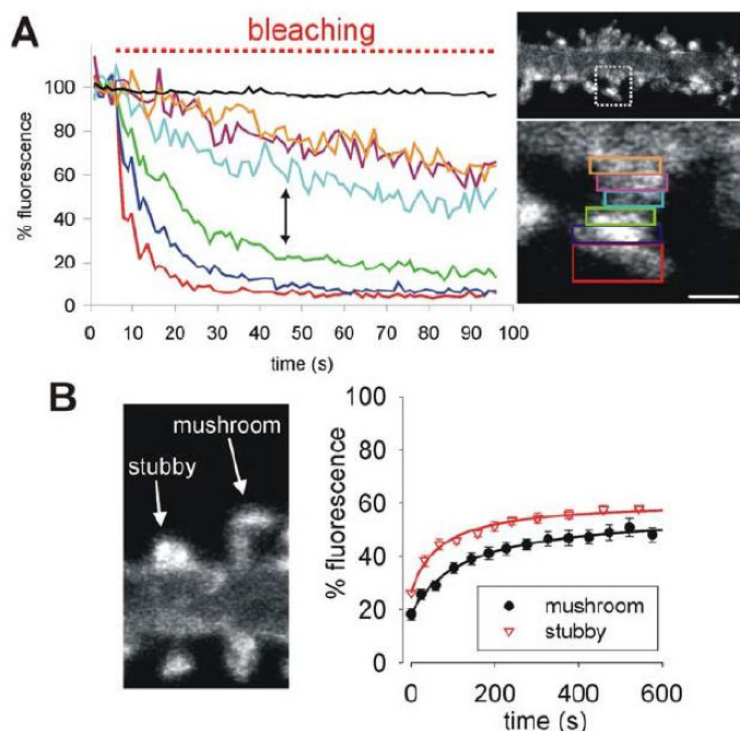
i. La plasticité des épines *thin* et *mushroom*

Ces deux types d'épines semblent partager plusieurs propriétés de plasticité communes que l'on suppose dues à la présence d'une constriction au niveau du cou contrairement aux épines *stubby*.

La variation du nombre d'épines dendritiques *thin* par rapport à la relative stabilité des épines *mushroom* a conduit certains à faire l'hypothèse que des épines *thin*, petites et plastique étaient des « épines d'apprentissage », tandis que les *mushroom*, grandes et stables étaient des « épines de la mémoire » [Matsuzaki, 2007 ; Bourne et Harris, 2007]. Les différences de morphologie induisent plusieurs différences fonctionnelles concernant la plasticité et l'intégration du signal. La longueur des épines dendritiques et la largeur du cou sont des paramètres essentiels lorsque l'on étudie la plasticité des épines dendritiques. Les épines *thin* ont un long cou étroit, qui peut piéger des molécules de signalisation ou structurales exprimées de manière transitoire tels que l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3), la protéine d'échafaudage PSD-95, ou les ions Ca^{2+} [Gray *et al.*, 2006]. L'analyse théorique suggère que les cous plus longs et plus étroits ont des taux de diffusion beaucoup plus lents, et donc que les têtes de ces épines sont plus isolées de la dendrite d'origine [Kato *et al.*, 2004 ; Biess *et al.*, 2007]. La plus faible conductance des cous longs pourrait jouer un rôle important dans la plasticité de l'épine dendritique *thin*, en empêchant le Ca^{2+} de diffuser vers la dendrite, et par conséquent en augmentant la concentration de Ca^{2+} dans la tête de l'épine dendritique suite à l'activation des récepteurs NMDA [Noguchi *et al.*, 2005]. Les épines *thin* ont également plus de récepteurs NMDA-B contenant la sous-unité NR2 [Sobczyk et Svoboda, 2007], qui se désactivent plus lentement que les autres sous-types, augmentant donc la quantité de Ca^{2+} accumulée dans l'élément post-synaptique. Cependant, un couplage rapide entre la tête et le corps du dendrite, donc un cou plus court, peut aussi être un avantage pour l'insertion des récepteurs AMPA contenant la sous-unité GluA1 qui sont particulièrement important dans le processus LTP [Korkotian et Segal, 2007 ; Makino, 2011]. Dans cette étude, les épines *thin* ($> 1,5 \mu\text{m}$) intègrent des récepteurs contenant GluA1 seulement lorsque la concentration de Ca^{2+} augmente à la base du cou, tandis que les épines courtes ($< 1,5 \mu\text{m}$) accumule des récepteurs GluA1 suite à des hausses locales de Ca^{2+} intracellulaire dans leurs têtes, rendant les épines ayant un cou court plus plastiques que celles ayant un long cou. Les épines dendritiques *mushroom* ont de plus grandes PSD, plus de récepteurs AMPA, et souvent des cous plus larges permettant une diffusion plus rapide des courants Ca^{2+} vers la dendrite. Ces observations semblent contradictoires, mais permettent en réalité d'expliquer la difficulté d'induire davantage de LTP dans de grandes épines *mushroom* [Noguchi *et al.*, 2005].

La longueur du cou de l'épine dendritique n'est pas le seul élément important pour le couplage par diffusion : la section transversale du cou joue un rôle dans la diffusion tête de l'épine dendritique/dendrite [Bloodgood et Sabatini, 2005]. Ces résultats suggèrent que la longueur et la largeur du cou pourraient conditionner la plasticité. Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre la taille de la tête de l'épine dendritique et la largeur du cou ou sa longueur [Harris *et al.*, 1992]. La diffusion latérale des protéines de la membrane à partir de stocks de réserve situés dans la membrane de la zone non-synaptique vers la tête de l'épine dendritique peut être limitée par l'influence de l'architecture de la membrane. Une étude sur le trafic des protéines membranaires dans les épines de type *mushroom* ou *thin* a montré que l'augmentation de la longueur des épines dendritiques ou du volume de la tête, ralenti les échanges entre la dendrite et la tête de l'épine [Hugel *et al.*, 2009]. En se concentrant sur le taux de diffusion des protéines membranaires le long du cou, une étude du laboratoire de Henley a constaté qu'une protéine membranaire portant la protéine GFP diffuse plus rapidement dans les épines *stubby* que dans les épines *mushroom* à surface de membrane équivalente [Ashby *et al.*, 2006] (FIGURE 18). La modification de la mobilité latérale des protéines membranaires met l'accent sur le rôle de la forme des épines dendritiques dans l'expression de la plasticité synaptique. Le cou, paramètre morphologique commun aux épines *thin* et *mushroom*, apparaît comme un acteur clé de la plasticité, régulant à la fois le trafic des protéines membranaires et le couplage par diffusion entre la tête et la dendrite.

FIGURE 18 : DIFFUSION LATÉRALE DES RÉCEPTEURS AMPA DANS LES ÉPINES DENDRITIQUES ET MORPHOLOGIE DU COU



A) Le photoblanchiment en continu appliqué à la tête de l'épine dendritique (pointillés rouges, et encart rouge) cause la perte de fluorescence dans les régions voisines (la couleur des encarts correspond aux tracés). La perte de fluorescence est plus lente dans la région du cou, suggérant que les mouvements y sont ralentis. Échelle : 1 µm.

B) Exemples du recouvrement de fluorescence après photoblanchiment (FRAP) dans le cas d'épine *stubby* ou *mushroom*. Les valeurs moyennes sont représentées.

Image reproduite de Ashby *et al.*, 2006.

ii. La plasticité des épines *stubby*

Les épines *stubby* sont beaucoup moins étudiées que les autres types d'épines. Elles sont très nombreuses durant le développement, et deviennent progressivement de moins en moins nombreuses dans l'hippocampe adulte (10 % des synapses) conduisant à la conclusion que ces épines sont un intermédiaire important dans le développement du réseau neuronal. Les épines *stubby* représentent le type dominant de protrusions post-synaptique autour de P14 chez le rongeur [Marrs *et al.*, 2001]. Les épines *stubby* peuvent résulter de la rétraction d'épines *thin* ou *mushroom* [Parnass *et al.*, 2000 ; Majewska *et Sur*, 2003], ou constituer un état transitoire d'une future épine *thin* ou *mushroom* en formation (Modèle de Miller/Peters) [Marrs *et al.*, 2001].

Le cou étant un paramètre-clé de la plasticité, quel est alors le rôle joué par les épines *stubby* dans la plasticité globale du neurone ? Les épines *stubby* subissent-elles des changements similaires aux épines ayant une tête ? Les épines *stubby* sont souvent décrites comme de petites protubérances « sans cou », qui pourraient être identifiées par leur rapport longueur-diamètre total [Harris *et al.*, 1992]. Leur définition diffère légèrement d'une étude à l'autre : (i) l'absence visuelle du cou [De Simoni *et al.*, 2003] ; (ii) la taille équivalente de la longueur et de la largeur [Harris *et al.*, 1992] ou (iii) la longueur de l'épine/diamètre du cou ≤ 2 [Oray *et al.*, 2006].

Les changements morphologiques des épines dendritiques lors de la plasticité synaptique dépendante de l'activité, montrent que les propriétés des épines dendritiques *stubby* sont différentes de celles des deux autres types [Ashby *et al.*, 2006 ; Honkura *et al.*, 2008]. La longueur de l'épine et l'aire de la tête sont les principaux paramètres qui sont significativement modifiés chez les épines *thin* et *mushroom* mais ils sont stables pour les épines *stubby*. L'absence d'une constriction à leur base, fait que leur constante de diffusion des protéines cytosoliques est très élevée, rendant l'augmentation locale de Ca^{2+} très peu probable, qui est un pré-requis indispensable à la plasticité d'une synapse [Bloodgood *et Sabatini*, 2005]. Elles sont certes plus capables d'inclure des récepteurs AMPA à leur membrane suite à une activité électrique [Korkotian *et Segal*, 2007], mais l'absence de cou séparant la PSD du dendrite rend leur activation homosynaptique très peu efficace [Sabatini *et al.*, 2002]. Le travail de Rose *et al.*, montre que l'accumulation locale de CamKII dans les synapses peut être suivie par la translocation à des épines voisines ce phénomène étant étroitement dépendant de la concentration en Ca^{2+} [Rose *et al.*, 2009]. Ainsi, les épines *stubby*, pourraient agir comme des capteurs hétérosynaptiques de l'activité synaptique locale, capables de mesurer mais aussi de bénéficier de l'activité des épines voisines. Enfin, la densité de ces épines *stubby* est particulièrement augmentée sous l'effet de la LTP induite chimiquement par le NMDA ou le TEA (tétraéthylamonium), alors que celle des épines *mushroom* est augmentée seulement sous l'effet du TEA, suggérant que les voies de signalisation qui aboutissent à l'augmentation de l'une ou l'autre sont distinctes. Par ailleurs, ces augmentations se font à des endroits différents de l'arbre dendritique : les épines *mushroom* augmentent seulement dans la dendrite primaire, alors que les *stubby* augmentent également dans la dendrite secondaire. L'origine de ces épines : nouvellement formées ou transformation d'épines existantes reste une question en suspens [Montalbano *et al.*, 2013].

d. Les acteurs de la plasticité des épines dendritiques

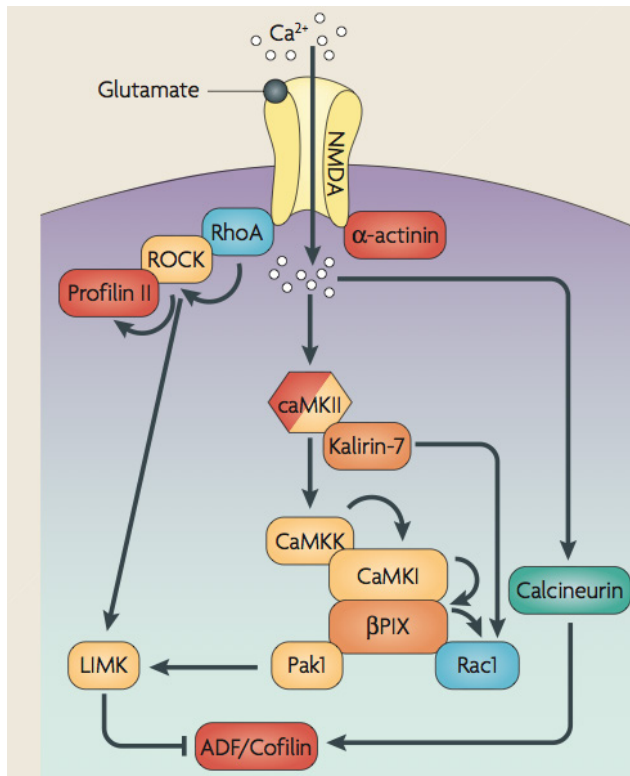
Tout comme l'arborisation dendritique, les épines dendritiques, morphologiquement et fonctionnellement, sont le résultat d'un équilibre entre stabilité et plasticité. Plusieurs voies de signalisation sont à l'origine des changements morphologique et fonctionnels des épines dendritiques que l'on peut regrouper comme suit : (1) le remodelage du cytosquelette (2) la distribution des organelles entre l'arbre dendritique et les épines dendritique, (3) la traduction protéique à la synapse, (4) la distribution et le trafic des protéines membranaires dans la région synaptique (5) l'activité de la matrice extra-cellulaire (6) l'activité des cellules gliales [Araque, 2009].

i. Le rôle du spinosquelette dans la plasticité

Le cytosquelette à la synapse, formé principalement de filaments d'actine, mais aussi de microtubules, contribue au maintien de la morphologie de l'épine dendritique et à l'organisation de la PSD [Sheng et Hoogenraad, 2007], au trafic des cargos adressés à la synapse [Renner *et al.*, 2008], ainsi qu'à la localisation de la machinerie traductionnelle [Bramham, 2008]. Lorsqu'une synapse est activée on observe un déplacement rapide (< 1min) de cet équilibre vers la polymérisation de l'actine dans l'épine dendritique ce qui provoque son élargissement [Star *et al.*, 2002 ; Honkura *et al.*, 2008].

Lors de l'activité synaptique, l'élévation de la concentration en Ca^{2+} cause l'activation et la translocation à la PSD de la protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline II (CaMKII), qui va alors activer toute une cascade de signalisation dont la CaMKK (FIGURE 18). Murakoshi *et al.*, ont montré que cette translocation est massive et rapide (environ 10 secondes) [Murakoshi *et al.*, 2011]. Cette voie de signalisation aboutit, dans le cas d'une potentialisation à l'augmentation de la polymérisation d'actine à la périphérie du spinosquelette et à sa stabilisation *via* la profiline II [Thalhammer *et al.*, 2006 ; Schubert *et al.*, 2006]. À l'inverse, dans le cas d'une dépression, comme la LTD, la voie de signalisation ADF/cofiline sera activée *via* l'activation de la phosphatase calcineurine, aboutissant à la déstabilisation du cytosquelette d'actine et donc de l'épine dendritique [Zhou *et al.*, 2004]. Les GTPases de la famille Rho et des sérine/thréonine kinases sont des cibles de la CaMKII et des régulateurs essentiels du cytosquelette d'actine [Takai *et al.*, 2001]. Lors de la stimulation d'une épine par décageage du glutamate, il y a une augmentation rapide de l'activité de RhoA et Cdc42 (environ 1 minute) et cette activité perdure dans le temps (30 minutes). De manière intéressante, RhoA diffuse en dehors de la synapse, alors que Cdc42 y reste [Murakoshi *et al.*, 2011 ; Yasuda et Murakishi, 2011]. RhoA est connue pour promouvoir la déstabilisation et le rétrécissement des épines dendritiques [Saneyoshi *et al.*, 2009], ce qui peut paraître paradoxal, mais on peut supposer qu'elle agit en déstabilisant transitoirement le cytosquelette d'actine ce qui permet un élargissement ultérieur de l'épine dendritique [Murakoshi et Yasuda, 2012]. Enfin, la dynamique de RhoA qui peut se déplacer sur une distance d'environ 5 μm et donc envahir d'autres épines pourrait être un mécanisme de métaplasticité hétérosynaptique, permettant d'initier la LTP dans les épines voisines [Govindarajan *et al.*, 2011 ; Harvey *et al.*, 2008 ; Harvey et Svoboda, 2007] ou la formation d'épines à proximité de l'épine stimulée [Kwon et Sabatini, 2011].

FIGURE 19 : VOIE DE SIGNALISATION DE REMODELAGE DU SPINOSQUELETTE D'ACTINE



Lors de l'ouverture du récepteur NMDA perméable aux ions Ca^{2+} suite à une stimulation soutenue, il y a élévation du Ca^{2+} intracellulaire et translocation de la kinase Ca^{2+} /calmoduline dépendante II à la PSD. Cette kinase déclenche une cascade de phosphorylations *via* de nombreuses cibles protéiques, notamment la CaMKK, puis la CaMKI, le facteur d'échange de nucléotide guanine β-PIX, activant Rac1, Pak1 puis la kinase LIM qui inhibe les protéines de la famille ADF/cofiline connues pour déstabiliser le cytosquelette d'actine. La kalirine 7 peut aussi activer Rac1. Enfin LIMK peut être activée par la voie RhoA-ROCK interagissant directement avec les récepteurs NMDA de manière activité-dépendante. À l'inverse si le stimulus est dépotentialisant, la phosphatase calcineurine sera activée par l'augmentation modérée de Ca^{2+} et activera la dépolymérisation du cytosquelette d'actine. Image reproduite Cingolani et Goda, 2008.

ii. Distribution des organites au sein des épines dendritiques

Lors de l'activité neuronale, notamment la LTP, il y a translocation des polyribosomes depuis la dendrite vers certaines des épines dendritiques activées, suggérant que la traduction locale joue un rôle dans le renforcement des synapses activées [Ostroff *et al.*, 2002]. De plus, l'activité synaptique stimule l'agrégation de mitochondries à la base des épines dendritiques immatures. Néanmoins, la présence des mitochondries dans les épines est rare dans le cerveau mature [Li *et al.*, 2004]. Le rôle précis des mitochondries reste encore à déterminer : au-delà de la production d'ATP, elles pourraient jouer un rôle dans la régulation de la concentration locale en Ca^{2+} , et participer au processus d'apoptose [Court et Coleman, 2012]. On trouve d'autres organites comme le SER (*Smooth Endoplasmic Reticulum*) dans les épines, et notamment les épines les plus volumineuses [Spacek et Harris, 1997 ; Holbro *et al.*, 2009]. Le SER, comme la mitochondrie, est un lieu de stockage important du calcium, et est important dans le trafic des lipides ainsi que des protéines membranaires [Verkhratsky, 2005 ; Horton et Ehlers, 2004]. Les organites ne sont pas répartis de manière uniforme et leur dynamique est liée à l'activité, ce qui semble montrer que la capacité d'une épine les recruter est un moyen de régulation de l'activité synaptique.

iii. Synthèse protéique locale dans la plasticité

La phase tardive de la LTP (L-LTP) requiert l'activation de la machinerie traductionnelle [Costa-Mattioli *et al.*, 2009]. L'addition d'un inhibiteur de la traduction, l'anisomycine, inhibe l'élargissement

de l'épine dendritique normalement induite par le décaageage du glutamate [Tanaka *et al.*, 2008]. Plus particulièrement, la synthèse protéique locale semble contribuer au fait que la plasticité synaptique a lieu de manière synapse-spécifique [Wang *et al.*, 2010]. Certains ARNm nécessaires à la plasticité synaptique se trouvent près de l'épine dendritique : CamKII, et Arc. L'exemple d'Arc est intéressant : sa localisation est dépendante de l'activité synaptique, l'induction de la LTP permet l'adressage de son ARNm à la synapse activée [Bramham *et al.*, 2009]. Par ailleurs, le système de dégradation des protéines (*Ubiquitin Proteasome System*, UPS) est nécessaire à la LTP, et son inhibition diminue la potentialisation des synapses *in vivo* [Fonseca *et al.*, 2006]. Hou *et al.*, ont montré que la LTD requière également l'activité d'UPS [Hou *et al.*, 2006]. Enfin, les miRNA, très nombreux dans les neurones ont été récemment impliqués dans la régulation de la morphologie des épines dendritiques [Schratt *et al.*, 2006 ; Siegel *et al.*, 2009 ; Lebeau *et al.*, 2008] ; ils pourraient donc être impliqués dans la plasticité activité-dépendante, mais il y a encore peu de données expérimentales à l'appui de cette hypothèse [Kosik, 2006].

iv. Trafic des protéines membranaires

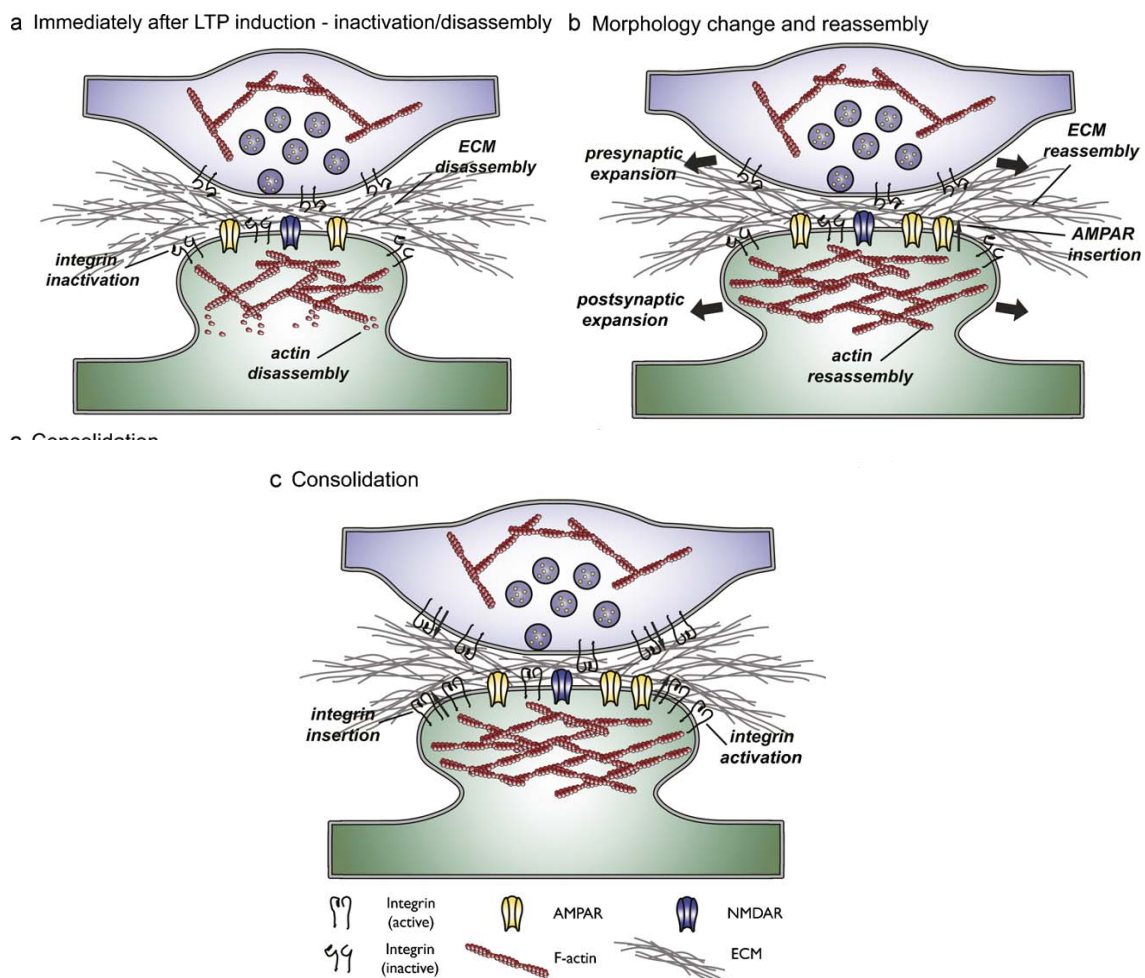
Les récepteurs NMDA, localisés à la membrane plasmique peuvent être situés à la synapse ou dans la zone extra-synaptique. Il y a deux mécanismes principaux permettant d'incorporer des récepteurs à la synapse : soit par diffusion latérale depuis une zone non-synaptique, soit par exocytose de vésicules cytosoliques. La mobilité latérale des récepteurs NMDA n'est pas affectée par l'état d'activation synaptique [Groc *et al.*, 2004 ; Zhao *et al.*, 2008]. Par contre, une augmentation de l'adressage des récepteurs NMDA (particulièrement ceux ayant la sous-unité NR2A à la zone synaptique) et de la protéine PSD-95 est associée à la LTP [Ehlers, 2003]. Par ailleurs, les récepteurs AMPA sont très dynamiques et il y a des échanges constants entre les récepteurs à la synapse et le stock de récepteurs intracellulaires [Malinow et Malenka, 2002 ; Borgdorff et Choquet, 2002 ; Triller et Choquet, 2005], au niveau de la zone d'endocytose située latéralement par rapport à la PSD [Blanpied *et al.*, 2002]. Lors de la LTP on observe une augmentation de l'adressage des récepteurs AMPA à la synapse par exocytose apportant également les éléments lipidiques nécessaires à l'élargissement de la PSD [Lisman et Zhabotinsky, 2001 ; Luscher *et al.*, 2000 ; Park *et al.*, 2004] (FIGURE 16). Enfin, les travaux récents du laboratoire de D. Choquet ont montré l'importance du mécanisme de capture des récepteurs AMPA à la synapse au cours de l'activité et de la potentialisation synaptiques [Opazo *et al.*, 2011 ; Opazo *et al.*, 2010 ; revu dans Choquet et Triller, 2013].

v. La matrice extracellulaire

Le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) est un facteur majeur de la plasticité neuronale. Les protéases (tPA, MMPs) sont capables de digérer la matrice extracellulaire entourant une synapse pour permettre son remodelage [Hensch, 2005]. Ainsi, la MEC « fige » la synapse et il est nécessaire de passer par une phase de destruction de la MEC qui permet l'élargissement de l'épine dendritique et l'inclusion de nouveaux récepteurs à la membrane. Il a été récemment montré que l'activité de MMP-9 est requise à la fois pour la LTP et l'élargissement de l'épine dendritique, permettant l'inclusion de nouveaux récepteurs AMPA ou NMDA. Cela implique une voie de signalisation passant par les intégrines β 1, la phosphorylation de la cofiline et la polymérisation de l'actine [Wang *et al.*, 2008] (FIGURE 20). Les intégrines ont un rôle prépondérant durant la phase L-LTP ainsi que la plasticité

homéostatique en médiant le remodelage des filaments de F-actine et le désassemblage des connexions d'adhésion [Kramár *et al.*, 2006]. Enfin, le remodelage de l'épine dendritique, sous-tendu par celui de la PSD, s'accompagne d'un remodelage de la zone pré-synaptique qui implique que des molécules interagissant avec les deux zones de la synapse. Les molécules d'adhésion et la matrice extracellulaire sont des acteurs clé dans ce cadre. De nombreuses molécules d'adhésion cellulaire (*Cellular Adhesion Molecules*, CAMs) sont importantes dans les changements morphologiques et fonctionnels induits par l'activité : les neurexines et neuroligines [Dahlhaus *et al.*, 2010], les Ephs et Ephrines, la superfamille des immunoglobulines, les cadhérines [Abe *et al.*, 2004] et les intégrines [Dityatev *et al.*, 2010] [revu dans Dalva *et al.*, 2007] (TABLEAU 2).

FIGURE 20 : MODÈLE DE CONSOLIDATION DE LA LTP À LA SYNAPSE VIA LA MATRICE EXTRACELLULAIRE



A) Aspect d'une synapse juste après la LTP : le bouton axonal en bleu et l'épine dendritique (vert), exprimant à sa surface des AMPAR et NMDAR ainsi que des intégrines. La fente synaptique est remplie par la matrice extracellulaire (ECM, gris). L'interaction ECM/intégrines participe au maintien de la synapse. Le spinosquelette post-synaptique d'actine et l'ECM sont déstabilisés suite à la LTP.

B) La dépolymérisation du réseau d'actine et la déstabilisation de l'ECM permettent les changements morphologiques nécessaires à la LTP, dont l'élargissement de l'épine dendritique. Les intégrines permettent ensuite le réassemblage de ces deux éléments.

C) De nouvelles molécules d'intégrine sont adressées à la membrane pour consolider et stabiliser la synapse.

Image reproduite de McGeachie *et al.*, 2011.

vi. Les cellules gliales : un rôle actif dans la plasticité des épines dendritiques

Les cellules gliales, et particulièrement les astrocytes sont des acteurs à part entière de la synapse : de nombreuses synapses sont entourées de prolongement astrocytaires, ce qui a mené Araque *et al.*, à parler de « synapse tri-partite » [Araque *et al.*, 1999]. Dans l'hippocampe environ 40 % des synapses répondent à une potentialisation gliale-dépendante [Perea et Araque, 2007]. Les travaux de l'équipe de BA. Barres ont montré l'importance de facteurs astrocytaires sécrétés, les thrombospondines, nécessaires à la synaptogenèse et dont la surexpression *in vivo* et *in vitro* augmente la formation de synapses dans le SNC [Eroglu *et al.*, 2009]. Les astrocytes expriment des récepteurs à de nombreux neurotransmetteurs qui lorsqu'ils sont activés vont déclencher l'exocytose de différents gliotransmetteurs. Les gliotransmetteurs comme l'ATP, l'adénosine, la D-sérine ou le glutamate sont des molécules permettant la communication glie-glie et neurone-glie [Volterra et Bezzi, 2011]. Le glutamate libéré par le compartiment pré-synaptique module la concentration intracellulaire de Ca^{2+} dans les astrocytes, ce qui régule alors l'exocytose des différents gliotransmetteurs [Araque *et al.*, 2001 ; Haydon, 2001 ; Filosa *et al.*, 2009]. Dans des tranches d'hippocampe, l'expression dans les cellules gliales de dominants négatifs des protéines SNAREs (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*) nécessaires à l'exocytose diminue l'amplitude de la LTP [Pascual *et al.*, 2005]. Les gliotransmetteurs agissent sur l'activité et la plasticité synaptiques *via* différents mécanismes : 1) ils agissent sur le compartiment pré-synaptique et modulent l'efficacité de la libération des neurotransmetteurs [Araque *et al.*, 1998 ; Kang *et al.*, 1998 ; Liu *et al.*, 2004] ; 2) en modulant la sensibilité des récepteurs synaptiques NMDA [Fellin *et al.*, 2004 ; Parri *et al.*, 2001 ; Martineau *et al.*, 2006 ; Panatier *et al.*, 2006] et AMPA [Schell *et al.*, 1995 ; Bezzi *et al.*, 2001 ; Beattie *et al.*, 2002] ; 3) Yang *et al.*, ont montré que la libération de D-sérine (un co-agoniste des récepteurs NMDA) est nécessaire à la LTP sur des cellules dissociées d'hippocampe [Yang *et al.*, 2003]. Par ailleurs, les travaux d'Anne McKinney ont montré l'implication active des astrocytes dans le remodelage des protrusions dendritiques, notamment celles naissant sur à partir de la tête d'épines pré-existantes (*Spine Head Protrusions*, SHPs) [Verbich *et al.*, 2012 ; Szepesi *et al.*, 2013]. Ces épines n'apparaissent pas lorsque l'on bloque les récepteurs astrocytaires au glutamate [Verbich *et al.*, 2012].

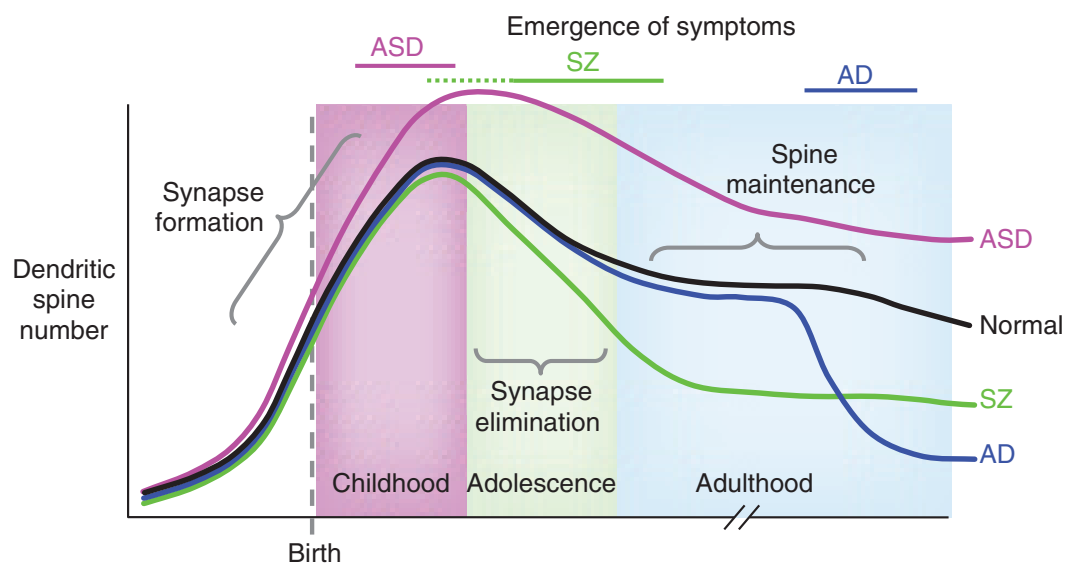
Enfin, la microglie dans ce contexte est un acteur encore peu étudié, néanmoins, des études récentes ont montré l'implication de ces cellules dans la plasticité physiologique et pathologique. Ces cellules immunitaires présentes dans le cerveau ont longtemps été considérées comme « silencieuses », « quiescentes » dans le cas physiologique et activées seulement dans des cas pathologiques. Mais elles seraient très actives, agissant sur le remodelage de la matrice extracellulaire péri-synaptique et, sur le remodelage morphologique des épines dendritiques même en l'absence de stimulus de type immun [Haber *et al.*, 2006 ; Nishida et Okabe, 2007]. En effet, des études de microscopie électronique sur du tissu nerveux sain ont montré plusieurs prolongements des cellules de la microglie ayant des contacts cellulaires étroits avec les synapses. Par ailleurs, elles pourraient participer à l'élimination des synapses et épines par phagocytose suite à leur marquage par les protéines du complément [Perry et O'Connor, 2008 ; Tremblay *et al.*, 2010].

III. LES PATHOLOGIES AFFECTANT L'ARBORISATION DENDRITIQUE ET LES ÉPINES DENDRITIQUES

Plusieurs études montrent que l'activité synaptique, la plasticité et le degré de connectivité sont altérés dans les cerveaux des individus atteints de maladies neurologiques pourtant cliniquement distinctes [Selemon *et al.*, 1999 ; Hustler et Zhang, 2010 ; Glantz et Lewis, 2001 ; Tackenberg *et al.*, 2009]. Les symptômes des maladies évoquées sont en effet très divers : un déficit dans les interactions sociales et très souvent un retard mental pour les TSA et le syndrome de l'X Fragile, qui sont des maladies du développement ; une perte de mémoire et de plusieurs fonctions cognitives pour la maladie d'Alzheimer qui est une maladie neurodégénérative liée au vieillissement ; enfin, une déformation de la perception de la réalité, de l'affect et un déficit dans les fonctions cognitives pour la schizophrénie qui est une maladie hétérogène.

Une observation intéressante, qui a récemment vu le jour, est qu'il existe, au moins partiellement, un chevauchement dans les mécanismes pathogènes à l'origine de ces atteintes neurologiques et les manifestations des modifications dans les substrats cellulaires pourrait sous-tendre la variabilité phénotypique. Les études récentes convergent vers un modèle commun où ces maladies ont en réalité un substrat commun : un dysfonctionnement dendritique et synaptique, particulièrement au niveau de l'épine dendritique [Blanpied et Ehlers, 2004 ; Bourne et Harris, 2008 ; O'Roak et State, 2008 ; Burbach et van der Zwaag 2009 ; Girirajan et Eichler 2010 ; Penzes *et al.*, 2011 ; Poot *et al.*, 2011]. Cependant ces trois maladies touchent des régions cérébrales distinctes et des âges distincts, ce qui explique que la dérégulation de la structure et de l'activité synaptique aient des conséquences fonctionnelles et cliniques très différents selon la période à laquelle cette dysfonction a lieu (FIGURE 21).

FIGURE 21 : ÉVOLUTION PUTATIVE DE LA DENSITÉ DES ÉPINES DENDRITIQUES ET DES SYNAPSES AU COURS DE LA VIE CHEZ L'HOMME



Chez les sujets normaux, le nombre d'épines dendritiques augmente avant et après la naissance, elles sont éliminées de manière sélective à la jonction entre l'enfance et l'adolescence et jusqu'au début de l'âge adulte où leur nombre se stabilise. Dans l'ASD (TSA), le nombre d'épines dendritiques est anormalement élevé, dû à une spinogénèse trop élevée ou un défaut d'élimination. Dans la schizophrénie, le défaut d'élimination des épines à la fin de l'enfance et à l'adolescence serait à l'origine de l'apparition des symptômes à ces âges. Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une diminution accrue des épines dendritiques à la fin de l'âge adulte, qui pourrait être due à un défaut de leur maintien.

L'évolution pour un sujet normal est représentée en noir, celle d'un sujet atteint présentant des TSA en rose, de schizophrénie en vert et de la maladie d'Alzheimer en bleu.

Image reproduite de Penzes *et al.*, 2011.

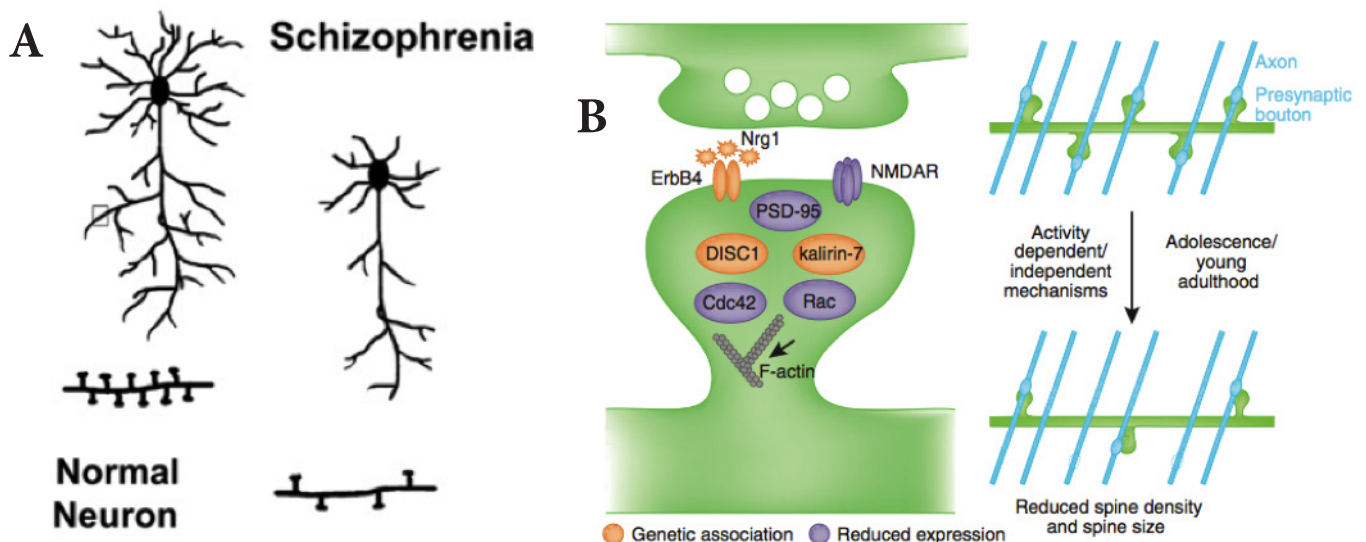
1. La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie neuropsychiatrique complexe caractérisée par la présence de symptômes dits « positifs » tels que hallucinations ou des états de délire, mais aussi des symptômes dits « négatifs », dus à une diminution ou à la perte de fonctions normales, comme l'absence de contact oculaire, de réponse émotionnelle, la diminution de l'usage de la parole, la diminution du plaisir, la diminution de la motivation et la diminution de l'intérêt pour les activités sociales et les relations interpersonnelles, ainsi qu'une difficulté à se concentrer [Harrison et Weinberger, 2005 ; Owen *et al.*, 2005]. Elle touche entre 0,5 à 1 % de la population mondiale. En général les symptômes dits « positifs » apparaissent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, alors que les symptômes dits « négatifs » et les déficiences cognitives peuvent être observés très tôt dans le développement (FIGURE 21). Au niveau physiopathologique, la schizophrénie regroupe des dysfonctionnements de différentes voies de neurotransmission : glutamatergique, GABA-ergique, et dopaminergique, entraînant une « dysconnexion » des circuits neuronaux [Seeman 2009 ; Kantrowitz et Javitt, 2010 ; Bergeron et Coyle, 2012]. Des études d'imagerie en IRM fonctionnelle (fMRI) ont montré que la substance grise est significativement diminuée en volume chez les patients schizophrènes. Il n'y a pas de diminution du nombre de corps cellulaires suggérant qu'une diminution du nombre d'épines ou de prolongements dendritiques puisse être à l'origine de cette observation [Selemon et Goldman-Rakic, 1999]. Plusieurs études post-mortem ont montré que cette perte se situait dans le cortex pré-frontal dorso-latéral, plus particulièrement dans la couche III des neurones [Glantz et Lewis, 2000], mais aussi dans le gyrus temporal supérieur et le cortex auditif primaire [Sweet *et al.*, 2009], ce qui pourrait être lié aux hallucinations auditives [Barta *et al.*, 1990]. Enfin, plusieurs études ont montré une diminution du volume de l'hippocampe chez les patients souffrant de schizophrénie [Steen *et al.*, 2006], plus précisément dans le subiculum et la région CA3 on observe une diminution de la densité des épines dendritiques [Law *et al.*, 2004 ; Kolomeets *et al.*, 2005] accompagnée d'une diminution de la taille de ces épines pour la région CA3, perturbant ainsi la boucle synaptique hippocampale [Kolomeets *et al.*, 2005] (FIGURE 22.A).

Au niveau génétique, un grand nombre d'études d'association génétique suggèrent que le gène codant la Neureguline 1 (NRG1) [Hall *et al.*, 2006 ; Stefansson *et al.*, 2002 ; Munafo *et al.*, 2008 ; Tan *et al.*, 2007 ; Nicodemus *et al.*, 2010] et ErbB4 (*V-Erb-A Erythroblastic Leukemia viral oncogene homolog 4*) [Silberberg *et al.*, 2006 ; Law *et al.*, 2007 ; Tan *et al.*, 2007 ; Nicodemus *et al.*, 2010] pourraient être des facteurs de risque de la schizophrénie. Ces deux gènes sont impliqués dans la régulation de la structure et la fonction synaptique. Par ailleurs, les mutations de la protéine DISC1 (*Disrupted In Schizophrenia 1*) sont un facteur de risque assez élevé pour la schizophrénie. Elle est très abondante dans les épines [Kirkpatrick *et al.*, 2006] et est associée à la complexité des dendrites qui est réduite dans un modèle mutant de DISC1 [Li *et al.*, 2007]. De plus, DISC1 est connu pour interagir avec plusieurs protéines de la morphogenèse des épines dendritiques. Récemment une étude a montré que la kalirine-7, *via* l'activation de son effecteur Rac1 [Millar *et al.*, 2003] régule directement les effets de DISC1 sur la morphologie des épines [Hayashi-Takagi *et al.*, 2010]. De nombreuses molécules impliquées dans la morphologie du cytosquelette ont une expression diminuée dans les cerveaux de patients atteints : MAP2 [Glantz et Lewis, 1997], Cdc42 [Hill *et al.*, 2006], PSD-95 [Kristiansen *et al.*, 2006] ou encore la drébrine [Hill *et al.*, 2006]. Par ailleurs,

ErbB4 et DISC1 interagissent directement avec PSD-95 [Garcia *et al.*, 2000], ce qui pourrait expliquer les altérations de la transmission glutamatergique [Hirsch *et al.*, 1997 ; Coyle, 2006] (FIGURE 22.B).

FIGURE 22 : ALTÉRATIONS DE L'ARCHITECTURE DENDRITIQUE ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE



A) Représentation schématisque d'un neurone à l'architecture dendritique normale et un neurone atteint, l'arborisation dendritique est simplifiée dans le cas de la schizophrénie tandis que la densité des épines dendritiques est fortement diminuée, ainsi que leur taille.

B) Schéma représentant les mécanismes moléculaires contribuant au dysfonctionnement à la synapse d'un neurone dans le cas de la schizophrénie. Les molécules codées par les gènes affectés interagissent avec de nombreux régulateurs de la plasticité et de l'homéostasie synaptique. Ces dysfonctionnements aboutissent à une perte exagérée des épines dendritiques et une perte de connectivité (axones en bleu), dès l'adolescence.

Nrg1 : neureguline1.

Adapté de Kulkarni, 2012 et Penzes *et al.*, 2011.

2. La maladie d'Alzheimer

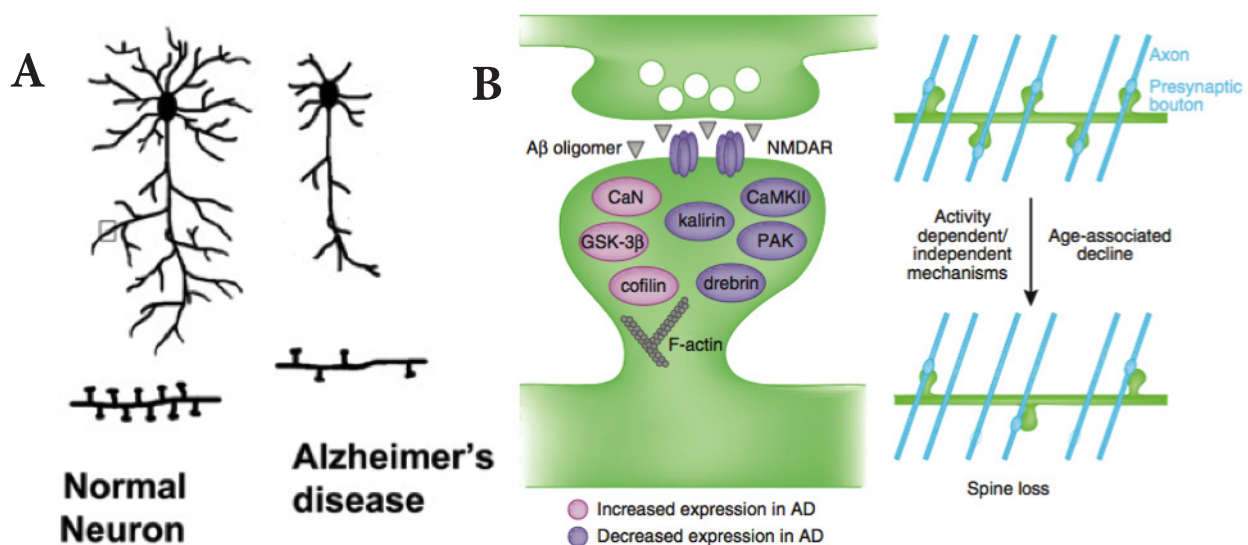
La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative, en général du sujet âgé (> 65 ans) définie par l'association sur le plan clinique de l'apparition progressive d'une démence dégénérative caractérisée par des troubles de la mémoire, et sur le plan histopathologique, par la présence de lésions cérébrales caractéristiques dans certaines régions du cerveau : plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire. Les mécanismes précis à l'origine de la maladie restent obscurs. Un trait caractéristique de cette pathologie est l'accumulation au cours du temps de plaques extracellulaires composées d'agrégats du peptide amyloïde (A β). A β provient du clivage de la protéine amyloïde (APP), une protéine ubiquitaire transmembranaire dont la fonction est peu connue. La voie « amyloïdogénique » n'est pas systématiquement synonyme de pathologie. C'est en revanche le dérèglement de cette voie de maturation, et par conséquent, la surproduction de peptide A β 42, dont les agrégats sont insolubles, qui

est pathogène en induisant la formation d'oligomères toxiques A β O [Zhang *et al.*, 2007]. Par ailleurs, il y a accumulation de filaments constitués de protéine Tau hyperphosphorylée. La protéine Tau joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et dans le transport axonal. En quantité excessive, la protéine Tau hyperphosphorylée peut perturber le transport axonal et par conséquent la morphologie et le fonctionnement des neurones. Cependant, l'agrégation de la protéine Tau n'est pas indépendante de A β . Les A β O seraient impliqués dans la phosphorylation de la protéine Tau qui va alors s'accumuler dans le compartiment somato-dendritique et perdre sa capacité de liaison aux microtubules [Chabrier *et al.*, 2012]. La présence des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires s'accompagne très tôt d'altérations morphologiques des neurones pyramidaux de l'hippocampe [Braak *et al.*, 1997]. Dans certains neurones hippocampiques exposés aux oligomères A β la protéine Tau est redistribuée dans le corps cellulaire et les dendrites. Ces dendrites sont caractérisés par une diminution du nombre d'épines dendritiques à leur surface, des microtubules avec des niveaux élevés de calcium, et des changements de phosphorylation de la protéine Tau ainsi que l'altération de l'activité d'autres kinases [Zempel *et al.*, 2010]. A elle seule, l'accumulation de la protéine Tau phosphorylée au fil du temps peut contribuer au déclin cognitif observé chez les patients atteints de la MA en affectant la structure neuronale et les propriétés synaptiques. De telles modifications dans les dendrites et les épines dendritiques peuvent entraîner la détérioration de la fonction neuronale observée dans la MA et peuvent fournir un substrat morphologique de la relation entre l'intégrité synaptique et le déclin cognitif [Dickstein *et al.*, 2010]. Une caractéristique de la MA est l'accumulation d'A β O, plus particulièrement dans la région de l'hippocampe, ou la perte de synapses avec réduction de la complexité de l'arborisation dendritique dans la région de l'hippocampe, est plus importante [Anderton *et al.*, 1998 ; Terry *et al.*, 1991]. Les neurones pyramidaux de la région CA1 de l'hippocampe sont particulièrement touchés, avec une diminution significative de la longueur totale des dendrites et de leurs arborisations apicale et basale chez les souris portant la double mutation APP/PS1 (Protéine précurseur de l'amyloïde Présénéline 1) [Couch *et al.*, 2010]. Dans le gyrus dentelé, il y a une diminution de longueur des dendrites apicales des cellules granulaires mais pas des dendrites basales [De Ruiter *et al.*, 1987 ; Coleman *et al.*, 1987]. Il y a également une diminution de la densité des épines dendritiques [Mehraein *et al.*, 1975]. Les oligomères A β se révèlent particulièrement toxiques pour les épines dendritiques, causant des altérations de leur homéostasie et réduisant leur densité [Lacor *et al.*, 2007 ; Shankar *et al.*, 2007]. Les études des facteurs de risque génétiques ont montré que le gène codant pour l'apolipoprotéine E (ApoE) est le plus important et particulièrement l'allèle e4 [Almeida *et al.*, 2005]. Les isoformes de cette lipoprotéine ont des actions différentes sur la morphologie des épines et de l'arborisation dendritiques, l'ApoE e4 humaine diminue la densité des épines dendritiques ainsi que la complexité dendritique lorsqu'exprimée dans l'hippocampe de souris [Nwabuisi-Heath *et al.*, 2013]. Au niveau morphologique, les neurones ont une densité des épines dendritiques diminuée et une simplification significative de l'arborisation dendritique (FIGURE 23.A).

Au niveau moléculaire, il y a une perte importante de la drébrine (qui participe à la régulation de la taille des épines dendritiques [Takahashi *et al.*, 2006]) dans les cerveaux de plusieurs modèles animaux et de patients atteints de MA et une augmentation de la liaison de la cofiline à l'actine, qui favorise sa dépolymérisation [Kojima *et al.*, 2007]. De manière intéressante, les protéines p21-activated kinase

(PAK) [Zhao *et al.*, 2006], kalirine7 [Youn *et al.*, 2007] et les GTPases Rac et Rho, qui ont un rôle crucial dans le maintien de l'arborisation dendritique et de la morphologie des épines dendritiques [Nakayama et Luo, 2000 ; Nakayama *et al.*, 2000], ont une activité altérée dans des cerveaux de souris modèles [Petratos *et al.*, 2008 ; Zempel *et al.*, 2010] (FIGURE 23.B). Enfin, la voie GSK-3 β est anormalement activée dans les modèles animaux de la MA, induisant une sur-activation de la calcineurine [Li *et al.*, 2009]. Il est intéressant de noter que la LTD induite par les A β O est dépendante de la voie calcineurine- GSK-3 β , et que les altérations de la morphologie et de la densité des épines dendritiques sont empêchées par l'inhibition de la calcineurine [Wu *et al.*, 2010]. Cela semble indiquer que même si plusieurs voies sont altérées par les oligomère d'A β certaines restent encore à explorer dans une perspective thérapeutique. Enfin, plusieurs études montrent que les A β O réduisent l'expression des récepteurs NMDA et AMPA à la surface des épines dendritiques [Hsieh *et al.*, 2006 ; Decker *et al.*, 2010]. Les effets synapto-toxiques des A β O peuvent être empêchés en appliquant des antagonistes des NMDAR [Shankar *et al.*, 2007]. L'ensemble de ces éléments montrent non seulement la complexité des voies altérées dans la MA mais également le rôle central de la synapse dans cete pathologie.

FIGURE 23 : ALTÉRATIONS DE L'ARCHITECTURE DENDRITIQUE ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER



A) Représentation schématisée d'un neurone à l'architecture dendritique normale et un neurone atteint, l'arborisation dendritique est simplifiée dans le cas de la MA tandis que la densité en épines dendritiques est fortement diminuée.
 B) Schéma représentant les mécanismes moléculaires mis en jeu à la synapse d'un neurone dans le cas de la MA. La dérégulation des voies de signalisation mettant en jeu les protéines dont l'expression est augmentée (en rose) et celles dont l'expression est diminuée (en violet). L'altération des voies de signalisation synaptiques dépendantes de l'activité cause une diminution de leur densité de la connectivité (axones en bleu).

Adapté de Kulkarni, 2012 et Penzes *et al.*, 2011.

3. Les Troubles du Spectre Autistique (TSA)

A. Les TSA : symptômes et comorbidités

Ce que l'on appelle communément autisme regroupe en réalité un ensemble de symptômes et de pathologies, regroupés sous l'appellation « Troubles du Spectre Autistique » (TSA ou ASD, Autistic Spectrum Disorder). Typiquement, l'autisme est caractérisé par l'association de déficits des interactions sociales réciproques, de troubles de la communication verbale et non verbale et par le caractère restreint et répétitif des comportements, des activités et des pôles d'intérêt [Muhle *et al.*, 2004 ; Petratos *et al.*, 2008].

Les troubles de l'interaction sociale se traduisent par l'absence d'intérêt pour les autres en général. Les enfants autistes ne cherchent pas à entrer en contact avec les autres enfants par exemple, et refusent le contact. Dès les premiers mois de la vie, ils ne répondent pas à l'appel de leur nom, ont le regard fuyant et absent. Ils ont beaucoup de difficultés à comprendre les intentions des autres, à intégrer les règles sociales ou à saisir comment se comporter dans un groupe. Mais ils ont un grand intérêt pour leur environnement et particulièrement les objets, pour lesquels ils peuvent développer un intérêt obsessionnel. Par ailleurs, ils ont des troubles de la communication pouvant aller jusqu'au mutisme. Lorsque le langage est présent il est difficilement interprétable et se résume à des répétitions de phrases déjà entendues et inappropriées à la situation. La voix est souvent inexpressive, sans émotions [Druel-Salmane, 2009]. Globalement, les mots et la parole ne servent pas à communiquer. Enfin, un symptôme récurrent est la répétitivité des comportements moteurs : les enfants autistes se balancent ou tournent sur eux-mêmes durant des heures, ces mouvements peuvent aussi concerner une seule partie du corps (mains, lèvres, etc.). Leurs jeux sont également répétitifs et suivent une routine bien précise. Le moindre changement provoque des crises de colère et de cris. En somme, les symptômes qui caractérisent l'autisme se cristallisent autour d'un refus du monde extérieur, et du monde animé, humain en particulier. La répétition et la stéréotypie sont un point commun à leurs comportements, comme si l'imprévu était une source d'angoisse et de peur. On retrouve plusieurs comorbidités dans l'autisme, notamment le retard mental, les troubles sensoriels et l'épilepsie. Dans 70 % des cas d'autisme, on retrouve un retard mental [Fombonne, 1999, 2003, 2005]. Les autistes atteints du syndrome d'Asperger n'ont pas de retard mental et parfois des capacités intellectuelles augmentées. De manière remarquable les performances de la mémoire sont plus élevées chez les autistes.

L'épilepsie a une prévalence de 21,5 % chez les enfants autistes avec un retard mental contre 8 % pour ceux n'ayant pas de retard [Amiet *et al.*, 2008] ; chez les enfants non autistes cette prévalence n'est que de 0,5 % à 1 % [Hauser *et al.*, 1991]. Les crises d'épilepsie commencent généralement avant l'âge de 2 ans. Le lien entre épilepsie et autisme reste controversé : l'épilepsie serait plutôt liée au retard mental qu'à l'autisme [Berg et Plioplys, 2012]. Néanmoins, 35 % des enfants atteints du syndrome de West (forme d'épilepsie du nourrisson) sont aussi autistes, contre 9 % des enfants ayant d'autres formes d'épilepsie [Saemundsen *et al.*, 2007]. Chez *et al.*, retrouvent souvent des décharges épileptiformes sur les EEG des enfants autistes [Chez *et al.*, 2006]. *A minima* il est possible de dire que le seuil épileptique est abaissé chez les enfants atteints d'autisme.

B. Mécanismes moléculaires et modèles animaux

Plus de 25 % des cas de TSA sont dus à des facteurs génétiques [Miles, 2011 ; Pinto *et al.*, 2010] et plus de 60 % relève d'une étiologie inconnue. Durant les 15 dernières années, plusieurs gènes responsables à eux seuls de TSA ont été identifiés. La plupart de ces gènes se trouvent sur le chromosome X et plus de la moitié codent des protéines présentes dans le compartiment pré- ou post-synaptique. Ces protéines sont impliquées dans le fonctionnement synaptique, incluant des molécules d'adhésion et des voies de signalisation des protéines G [Ropers et Hamel, 2005]. Le faible pourcentage que représentent les étiologies génétiques a amené McCmellan et King à qualifier l'ASD comme « une maladie commune aux multiples variants rares » [McMellán et King, 2010]. Malgré cette hétérogénéité, l'étude de ces cas permet d'ouvrir une voie dans la compréhension des mécanismes sous-tendant la pathologie.

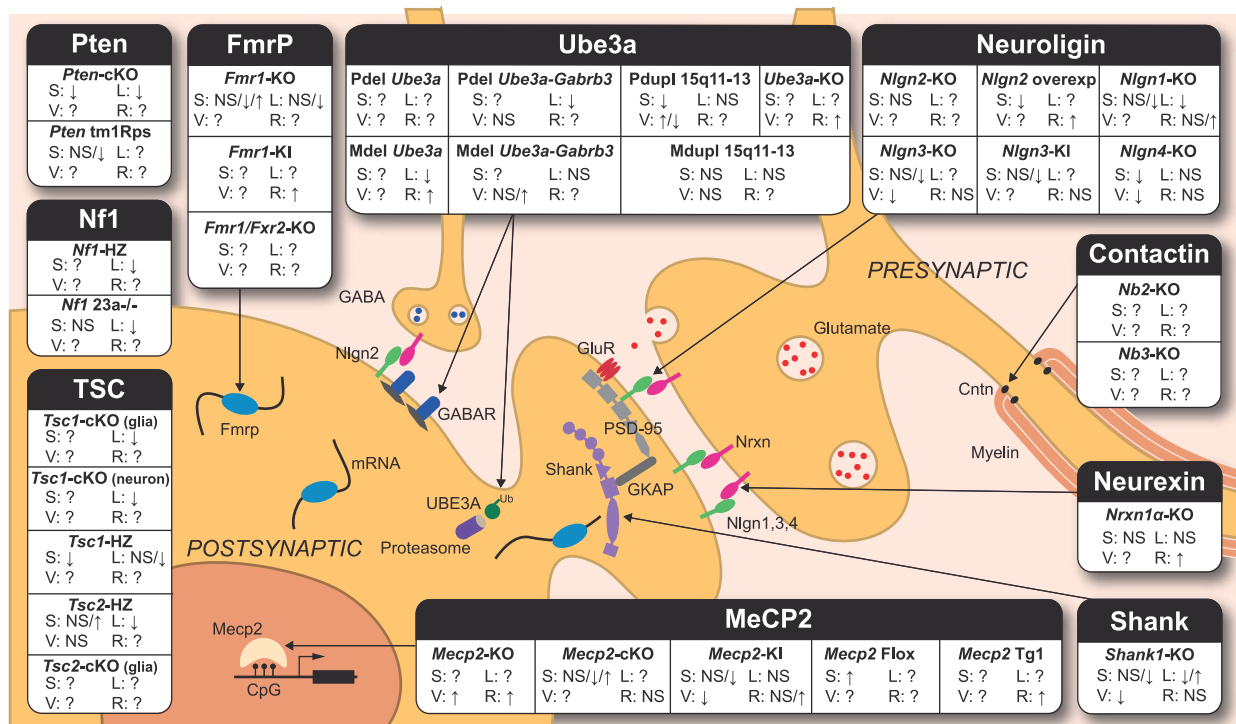
La plasticité synaptique liée à l'apprentissage est perturbée dans l'autisme [revu dans Zoghbi, 2003]. De nombreuses molécules d'adhésion ont été mises en cause pour expliquer les défauts dans l'arborisation dendritique et l'activité synaptique : les neuroligines, une famille de 5 molécules d'adhésion cellulaire post-synaptiques sont associées à l'autisme et exprimées sur les axones en croissance et les dendrites [Ichtchenko *et al.*, 1995 ; Song *et al.*, 1999]. Ces molécules d'adhésion cellulaire jouent un rôle crucial dans les phases initiales de la formation des synapses, leur spécification, leur différenciation et leur maturation, mais leur rôle dans l'arborisation dendritique reste encore incertain. Parmi les 5 neuroligines (NLGNs), les Neuroligine 3 ou 4 sont fréquemment mutées chez les patients atteints de TSA [Tabuchi *et al.*, 2007 ; Jamain *et al.*, 2003 ; Zhang *et al.*, 2009]. Ainsi, ces mutations pourraient jouer un rôle dans les dysfonctionnements synaptiques observés dans la neuropathogenèse associée à l'autisme [Persico et Bourgeron, 2006 ; Zoghbi, 2003]. Par ailleurs, les Neurexines (NRXNs), ligands des Neuroligines, aident à stabiliser les filopodes ; par conséquent, la perturbation de la liaison des neurexines aux neuroligines participe à la déstabilisation des filopodes et à la réduction de la complexité dendritique au cours de la maturation neuronale [Chen *et al.*, 2010].

En outre, des mutations dans les gènes *Shank2* et *Shank3* qui sont des protéines d'échafaudage de la PSD ont récemment été rapportées chez des patients atteints d'autisme [Durand *et al.*, 2007 ; Berkel *et al.*, 2010]. *Shank3* régule le maintien des épines dendritiques dans le cerveau antérieur [Roussignol *et al.*, 2005] ; *Shank2* est impliquée dans le remodelage activité-dépendant des épines dendritiques [Steiner *et al.*, 2008]. De manière intéressante, l'interaction entre les neuroligines et *Shank3* régule la taille et la forme des épines dendritiques [Roussignol *et al.*, 2005 ; Bourgeron, 2009]. Enfin, les NLGNs et Neurexines apparaissent comme des acteurs essentiels de la mise en place et du maintien, non seulement des synapses glutamatergiques mais aussi GABA-ergiques [Graf *et al.*, 2004 ; Prange *et al.*, 2004 ; Tabuchi *et al.*, 2007]. Les mutations des NLGN et des NRXN pourraient donc perturber la balance excitation/inhibition (FIGURE 24).

Plusieurs modèles animaux de TSA ont été générés, portant des mutations similaires à celles identifiées chez les patients. Ces modèles permettent d'étudier les conséquences physiologiques et comportementales de ces mutations [revu dans Ey *et al.*, 2011] (FIGURE 24). Ces modèles présentent une grande variété de déficits : interactions sociales, vocalisation, apprentissage et comportements stéréotypés et/ou répétitifs, néanmoins les études n'explorent pas tous ces aspects dans un seul modèle.

Les données lacunaires rendent l'interprétation et la comparaison des résultats obtenus d'un modèle à l'autre difficile. L'ensemble de ces éléments montre que malgré que la divergence des symptômes observés dans la MA, la schizophrénie ou les TSA, on retrouve au niveau cellulaire et moléculaire des altérations de nature similaire dans les dendrites et les épines [van Spronsen et Hoogenraad, 2010 ; Penzes *et al.*, 2011]. Les caractéristiques cliniques de ces différentes maladies sont probablement liées à l'âge de début, aux circuits neuronaux préférentiellement atteints et à la manière dont la pathologie affecte l'équilibre entre plasticité et stabilité.

FIGURE 24 : PRINCIPALES PROTÉINES ASSOCIÉES AUX TSA ET DESCRIPTION DES DÉFICITS DANS LES MODÈLES ANIMAUX CORRESPONDANTS



S : interactions sociales

V : fréquence de l'émission de vocalisations (USVs)

L : apprentissage (*learning*)

R : comportements répétitifs/stéréotypés

? : non connu

NS : non significatif

↑ : significativement augmenté dans les mutants comparés aux animaux sauvages

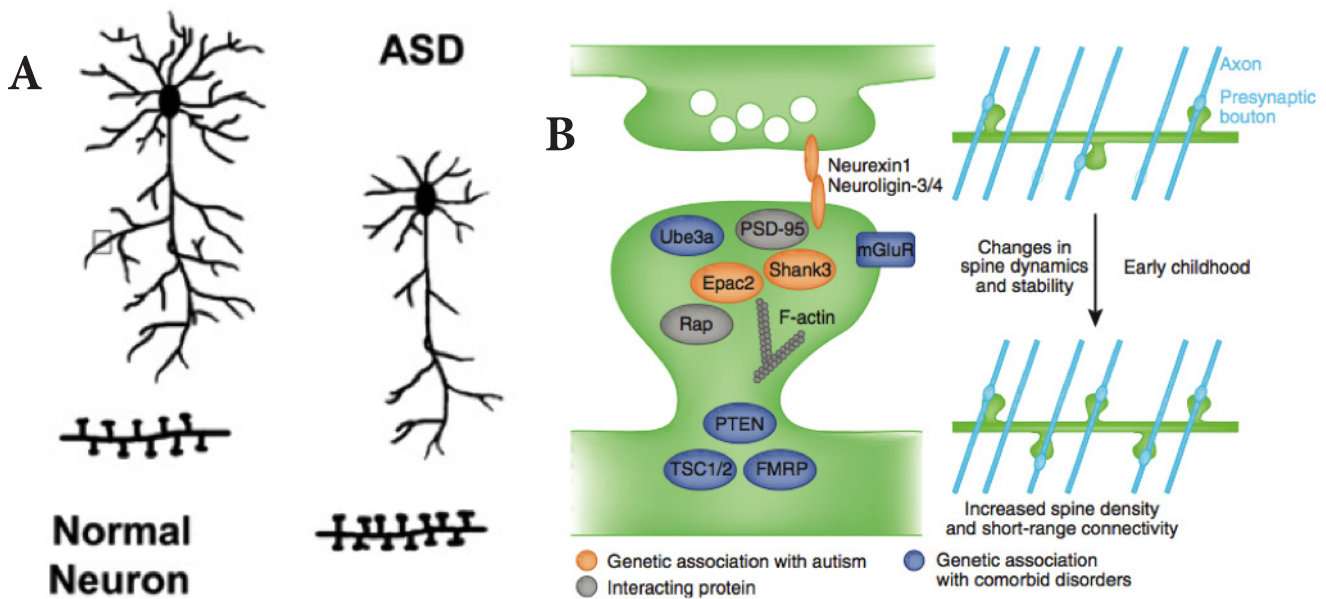
↓ : significativement diminué dans les mutants comparés aux animaux sauvages

D'après Ey *et al.*, 2011.

C. L'autisme et les anomalies des épines dendritiques

L'analyse morphométrique de cerveaux de patients autistes suggère fortement qu'il y a un élargissement de l'hippocampe et l'amygdale [Schumann *et al.*, 2004]. L'une des premières analyses des changements pathologiques dans l'autisme a rapporté un nombre d'embranchements dendritiques diminué dans les régions CA1 et CA4 de l'hippocampe [Raymond *et al.*, 1996]. Une étude comparative entre les patients atteints de TSA et des sujets ayant eu un développement cérébral normal a montré des densités plus élevées des épines dendritiques chez les patients atteints de TSA que dans les cas contrôle. Des changements morphologiques similaires ont également été signalés dans l'étude d'autres troubles du développement avec un retard mental [Hutsler et Zhang, 2010] (FIGURE 25.A).

FIGURE 25 : ALTÉRATIONS DE L'ARCHITECTURE DENDRITIQUE ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LES TSA



A) Représentation schématique d'un neurone à l'architecture dendritique normale et un neurone atteint (région CA1 ou CA4 de l'hippocampe), l'arborisation dendritique est simplifiée dans le cas des TSA tandis que la densité en épines dendritiques est augmentée.

B) Schéma représentant les mécanismes moléculaires mis en jeu à la synapse d'un neurone dans le cas des TSA (en orange). La dérégulation des voies de signalisation mettant en jeu les protéines représentées et leurs partenaires (en gris) altère la morphologie des épines dendritiques et leur homéostasie, causant une augmentation de leur densité et une augmentation de la connectivité locale (axones en bleu) pendant l'enfance. Les protéines impliquées dans d'autres troubles neurologiques du développement auxquels les TSA sont souvent associés sont représentées en bleu.

Adapté de Kulkarni, 2012 et Penzes *et al.*, 2011.

D. L'autisme et les anomalies de la traduction

Plusieurs gènes associés à l'autisme contrôlent la synthèse des protéines. C'est le cas, de FMR1 (le gène associé au syndrome de l'X fragile) de TSC (*Tuberous Sclerosis Complex*), NF1 (*Neurofibromatosis1*) ou PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*).

Le syndrome de l'X Fragile est la première cause d'autisme (INTRODUCTION III.3.F). C'est dans ce cadre que les anomalies de la traduction sont les mieux connues. L'augmentation de l'activité traductionnelle à la synapse qui est observée dans le syndrome de l'X fragile équivaut à une stimulation constitutive des récepteurs métabotropiques de type I du glutamate. Chez l'homme, peu d'études ont été menées. Dans une autre étude portant sur 6 enfants autistes âgés de 6 à 12 ans, ces mêmes auteurs ont observé une amélioration des troubles de la communication et du langage lors d'un traitement par acamprosate [Erickson *et al.*, 2010 ; Jacquemont, 2011].

Les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase (molécules hypolipémiantes, appelées statines) interfèrent avec l'isoprénylation des protéines G ; en agissant sur Ras ou Rheb, ces molécules pourraient réduire l'activité traductionnelle. Chez la souris, la lovastatine, une statine, reverse l'hyperactivation de Ras et des MAPK, les défauts de la LTP de la mémoire spatiale et de l'attention chez les souris NF1^{-/-} [Li *et al.*, 2005] ; la lovastatine corrige la tendance épileptique des souris FMR1^{-/-} [Osterweil *Neuron*, 2013]. Chez l'homme, Acosta *et al.*, ont publié une étude pilote de l'effet de la lovastatine sur 30 cas de neurofibromatose (NF1) [Acosta *et al.*, 2011]. Il s'agit d'une étude comparant les sujets avant et après 12 semaines de traitement. Une amélioration de la mémoire a été constatée dans 40 % des cas mais pas d'amélioration du fonctionnement quotidien. Sept enfants de ce groupe ont été testés par IRM fonctionnelle (IRMf). Les auteurs voient une amélioration de la connectivité du réseau par défaut après traitement [Chabernaud *et al.*, 2012]. Cependant, Krab *et al.* n'ont pas vu d'effet de la lovastatine sur les fonctions cognitives de patients NF1 dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo de 12 semaines [Krab *et al.*, 2008]. De plus, van der Vaart *et al.*, ont mesuré l'effet d'un traitement à la simvastatine (une autre molécule de la famille des inhibiteurs de la HMG CoA reductase) 12 mois sur patients NF1, sans constater d'amélioration des fonctions cognitives et du comportement [van der Vaart *et al.*, 2013].

Une autre possibilité pour réduire l'activité de la machinerie de traduction est de faire appel aux inhibiteurs de la kinase mTOR comme la rapamycine (sirolimus) et ses analogues (temsirolimus, everolimus). La rapamycine améliore le phénotype des souris TSC2^{+/-} (MODÈLE FIGURE 24) [Ehninger *et Silva*, 2008] y compris l'apprentissage et le comportement social [Sato *et al.*, 2012]. Elle améliore aussi les interactions sociales et les crises épileptiques des souris PTEN^{-/-} (MODÈLE FIGURE 24) [Zhou *et al.*, 2009]. Chez l'homme, nous ne disposons que de l'étude préliminaire de Davies *et al.*, sur des patients atteints de sclérose tubéreuse. Cette étude indique une amélioration des tumeurs et de la mémoire [Davies *et al.*, 2008]. Le même groupe a publié en 2011 un essai de phase 2 du sirolimus sur 16 patients adultes atteints de sclérose tubéreuse ou lymphangioliéomyomatose sporadique. Un effet positif a été observé sur la taille des tumeurs. Les tests cognitifs montrent une amélioration du rappel de la mémoire, mais pas de la reconnaissance. Il est donc encore trop tôt pour savoir si les résultats encourageants obtenus chez la souris seront confirmés chez l'homme.

E. Le déséquilibre inhibition/excitation dans l'autisme

L'excitation et l'inhibition sont équilibrées dans les réseaux neuronaux [Marin, 2012]. Lorsque cet équilibre est perturbé, cela cause une diminution du seuil d'excitabilité ; le cerveau alors submergé de signaux est moins efficace pour traiter l'information. Cela rend le cerveau également plus vulnérable à des crises d'épilepsie. Chez les autistes on observe plusieurs anomalies du système GABA-ergique : une augmentation du nombre de neurones glutamatergiques du cortex et une diminution de la zone contenant les neurones GABA-ergiques [Casanova *et al.*, 2002], une diminution de 50 % de la concentration des enzymes de synthèse du GABA dans le cortex pariétal et le cervelet des patients autistes [Fatemi *et al.*, 2002]. Ce déséquilibre pourrait notamment être à l'origine des réactions aversives aux stimuli sensoriels qu'on observe fréquemment chez les autistes [Rubenstein et Merzenich, 2003]

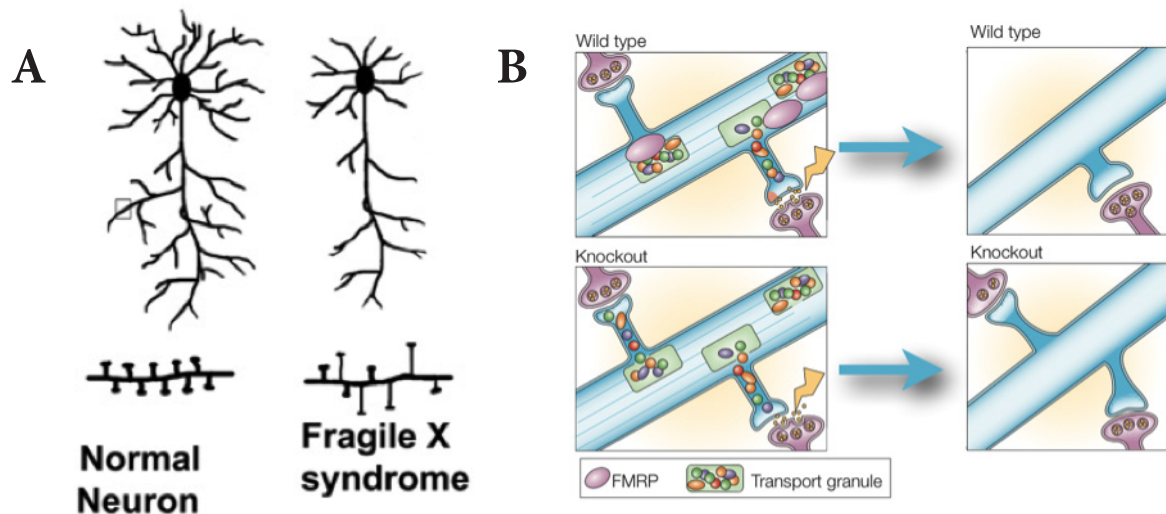
F. Le syndrome de l'X Fragile

Ce syndrome résulte de l'inhibition transcriptionnelle du gène *FMRI*, par une répétition CGG (> 200 répétitions) dans la partie 5' non traduite, ce qui entraîne une perte de la protéine FMRP. Cette protéine est associée aux polyribosomes dans les dendrites et les épines et est particulièrement importante pour la traduction de nombreux ARNm à la synapse [Verkerk *et al.*, 1991 ; O'Donnell et Warren, 2002 ; Zalfa *et al.*, 2005 ; Bassell et Warren, 2008 ; De Rubeis et Bagni, 2010 ; Hagerman *et al.*, 2010]. Les souris *FMRI*^{-/-} ont une augmentation de la synthèse de nombreuses protéines du cerveau [Qin *et al.*, 2005]. Cela a pour conséquence, entre autres, d'augmenter l'internalisation du récepteur AMPA, qui passe par l'activation des récepteurs mGluR1/5 (récepteurs métabotropiques du glutamate de type 1 et 5) [Bassell et Warren, 2008]. On observe une simplification de l'arborisation dendritique et une altération de la morphologie et de la densité des épines dendritiques dans les neurones de patients FXS. La morphologie des dendrites est aberrante et il y a une forte augmentation de la densité d'épines dendritiques longues, minces et immatures qui ressemblent à des filopodes mais ayant une tête [Rudelli *et al.*, 1985 ; Irwin *et al.*, 2001 ; Nimchinsky *et al.*, 2001 ; Galvez et Greenough, 2005] (FIGURE 26.A). Les neurones pyramidaux du cortex sont particulièrement touchés [Huttenlocher, 1970 ; Purpura, 1974].

Bien que ces anomalies des dendrites et des épines aient été corrélées avec des capacités cognitives diminuées et un retard mental, la cause de ces dysfonctionnements est encore peu connue. Ces observations suggèrent donc que l'augmentation constitutive de la synthèse protéique à la synapse provoque des anomalies morphologiques et fonctionnelles des synapses. Un mécanisme avancé est que en l'absence de FMRP, les synapses nouvellement formées peuvent être stabilisées tout comme dans le cas normal, mais qu'ici le signal qui cause la disparition des synapses inactives ou inappropriées n'est pas transmis correctement. FMRP serait alors impliquée dans l'adressage de ces signaux, et son absence conduit à la stabilisation non sélective de toutes les synapses actives ou non [Galvez *et al.*, 2003 ; Pfeiffer *et al.*, 2010] (FIGURE 26.B). Cette hypothèse est corroborée par le fait que le transport des granules d'ARNm liés à FMRP se fait depuis le soma vers les épines dendritiques suite à l'activité neuronale [Antar *et al.*, 2004 ; Ling *et al.*, 2004]. Enfin, Tsai et Huber montrent que l'augmentation de synthèse de eF1alpha dans les cellules *FMRI*^{-/-} séquestre l'ubiquitine ligase Mdm2 ce qui empêche l'ubiquitylation de PSD-95 et l'élimination des synapses [Tsai *et al.*, 2012].

Au niveau comportemental, les souris FMRP^{-/-} ont des déficits de l'apprentissage et répondent moins aux expériences de conditionnement à la peur [Paradee *et al.*, 1999 ; Zhao *et al.*, 2005]. Dans l'hippocampe il n'y a pas de modifications de la LTP [Godfraind *et al.*, 1996], elle est diminuée dans d'autres régions comme le cortex somatosensoriel [Li *et al.*, 2002]. En revanche, la LTD dans l'hippocampe dépendante de la voie mGlu5 est augmentée [Choi *et al.*, 2011]. Au niveau moléculaire, chez les souris déficientes FMR1, l'absence de FMRP induit une sur-activation de Rac1, ce qui conduit alors au développement anormal des épines dendritiques. En effet Rac1, une protéine de la GTPase sous-famille Rho, joue un rôle dans le développement neuronal et des épines dendritiques ainsi que dans la formation des synapses, *via* la régulation du spino squelette [Bongmba *et al.*, 2011]. En outre, l'augmentation de l'expression de la Neuroligine-1 améliore le comportement social chez les souris FMR1^{-/-}, ce qui suggère un rôle pour ces protéines d'adhésion ainsi que leurs partenaires, les Neurexines [Dahlhaus et El-Husseini, 2010]. Ces deux voies de signalisation et leurs régulations sont encore peu explorées dans le cas du FXS mais pourraient être à l'origine de l'altération synaptique et morphologique observées (FIGURE 26.A).

FIGURE 26 : ALTÉRATIONS DE L'ARCHITECTURE DENDRITIQUE ET MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LE FXS



A) Représentation schématique d'un neurone à l'architecture dendritique normale et un neurone affecté par le FXS. L'arborisation dendritique est simplifiée dans le cas du FXS tandis que la densité des épines dendritiques est augmentée, particulièrement les épines longues et minces.

B) Schéma montrant le modèle selon lequel l'absence de FMRP (animaux *knock-out*) pourrait amener à l'absence d'élimination spécifique des synapses non activées, tout comme le maintien des synapses activées (flèche jaune) via l'adressage incorrect des granules de transport.

Adapté de Bagni et Greenough, 2005 et Penzes *et al.*, 2011.

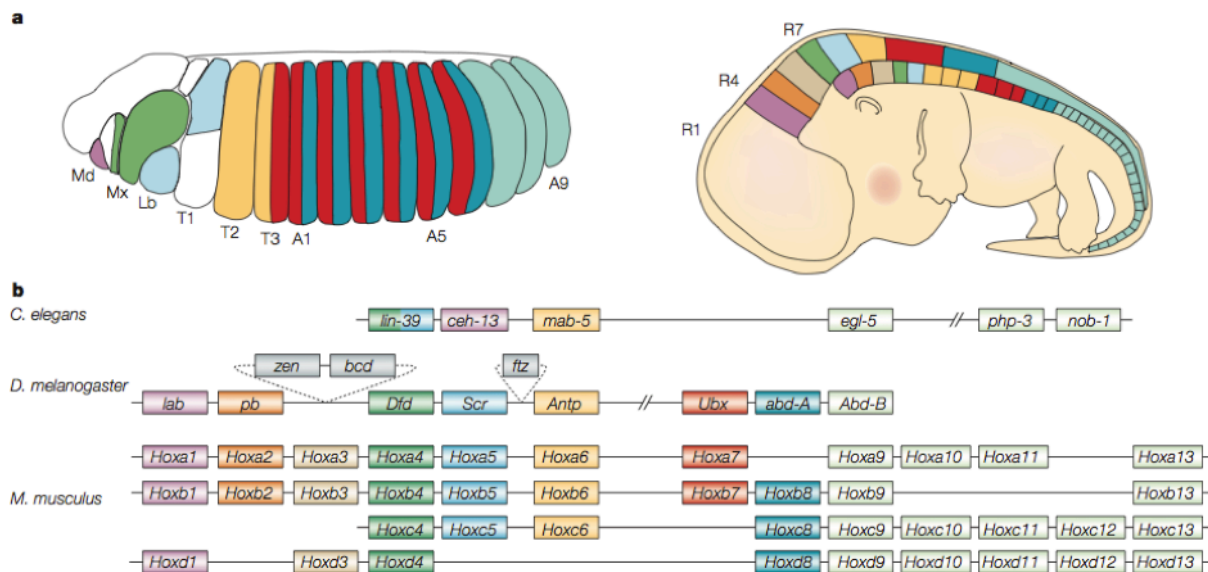
1. Généralités : de l'homéoboîte à l'homéoprotéine

Dans le domaine de la biologie du développement, comprendre la succession des événements qui aboutissent à la formation d'un organisme fonctionnel à partir de la cellule-œuf initiale est une question importante, notamment dans la compréhension des pathologies qui sont liées à un développement anormal. L'étude du patrimoine génétique permettant l'organisation dans le temps et dans l'espace des différents mécanismes du développement embryonnaire a permis d'apporter de nombreux éléments de réponse à cette question.

Les travaux initiaux de C. Bridges en 1915 ont permis d'identifier certains des gènes essentiels à l'identité des différents segments de *D. melanogaster*, nommés gènes homéotiques sélecteurs [Gehring, 1998] (FIGURE 27). À la suite de ses travaux, ceux de E. B. Lewis, W. McGinnis, E. De Robertis et W. Gehring ont permis la localisation des gènes homéotiques qui s'organisent en complexes géniques (*clusters*) [Lewis, 1978]. L'organisation des gènes homéotique est particulière : ils sont placés sur le chromosome dans l'ordre qui correspond à celui des segments qu'ils contrôlent (principe de colinéarité) [Lewis, 1978]. Ces gènes sont caractérisés par une séquence très conservée appelée dès lors homéoboîte chez les Insectes [Garber *et al.*, 1983] et chez les Vertébrés [McGinnis *et al.*, 1984 ; Carrasco *et al.*, 1984]. Les 183 pb de l'homéoboîte codent pour une séquence peptidique elle-même très conservée appelée homéodomaine, le degré de conservation est de l'ordre de 90 % à travers les espèces [Levine *et al.*, 1984]. Les gènes homéotiques chez les Vertébrés ont été appelés gènes Hox. Chez l'homme comme chez la souris il existe 4 *clusters* : Hoxa, Hoxb, Hoxc et Hoxd situés respectivement sur les chromosomes 7, 17, 12 et 2 dans le cas de l'homme [Ruddle *et al.*, 1987]

Les homéoprotéines, produits des gènes à homéoboîte, sont des facteurs de transcription, elles interagissent avec l'ADN *via* leur homéodomaine (HD), dont la conformation tridimensionnelle reconnaît spécifiquement des régions régulatrices de certains gènes [Gehring *et al.*, 1990]. Beaucoup de ces gènes sont à l'origine de la mise en place du plan d'organisation antéro-postérieur du corps de nombreuses espèces animales [Levine et Hoey, 1988 ; McGinnis et Krumlauf, 1992] et leur expression anormale aboutit à des modifications majeures dans la morphologie des individus [McGinnis *et al.*, 1984] y compris chez les vertébrés [Wright *et al.*, 1989 ; Ruiz i Altaba et Melton, 1989 ; Cho *et al.*, 1991]. Malgré la très grande homologie de séquence entre les HD des homéoprotéines, la spécificité est rendue possible par deux phénomènes : 1) de nombreux cofacteurs sont mis en jeu dans cette interaction [Mann, 1995 ; Mann et Affolter, 1998 ; Mann et Chan, 1996], 2) elles peuvent interagir entre elles en se dimérisant [Wilson *et al.*, 1993 ; Wilson *et al.*, 1995]. L'expression des homéoprotéines va donner à chaque segment embryonnaire son « identité », créant en coopération avec d'autres gènes des segments aux limites définies [revu dans Pearson *et al.*, 2005].

FIGURE 27 : EXPRESSION DES GÈNES HOX ET ORGANISATION GÉNOMIQUE



A) à gauche, l'embryon de *Drosophila melanogaster* au stade 13, les couleurs correspondent schématiquement aux domaines d'expression des gènes Hox. Md, mandibule ; Mx, maxillaire ; Lb, labial ; T1-T3, segments thoraciques ; A1-19, segments abdominaux. À droite, un embryon de souris (*Mus musculus*) au stade E12.5, avec la schématisation de l'expression des gènes Hox selon l'axe antéro-postérieur. R1, R4 et R7 : rhombomères du métencéphale. Dans les deux cas, les couleurs des segments correspondent aux couleurs des gènes Hox qui s'y expriment.

B) Représentation schématique des clusters de gènes Hox (non à l'échelle) dans le cas de *Drosophila melanogaster* et de *Mus musculus*. Les couleurs permettent de différencier les familles de gènes Hox et les gènes orthologues entre les clusters et les espèces sont représentés de la même couleur. Abréviations : *lab*, labial ; *pb*, proboscipedia ; *zen*, zerknüllt ; *bcd*, bicoïd ; *Dfd*, Deformed, *Scr*, Sex combs reduced ; *ftz*, fushi tarzu ; *Antp*, Antennapedia ; *Ubx*, Ultrabithorax ; *abd-A*, Abbdominal-A ; *Abd-B*, Abbdominal-B.

Adapté de Pearson *et al.*, 2005.

2. L'homéoprotéine Engrailed

L'homéoprotéine Engrailed (En) codée par le gène **engrailed**, compte chez les Vertébrés deux homologues : Engrailed-1 (En1) dont le gène est situé sur le chromosome 1 et chez l'homme sur le chromosome 2, Engrailed-2 (En2) dont le gène est situé sur le chromosome 5 et chez l'homme sur le chromosome 7 [Logan *et al.*, 1989]. La structure du gène **engrailed** contient une séquence codant pour un homéodomaine mais est différent de des autres homéogènes, la séquence codant l'homéodomaine est interrompue par un intron (282 pb) [Poole *et al.*, 1985]. L'expression d'Engrailed-1 permet de délimiter l'axe antéro-postérieur du corps, elle est exprimée spécifiquement dans les cellules de la partie postérieure des segments [Lawrence et Morata, 1976 ; Kornberg, 1981 ; Lawrence et Struhl, 1982 ; Morata *et al.*, 1983 ; Logan *et al.*, 1992]. Engrailed-1 est indispensable au développement embryonnaire et son absence chez la drosophile entraîne la mort des embryons dont les segments sont fusionnés les uns aux autres [Kornberg, 1981 ; Kornberg *et al.*, 1985].

3. Expression cérébrale d'Engrailed au cours de l'embryogenèse et à l'âge adulte

Les séquences génomiques codantes d'En1 et En2 présentent 44 % d'homologie [Joyner et Martin, 1987] et sont exprimées principalement dans le cerveau très tôt dans le développement embryonnaire. Les régions où ces deux protéines s'expriment sont sensiblement différentes selon le stade embryonnaire et l'isoforme étudiée.

Chez la souris, En1 comme En2 sont exprimées dès le stade somite (E8.0), aucune expression d'En1 ou 2 n'est détectée avant la formation du premier somite [McMahon *et al.*, 1992].

En1 est exprimée au niveau d'une population de cellules formant une bande au sein des bourrelets neuraux. À E12.0, lorsque le tube neural est formé et que le cerveau est organisé en régions plus facilement identifiables les unes des autres, En1 est détectable au niveau de la jonction entre mésencéphale et métencéphale, au sein de cellules formant un anneau du tube neural, provenant probablement de la population de cellules exprimant En1 dès E8.0. Ces cellules participeront plus tard dans le développement à la formation du cervelet, du tronc cérébral et des colliculi [McMahon *et al.*, 1992]. Par ailleurs, En1 est exprimé, dans un second temps à E12.0, au sein d'une région distincte, consistant en deux bandes ventro-latérales qui s'étendent du métencéphale rostral jusqu'à la moelle épinière. L'expression d'En1 à ce stade du développement est cruciale, en effet les souris *knock out* En1 présentent une absence de cervelet et d'une partie du colliculus inférieur et ne sont viables que quelques heures après leur naissance [Wurst *et al.*, 1994]. Néanmoins, les souris En2 KO survivent [Millen *et al.*, 1994] malgré des défauts du cervelet. De plus, le *knock in* d'Engrailed-2 chez les animaux En1 KO permet leur survie [Hanks *et al.*, 1995]. Ceci montre qu'En1 et En2 ont des fonctions redondantes, et qu'elles diffèrent non par leurs propriétés biochimiques mais par leur localisation spatio-temporelle [Hanks *et al.*, 1995]. En dehors du système nerveux central (SNC), En1 est exprimé de manière transitoire dans d'autres tissus au cours du développement : une bande de tissu dérivée du dermatome allant de la tête au bout de la queue de part et d'autre de l'embryon, un ensemble de cellules dérivée du sclérotome le long du tube périchordal qui donne plus tard naissance aux vertèbres ; au niveau des muscles de la tête et du corps ; ainsi qu'au niveau des bourgeons de la queue et des membres [Joyner et Martin, 1987 ; McMahon *et al.*, 1992]. Dès E15.5, l'expression d'En1 est essentiellement restreinte au SNC. En1 ne s'exprime plus que faiblement dans le cervelet après la naissance (P6) [McMahon *et al.*, 1992].

En2 est également exprimée dès E8.0, mais contrairement à En1, après l'apparition de 5 somites. La protéine est détectée en hybridation *in situ*, à la jonction entre le mésencéphale et le métencéphale, avec une intensité plus forte, entre E8.5 et E12.5. En2 continue d'être détectée dans la plupart des cellules du métencéphale jusqu'à E17. Ces cellules donneront naissance au cervelet et aux colliculi supérieurs et inférieurs au niveau dorsal, ainsi qu'à une partie des systèmes sérotoninergique (raphé médian) et norépinephrinique (locus coeruleus) au niveau ventral [Davis et Joyner, 1988]. À E17.5 En2 a une expression restreinte aux colliculi et cervelet et s'exprime dans la couche de cellules granulaires encore en cours de division. À 6 jours après la naissance (P6), En2 continue de s'exprimer fortement dans le cervelet au niveau des cellules à grain en voie de développement et des cellules en voie de

différentiation de la couche granulaire externe et cesse de s'exprimer dans les cellules de Purkinje [McMahon *et al.*, 1992]. Le TABLEAU 3 résume les données sur l'expression spatio-temporelle d'En1 et En2.

TABLEAU 3 : EXPRESSION D'ENGRAILED-1 ET 2 AU COURS DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE ET À L'ÂGE ADULTE (SOURIS)

STADE DU DÉVELOPPEMENT	EXPRESSION	
	ENGRAILED-1	ENGRAILED-2
E8.0 - 12.0	Jonction mésencéphale/ métencéphale	Jonction mésencéphale/ métencéphale
E12.0 - 15.5	Cervelet en développement Ectoderme des pattes Muscles de la tête et du corps Bourgeons queue et membres Vertèbres	Cervelet en développement Colliculi Noyaux ventraux du mésencéphale/ métencéphale Substance grise péri-aqueducal
E15.5 - P0	Cervelet en développement Colliculi (faible) Moelle épinière (faible) Vertèbre / derme (faible)	Cervelet en développement Colliculi Substance noire
P0 - P12	Cervelet (faible) Substance noire	Cellules à grains en voie de différentiation (cervelet) Substance noire
Adulte	Substance noire	Couches granulaire et moléculaire (cervelet) Substance noire (sous population)

Adapté de Choi *et al.*, 2011.

A. Structure d'Engrailed

Les séquences codantes d'Engrailed-1 et 2 donnent lieu à des protéines de 392 et 333 acides aminés, respectivement, chez l'Homme [Logan *et al.*, 1992].

L'étude des régions conservées montre qu'on peut les distinguer en 5 sous régions EH1 à 5 (*engrailed homology*) : EH1 est située dans la partie N-terminale de la protéine de 20 (En1) ou 19 (En2) acides aminés, elle est relativement variable entre les espèces Vertébrées ou non [Joyner et Martin, 1987] ; EH2 à EH5 sont situés à la partie C-terminale très conservée entre les espèces.

La fonction transcriptionnelle d'Engrailed est médiée par les deux domaines : *engrailed homology region 1* (EH1) et *engrailed homology region 5* (EH5), ainsi que l'homéodomaine (EH4) à la partie C-terminale [Jaynes et O'Farrell, 1988, 1991 ; Ohkuma *et al.*, 1990 ; Eaton et Kornberg, 1990 ; Hidalgo et Ingham, 1990] (FIGURE 28).

EH1 est suffisante pour conférer la propriété de répresseur transcriptionnel. Les deux autres domaines EH2 et EH3 sont les domaines de liaison aux membres de la famille Pbx qui sont également des facteurs transcriptionnels de la famille des homéoprotéines, qui vont permettre la modulation de la spécificité

de liaison [van Dijk et Murre, 1994 ; Peltenburg et Murre, 1997]. Ainsi les domaines EH1 à EH5 forment les 5 domaines assurant de manière directe ou indirecte la liaison aux séquences nucléotidiques cibles d'Engrailed.

D'autres domaines ont été décrits dont le domaine pénétratine, qui se trouve au sein de l'homéodomaine, il correspond à sa troisième hélice et permet aux homéoprotéines qui le portent d'être internalisées par des cellules [Derossi *et al.*, 1994, 1996, 1998]. Elle est tout comme l'homéodomaine hautement conservée. Enfin, Engrailed a deux domaines de liaison au facteur d'initiation de la traduction eIF4E (eukaryotic initiation factor 4E - eIF4E). Le domaine le mieux caractérisé dans la littérature est situé à la partie C-terminale de la protéine et est constitué de 7 acides aminés dont la séquence consensus est YxxxxLφ, où φ désigne un acide aminé hydrophobe et x un acide aminé quelconque [Topisirovic *et al.*, 2003]. Ce domaine d'interaction suggère un rôle dans la traduction cap-dépendante dont eIF4E est un régulateur (INTRODUCTION IV.3.C.a). De nombreuses autres homéoprotéines contiennent ce domaine, comme Otx2 [Nédélec *et al.*, 2004]. Brunet *et al.*, évoquent dans leurs travaux un potentiel deuxième site de liaison à eIF4E situé en N-terminal de la séquence protéique En2 [Brunet *et al.*, 2005]. Un mutant d'En2 (délétion des acides aminés 10 à 185, En2ΔSP) n'est plus capable d'influencer la dynamique des cônes de croissance ni de phosphoryler des protéines de la voie d'initiation de la traduction (INTRODUCTION IV.3.C). Néanmoins les acides aminés concernés ne sont pas décrits, cet élément est discuté dans la partie Discussion de ce manuscrit (DISCUSSION I.4.A). Enfin nous décrivons un troisième site de liaison eIF4E (RÉSULTATS I).

B. Engrailed, facteur de transcription

a. Fonction et localisation sub-cellulaire

Engrailed a une région lui permettant de se lier à l'ADN, l'homéodomaine (EH4). Sa structure tridimensionnelle lui confère cette propriété : elle s'organise en trois hélices selon le motif hélice-boucle-hélice (FIGURE 29), c'est cette partie de la protéine qui interagit avec l'ADN. L'hélice 1 (résidus 10 - 22 - FIGURE 28 ET FIGURE 29) et 2 (résidus 28-37) sont disposées parallèlement l'une à l'autre et couvrent le grand sillon de l'hélice d'ADN mais elles sont trop éloignées et ne forment que quelques contacts [Kissinger *et al.*, 1990]. L'hélice 3 (résidus 42 - 58) s'insère dans le grand sillon de l'ADN où elle forme de nombreux contacts. Enfin, la partie N-terminale est importante car elle s'insère également dans le petit sillon de l'hélice d'ADN [Kissinger *et al.*, 1990].

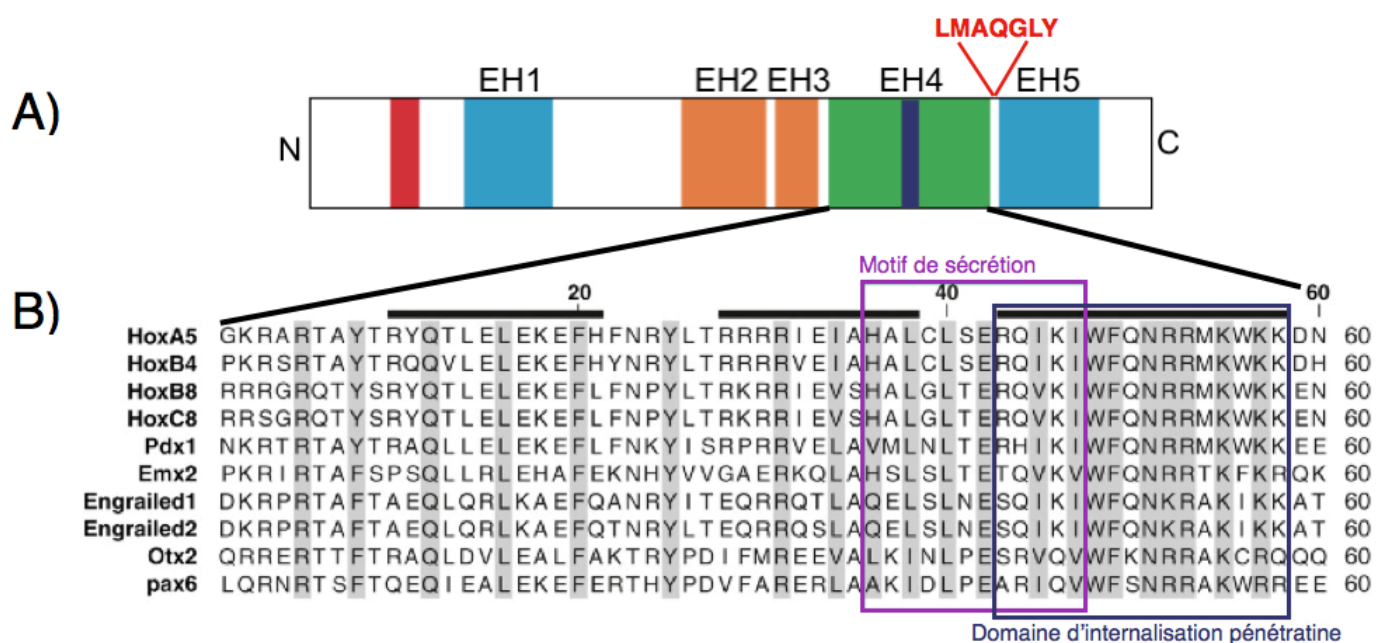
Logiquement, il est attendu qu'Engrailed ait une localisation nucléaire, plusieurs études ont confirmé cette hypothèse [Kessel *et al.*, 1987 ; Sundin *et al.*, 1990]. Néanmoins, plusieurs études rapportent que les homéoprotéines peuvent aussi se situer dans d'autres compartiments cellulaires *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, Pdx-1 qui régule l'expression du gène de l'insuline chez la souris se trouve dans le cytoplasme si le taux de glucose est bas, et est transloquée dans le noyau lorsque celui-ci augmente [Rafiq *et al.*, 1998 ; Macfarlane *et al.*, 1999]. *In vivo*, Otx-1, orthologue chez les Vertébrés de *Orthodenticle* (*Otd*) chez la drosophile, est exprimé dans le SNC : dans le cytoplasme des précurseurs des neurones corticaux et dans le noyau des cellules matures [Weimann *et al.*, 1999]. Concernant Engrailed, les travaux d'A.

Joliot ont permis d'établir qu'En1 et En2 se trouvent dans des compartiments non nucléaires, dans des préparations cellulaires issues de mésencéphale embryonnaire de rat. En1 et En2 se trouvent alors dans des vésicules qui pourraient être des cavéoles car elles en présentent toutes les caractéristiques biochimiques, immunologiques et morphologiques [Joliot *et al.*, 1997]. Les cavéoles sont impliquées dans la transcytose qui permet à une substance ou une particule (bactérienne ou non), de traverser le cytoplasme d'une cellule et de passer ainsi d'une région extracellulaire à une autre région extracellulaire.

Ces données permettent de formuler plusieurs remarques :

- les homéoprotéines, par leurs localisations diverses ont potentiellement des rôles plus divers que celui de facteur de transcription,
- il existe des mécanismes permettant de réguler la localisation sub-cellulaire des homéoprotéines.

FIGURE 28 : STRUCTURE DE LA PROTÉINE ENGRAILED-2 ET SES DIFFÉRENTS DOMAINES D'INTERACTION (A) ET DE L'HOMÉODOMAIN (B)



A) Le domaine de liaison canonique (LMAQGLY) au facteur d'initiation de la traduction eIF4E (eucaryotic Initiation Factor 4E), les domaines de liaison à l'ADN en tant que **facteur transcriptionnel répresseur**, domaines d'**interaction protéique PBX**, l'**homéodomaine** et le domaine pénétratine.

B) Séquences **signal d'internalisation** (pénétratine) et de **sécrétion** pour En1 et En2 ainsi que 8 autres homéoprotéines. La séquence d'internalisation correspond à la 3^e hélice de l'homéodomaine, la séquence de sécrétion comprend une partie de la deuxième hélice et le début de la 3^e avec une conservation des acides aminés basiques et hydrophobes. Les 3 hélices sont indiquées par les lignes noires en gras.

Adapté de Spatazza *et al.*, 2013 et de Choi *et al.*, 2012.

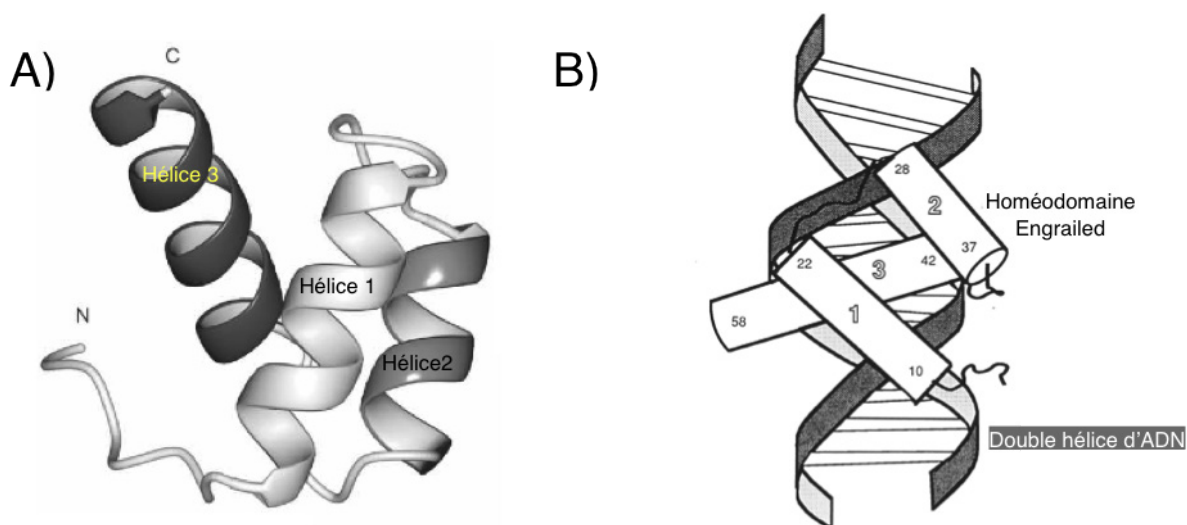
b. Gènes cibles

Engrailed agit comme facteur transcriptionnel répresseur *in vitro*, lorsqu'il est transfecté dans des cellules COS-7 [Jaynes et O'Farrell, 1988 ; Han *et al.*, 1989]. Cette action est médiée par l'homéodomaine comme décrit précédemment (FIGURE 28). Les travaux de Jaynes, ont par la suite montré qu'Engrailed était capable de réprimer certains gènes de manière passive et active. Passive, en se liant directement à l'ADN à la place d'autres activateurs, et empêchant donc l'expression de leurs cibles par compétition, ou active en se liant à des activateurs qui eux-mêmes lient des séquences ADN différentes de celles qu'En est capable de lier, probablement *via* des interactions protéine - protéine [Jaynes et O'Farrell, 1991]. Plus tard, plusieurs gènes cibles potentiels ou avérés d'Engrailed ont été identifiés particulièrement chez *Drosophila melanogaster*. Les travaux de l'équipe de F. Maschat ont permis d'identifier 203 séquences correspondant à des gènes cibles potentiels. Engrailed est défini comme un facteur transcriptionnel répresseur mais *in vivo* plusieurs cibles sont activées, en réalité Engrailed, agissant seul est bien un facteur répresseur, mais *in vivo* il agit de concert avec de nombreux co-facteurs notamment avec Extradentacles et PBX-1 ce qui le transforme en facteur activateur [Serrano et Maschat, 1998].

Dans 55 % des cas les fragments identifiés pouvaient être associés à des gènes connus, soit 111 gènes, dont 89 ont une fonction connue ou appartiennent à une famille identifiée. Ces 89 gènes potentiels identifiés peuvent être catégorisés en 6 grandes familles (TABLEAU 4). Un groupe important de cibles (40 %) est liés à la neurogenèse, ce qui avec la localisation restreinte au SNC dès E12.5 montre l'importance de l'implication d'Engrailed dans le développement du cerveau. Peu d'études aussi extensives ont été menées chez la souris ou d'autres vertébrés, seuls trois gènes ont été identifiés chez la souris comme des cibles directes d'Engrailed : l'expression de **MAP-1B** (expression réprimée par En) et **BPAG-1** (*Bullous Pemphigoid Antigen 1*) (expression diminuée par En dans le SNC), impliqués respectivement dans la stabilisation des microtubules et des filaments intermédiaires [Montesinos *et al.*, 2001 ; Mainguy *et al.*, 2000] et **FGF-8** dont la transcription est activée par Engrailed [Gemel *et al.*, 1999]. Parmi les facteurs importants de la neurogenèse on peut également citer : **camKII**, **tomosyn**, ou **hungtingtine**, également gènes cibles potentiels d'Engrailed [Solano *et al.*, 2003].

En utilisant un modèle de *Drosophila melanogaster* de la maladie d'Huntington, exprimant un gène muté humain possédant 138 répétition CAG, le groupe de Florence Maschat a montré qu'Engrailed a un rôle neuroprotecteur en augmentant la transcription du gène endogène de la huntingtine de drosophile (*dhtt*), ce qui empêche l'agrégation des protéines anormales [Mugat *et al.*, 2008]. Il semble que la protéine ainsi synthétisée, qui a les mêmes propriétés que la forme humaine hHtt, permet de ralentir la dégradation protéique des agrégats ce qui diminue la neurotoxicité [Arribat *et al.*, 2013].

FIGURE 29 : STRUCTURE DE L'HOMÉODOMAINE D'ENGRAILED ET INTERACTION AVEC L'ADN



A) Représentation schématique de la structure tridimensionnelle hélice-boucle-hélice d'Engrailed, 54 acides aminés modélisés.

B) Représentation schématique de l'interaction de l'homéodomaine avec le double brin d'ADN, l'hélice 3 s'intercalant dans le grand sillon de la double hélice d'ADN.

Adapté de Islam *et al.*, 2002.

TABEAU 4 : GÈNES CIBLES POTENTIELS D'ENGRAILED

VOIE DE SIGNALISATION	GÈNE POTENTIELS CIBLES D'ENGRAILED
Organisation antéro-postérieure de l'organisme	<i>slp2, fz2, nkd, arm, Wnt2, scm, corto, ash2</i>
Développement de l'aile et de la trachée	<i>vvl, knrl, sty, vn, bnl, px</i>
Développement des muscles	<i>Gsc, twi, mam, hbs, nrm, aret, Ca-alpha 1D, Pka-C2, CG1890</i>
Cytocinèse	<i>tensin, CG15158, insc, pebble, Grip84, Klp54D, CG12908, p120ctn</i>
Neurogenèse	<i>fzd, FGF8, eg, acj6, onecut, Mio, fra, comm, beat-Va, Or22c, Or42b, Or83c, Shal, Ptp4E, HD-14, Cad89D, CG4509, fat2, stan, 18W, con, Cha, CG5559, unc-13-4A, ine, SNF4A PK, twins, camKII, CG9811, G-ia65A, robl62A, huntingtin, enb, Fur1, ben, tomosyn, Leucokinin, trio, TUBB3</i>
Développement de l'œil	<i>ed, Calx, CdsA, lama, Pkg21D, inaD, CG12731, cno, drk</i>
Autres	<i>p53, Ets98B, dd4, Acp33A, Ubp64E</i>

Gènes cibles potentiels d'Engrailed identifiés par co-immunoprécipitation d'Engrailed et la chromatine. Adapté de Serrano *et al.*, 1995 ; Solano *et al.*, 2003.

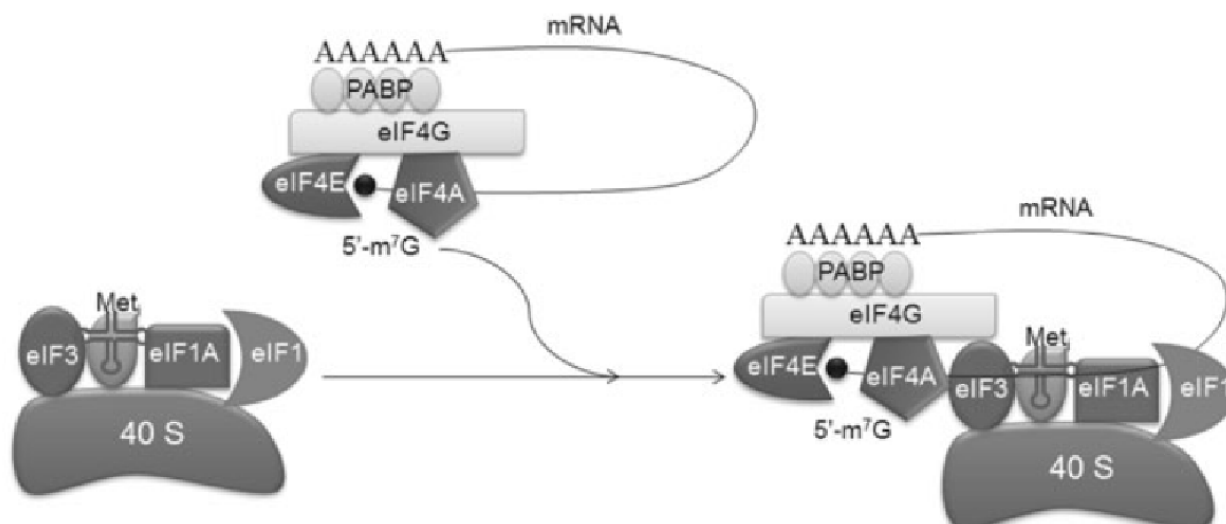
C. Engrailed, facteur de traduction

Topisirovic montrent qu'Engrailed possède un domaine de liaison au facteur d'initiation de la traduction 4E (eucaryotic Initiation Factor 4E - eIF4E), comme 199 autres homéoprotéines [Topisirovic et al., 2003]. S. Nédélec et A. Trembleau ont montré que l'homéoprotéine Emx2 interagit avec eIF4E dans les axones des neurones sensoriels olfactifs, indiquant une potentielle régulation de la traduction. Les homéoprotéines Engrailed-2 et Otx2 ont également la capacité d'interagir avec eIF4E [Nédélec et al., 2004], et des analyses *in silico* ont montré la présence d'un site YxxxxLφ dans plus de 200 homéoprotéines [Topisirovic et al., 2003].

a. Rôle d'eIF4E

La traduction chez les eucaryotes se fait classiquement selon deux voies : cap-dépendante ou cap-indépendante, en référence aux mécanismes mis en jeu pour les ARN messagers (ARNm) ayant une coiffe « 5'-cap ». Cette modification post-transcriptionnelle consiste en un nucléotide modifié que l'on trouve à l'extrémité 5' des ARN messagers (guanosine méthylée en position N7). La grande majorité des ARNm chez les eucaryotes portent cette coiffe et sont donc traduits *via* la voie cap-dépendante : en effet les ARNm sans coiffe 5' sont estimés à 3 % de la totalité des ARNm de la cellule [Johannes et al., 1999]. Cette coiffe a pour fonctions de : 1) protéger les ARNm des ribonucléases du cytoplasme 2) stabiliser la structure tridimensionnelle de l'ARNm 3) participer au signal d'export nucléaire une fois l'ARNm mature 4) permettre le recrutement des facteurs d'initiation de la traduction dans le cytoplasme et notamment du ribosome 40S. D'autres facteurs interviennent dans l'initiation de la traduction eIF3 (eucaryotic Initiation Factor 3), eIF2, et notamment eIF4F qui est un complexe composé de : eIF4E, eIF4A et eIF4G. eIF4E reconnaît spécifiquement la coiffe 5' et est ainsi indispensable à l'initiation de la traduction cap-dépendante : eIF4A est une ARN hélicase dont l'activité, dépendante de l'ATP, est nécessaire pour défaire les structures secondaires du brin d'ARN le rendant accessible au *scanning* par le ribosome [Rogers et al., 2002] ; eIF4G quant à lui est une protéine chaperon permettant de coordonner l'ensemble de ces acteurs ; il augmente l'activité hélicase et d'hydrolyse de l'ATP d'eIF4A, et lie la coiffe 5' (*via* eIF4E) et la sous-unité 40S (*via* eIF3). Le complexe d'initiation est alors formé lorsque eIF4E peut interagir avec eIF4G : la sous-unité 40S liée aux différents facteurs d'initiation est liée à la coiffe 5' et le *scanning* de la séquence de l'ARNm peut débuter pour trouver le codon d'initiation AUG, provoquant le départ des différents facteurs d'initiation et laissant place à la sous-unité 60S qui pourra alors venir se fixer à la sous unité 40S formant ainsi un ribosome 80S complet et fonctionnel. Cela marque le passage à l'étape suivante : l'élongation de la protéine à partir de la lecture de la séquence d'ARN [Merrick, 2004] (FIGURE 30). Pendant l'embryogenèse de la drosophile, l'homéoprotéine Bicoïd réprime de façon sélective l'initiation de la traduction de l'ARNm Caudal. Ce processus fait intervenir une fixation de Bicoïd, d'une part sur eIF4E (*via* une séquence YxxxxLφ) et, d'autre part, sur une région appelée *Bicoïd response element* située dans la séquence 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm Caudal, par l'homéodomaine. La fixation de Bicoïd sur eIF4E bloque l'interaction initiatrice de la traduction entre eIF4E et eIF4G, alors que l'interaction avec l'ARNm permet de cibler cette régulation sur l'ARNm Caudal [Niessing et al., 2002]. Cet exemple montre que l'homéodomaine peut reconnaître spécifiquement des régions de l'ARNm. Engrailed lie eIF4E mais il n'est pas encore démontré qu'elle puisse lier l'ARNm, le mécanisme d'action est probablement différent d'autant qu'Engrailed est un activateur de la traduction de certains ARNm [Alvarez-Fischer et al., 2011 ; Stettler et al., 2012].

FIGURE 30 : MÉCANISME D'INITIATION DE LA TRADUCTION SELON LA VOIE CAP-DÉPENDANTE



Représentation du modèle *closed-loop*, le complexe eIF4G interagit avec la coiffe 5' via eIF4E et la queue poly(A) via PABP, recrutant la sous-unité 40S ribosomale via eIF3. Par souci de simplicité d'autres facteurs ont volontairement été omis de ce schéma.

Adapté de López-Lastra *et al.*, 2005.

b. Engrailed dans le guidage axonal

Chez les vertébrés, les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC) se projettent de façon ordonnée dans le colliculus supérieur. Les axones dont les corps cellulaires sont situés dans la rétine nasale se projettent dans la partie postérieure du tectum [Braisted *et al.*, 1997 ; Ciossek *et al.*, 1998 ; Frisén *et al.*, 1998 ; McLaughlin et O'Leary, 2005], et ceux venant de la rétine temporale dans le tectum, ce qui indique que d'autres molécules de guidage sont impliquées. La traduction locale faisant intervenir Engrailed est un acteur important dans le guidage axonal des connections rétino-tectales chez la souris [Brunet *et al.*, 2005 ; Wizenmann *et al.*, 2009 ; Stettler *et al.*, 2012], plus précisément c'est une fraction extracellulaire d'Engrailed qui est impliquée dans ce processus. En effet, le blocage d'En1/2 à l'extérieur de la cellule perturbe la mise en place de ces connections nerveuses. Cet effet repose sur l'activité traductionnelle d'Engrailed : l'utilisation d'un mutant d'En2 n'ayant pas le site de liaison à eIF4E (En2 Δ SP, délétée des acides aminés 10 à 185) abolit l'effet d'Engrailed sur le guidage des cônes de croissance des neurones temporaux et nasaux, on obtient la même inhibition de l'effet avec la rapamycine qui inhibe la traduction des ARNm capés ; l'utilisation d'un inhibiteur de la transcription n'abolit pas l'effet d'Engrailed [Brunet *et al.*, 2005]. Dans les cônes de croissance traités avec Engrailed il y a une augmentation significative de la phosphorylation d'eIF4E et de 4E-BP1, deux protéines de la voie mTOR de régulation de la traduction [Brunet *et al.*, 2005]. Ces données indiquent que le mécanisme traductionnel par lequel Engrailed régule la carte rétino-tectale pourrait être dû à un mécanisme mettant en jeu la liaison entre Engrailed et eIF4E.

c. Engrailed dans la maladie de Parkinson

Engrailed-1 et Engrailed-2 sont exprimées dans les neurones dopaminergiques (i.e. de la substance noire) depuis les précurseurs embryonnaire jusqu'à l'âge adulte, leur expression est nécessaire à la survie de ces neurones à l'âge adulte [Alberi *et al.*, 2004]. Engrailed-1 est notamment plus fortement exprimée dans la substance noire. Chez les souris hétérozygotes *En1*^{+/-} il y a une dégénérescence et une mort neuronale progressive, atteignant 40 % pour des souris âgées de 48 semaines dans la substance noire [Sonnier *et al.*, 2007]. Ces souris présentent de nombreux déficits moteurs et non-moteurs qui rappellent le tableau clinique de la maladie de Parkinson (MP) [Le Pen *et al.*, 2008]. Cette maladie neurodégénérative se caractérise sommairement par une dysfonction des neurones dopaminergiques du SNC, particulièrement du système nigrostriatal ce qui aboutit à un déficit en dopamine.

Chez les souris *En1*^{+/-}, l'infusion cérébrale d'Engrailed-1 a permis d'empêcher la mort des neurones dopaminergiques [Sonnier *et al.*, 2007]. Des résultats similaires ont été obtenus sur un modèle d'intoxication au MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) de la MP, cette toxine cible le complexe I mitochondrial dont la fonction est altérée dans la MP [Alvarez-Fischer *et al.*, 2011]. En s'appuyant sur les données relatives au rôle d'Engrailed dans le guidage axonal, deux cibles traductionnelles d'Engrailed ont été identifiées : Ndufs1 et Ndufs3, sous-unités du complexe I mitochondrial dont la traduction est augmentée dans les neurones dopaminergiques traités avec Engrailed. L'utilisation de siRNA dirigés contre les ARNm de ces deux sous-unités abolit l'effet neuroprotecteur d'Engrailed [Alvarez-Fischer *et al.*, 2011].

En conclusion, les homéoprotéines, et en particulier Engrailed, ont une double fonction originale en tant que facteur de transcription et facteur de traduction.

4. Engrailed, une molécule de signalisation

A. Internalisation

L'homéodomaine de l'homéoprotéine Engrailed lui permet de passer la barrière de la membrane cytoplasmique et c'est ce même domaine qui porte le signal permettant sa sécrétion. Il s'étend de l'acide aminé 42 à 58 [Derossi *et al.*, 1994, 1996 ; Joliot et Prochiantz, 2004] et correspond à la troisième hélice de l'homéodomaine, appelé « pénétratine » [Chatelin *et al.*, 1996 ; Joliot *et al.*, 1998 ; Maizel *et al.*, 1999 ; Joliot et Prochiantz, 2004] (FIGURE 28). Cette propriété a été démontrée *in vivo* pour 4 homéoprotéines : Engrailed-1, Engrailed-2, Otx2 et Pax6 [Lesaffre *et al.*, 2007 ; Sugiyama *et al.*, 2008 ; Wizenmann *et al.*, 2009 ; Di Lullo *et al.*, 2011 ; Yoon *et al.*, 2012]. Les mécanismes qui régissent l'internalisation sont indépendants des mécanismes d'endocytose : l'observation sur cellule vivante de l'internalisation de la pénétratine marquée par un fluorophore montre un marquage diffus au sein du cytoplasme et du noyau, sans accumulation dans ce qui pourrait être des vésicules d'endocytose ; par ailleurs cette internalisation se fait aussi bien à 37 °C qu'à 4 °C [Joliot *et al.*, 1998]. Le mécanisme précis n'est pas encore connu mais il mettrait en jeu une étape d'interaction avec les charges négatives membranaires puis une étape de déstabilisation de la bicouche lipidique par le Tryptophane⁴⁸ du domaine pénétratine [Christiaens *et al.*,

2002 ; Lensink *et al.*, 2005 ; Brunet *et al.*, 2005 ; Jiao *et al.*, 2009]. Cet acide aminé en position 48, très conservé, est crucial à la fois pour l'internalisation de l'homéodomaine seul comme des homéoprotéines entières [Dupont *et al.*, 2007 ; Torero Ibad *et al.*, 2011 ; Spatazza, Di Lullo *et al.*, 2012]. Cette internalisation est régulée *in vivo* par l'existence de sites de liaison aux homéoprotéines à la surface des cellules [Beurdeley, Spatazza *et al.*, 2012], ce qui expliquerait qu'*in vivo* 5 % des HPs sont à la surface cellulaire et 95 % intracellulaires [Wizenmann *et al.*, 2009 ; Di Lullo *et al.*, 2011]. Un deuxième mécanisme supposé *in vivo* est qu'Engrailed puisse entrer dans les cellules en formant des « micelles inverses », un mécanisme indépendant du transport vésiculaire ainsi que de la présence d'un récepteur [Joliot *et al.*, 1997]. Cette propriété est partagée par de nombreuses homéoprotéines, y compris au sein du monde végétal [Lucas *et al.*, 1995 ; Crawford et Zambryski, 2001 ; Ruiz-Medrano *et al.*, 2004 ; Bolduc *et al.*, 2008].

B. Sécrétion

À l'inverse de l'internalisation, la séquence de sécrétion ne semble pas suffisante. En effet, la sécrétion est sensible à la température et la sécrétion n'est possible qu'à 37 °C. Par ailleurs dans le cas de l'homéoprotéine Engrailed-2, il a été montré qu'elle peut s'associer *in vivo* à des vésicules ayant les propriétés biophysiques, biochimiques et immunologiques des cavéoles, laissant penser à un mécanisme de transcytose comme décrit chez les plantes [Joliot *et al.*, 1997 ; Crawford et Zambryski, 2001]. Il semble que ce mécanisme soit régulé : la phosphorylation d'Engrailed-2 y participe *in vitro* et pourrait également y participer *in vivo* [Maizel *et al.*, 2002]. Néanmoins, la régulation de la sécrétion et ses implications *in vivo* restent particulièrement méconnues.

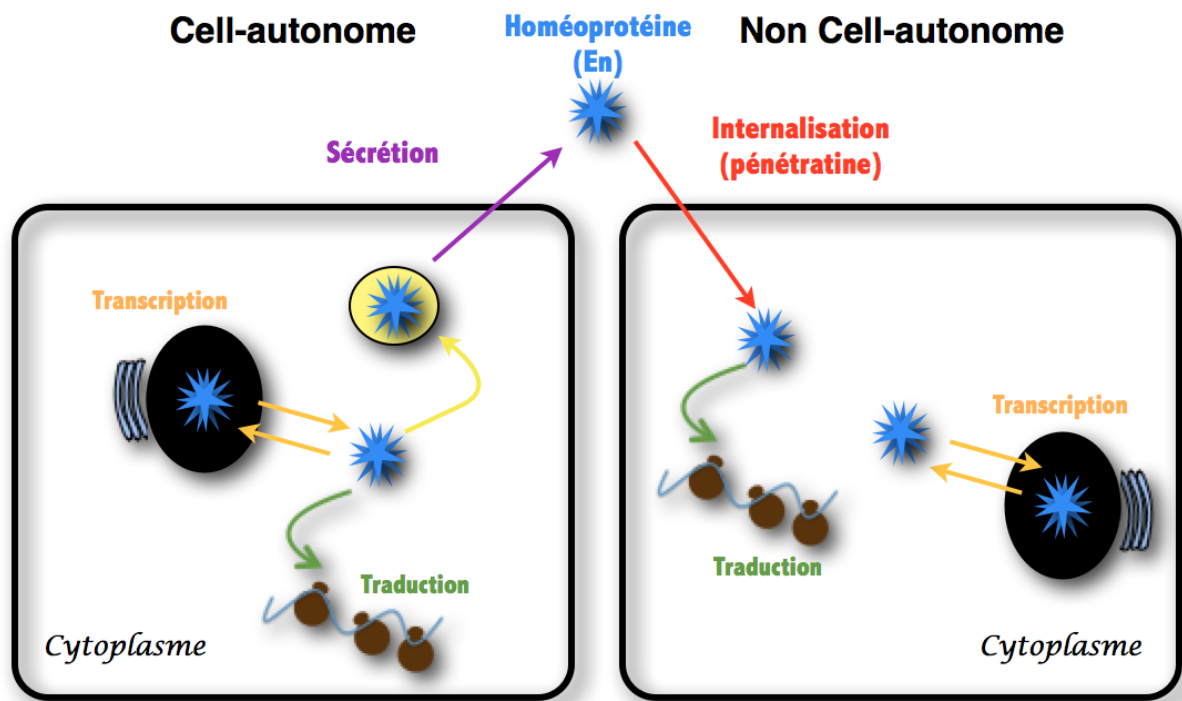
On peut ainsi différencier deux voies d'action des homéoprotéines : une voie où l'homéoprotéine agit sur la cellule qui l'a synthétisée, appelée « cell-autonome » ; et l'autre où l'homéoprotéine est sécrétée puis internalisée par une cellule à distance au sein de laquelle elle va agir, appelée « non cell-autonome ». Ces modalités fonctionnelles des homéoprotéines sont regroupés dans la **FIGURE 31**.

C. L'exemple d'Otx2

Otx2 est particulièrement intéressant puisque les cellules dans lesquelles la protéine s'accumule et sur lesquelles elle agit ne l'expriment pas (cellules GABAergiques cortex visuel), et qu'elle est exprimée par des cellules à distance (dans la rétine), ce qui est argument pour supposer sa sécrétion et son internalisation [Sugiyama *et al.*, 2008 ; Sugiyama *et al.*, 2009]. Otx2 est une homéoprotéine importante pour l'ouverture de la période critique de la plasticité du cortex visuel chez la souris durant laquelle les stimuli provenant des deux yeux participent au modelage du cortex visuel. Le transfert de cette homéoprotéine régule la plasticité du cortex visuel : probablement synthétisée par des cellules de la rétine [Sugiyama *et al.*, 2008], elle est internalisée par les neurones parvalbumine-positifs (PV). Un marquage par hybridation *in situ* montre la présence de l'ARNm d'Otx2 dans les neurones bipolaires de la rétine, alors que la protéine est détectée par immunohistochimie dans ces neurones et les cellules rétinienne ganglionnaires. De même dans le thalamus, les neurones GABA-ergiques expriment l'ARNm d'Otx2, alors que la protéine est présente aussi dans les cellules faisant relai entre ces interneurons et les cellules du cortex visuel. Enfin, dans le cortex visuel, l'ARNm d'Otx2 n'est pas

détecté, alors que la protéine s'accumule clairement dans les neurones PV (Parvalbumine) durant la période critique [Sugiyama *et al.*, 2008]. Ainsi une source possible de la protéine Otx2 serait la rétine. Cette homéoprotéine entraîne la maturation des neurones PV, ce qui marque l'ouverture la période critique [Sugiyama *et al.*, 2008]. L'utilisation d'anticorps anti-Otx2 dans le milieu extracellulaire du cortex visuel des souris perturbe l'ouverture de la période critique [Sugiyama *et al.*, 2008]. Des travaux ultérieurs ont mis en évidence le rôle de la matrice extracellulaire dans ce phénomène : les neurones PV sont spécifiquement entourés d'un réseau de protéoglycanes chondroïtine sulfate (glycosaminoglycanes, GAG) et d'acide hyaluronique appelé *peri-neuronal nets* (PNNs) [Celio *et al.*, 1993] qui permettent de capter Otx2. L'homéoprotéine contient une séquence de 15 acides aminés (domaine RK) qui permet sa liaison aux GAG [Beurdeley, Spatzza *et al.*, 2012]. Ce lien est spécifique, puisque l'infusion d'une autre homéoprotéine, En2, n'entraîne pas d'enrichissement de la protéine dans les neurones PV [Sugiyama *et al.*, 2009], ce qui suggère que les homéoprotéines puissent être reconnues par des « épitopes » différents au sein de la matrice extracellulaire de GAGs [Holt et Dickson, 2005]. L'expression de ces épitopes pourrait même être régulée par l'homéoprotéine elle-même : des études de perte de fonction et gain de fonction d'Otx2 ont montré qu'elle induit la formation des PNN, en augmentant le nombre de neurones PV entourés de PNN [Sugiyama *et al.*, 2008].

FIGURE 31 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES VOIES « NON-CELL-AUTONOMOUS » ET « CELL-AUTONOMOUS »



Les rôles intracellulaires de facteur de transcription ou régulateur traductionnel apparaissent, ainsi que le rôle intercellulaire, avec la sécrétion et l'internalisation. On remarque que les rôles transcriptionnel et/ou traductionnel ne sont pas exclusifs et ne dépendent pas du type de voie empruntée cell-autonome ou non cell-autonome.

5. Rôle des homéoprotéines dans la morphogenèse et plasticité neuronales

L'expression des homéogènes chez les Vertébrés ne se limite pas au développement embryonnaire et perdure pour un certain nombre d'entre eux à l'âge adulte dans le SNC. Leur rôle précis reste encore peu connu, même si des études récentes ont permis de mieux les appréhender [Brunet *et al.*, 2005 ; Alvarez-Fischer *et al.*, 2011 ; Beurdeley, Spatazza *et al.*, 2012 ; Stettler *et al.*, 2012].

Dans les phases tardives du développement embryonnaire, les homéogènes ne sont plus exprimés que dans certaines populations de cellules, précurseurs neuronaux, cellules gliales ou neurones différenciés. C'est lors de cette phase où leur rôle sur la morphogenèse et la plasticité neuronales est plus évident. Cette partie regroupe les exemples où les homéoprotéines ont un rôle dans le développement synaptique.

Chez le nématode *C. elegans* une mutation de l'homéogène *unc-4* se traduit par une modification des projections synaptiques [White *et al.*, 1992 ; Miller et Niemeyer, 1995].

Chez *D. melanogaster*, les travaux de l'équipe de F. Maschat ont montré qu'Engrailed est particulièrement impliquée dans la régulation des molécules de guidage axonal. Chez les embryons *En1^{-/-}* on observe l'absence des commissures postérieures et des défauts de guidage axonal sont observés lorsque l'expression d'Engrailed est perturbée au cours des stades embryonnaires précédant la spécification neuronale. Les gènes *enabled*, *trio* et *frazzled*, qui sont des cibles possibles directes d'Engrailed (leurs gènes possèdent des séquences potentielles de fixation à Engrailed) interagissent avec Engrailed pour former les commissures postérieures au cours du développement de la corde ventrale [Joly *et al.*, 2006].

Ensuite, chez le cafard *P. Americana*, un petit nombre de neurones sensoriels forment des synapses très spécifiques avec 14 interneurones géants bien identifiés [Blagburn, 1989 ; Thompson *et al.*, 1992]. Engrailed n'est exprimée que dans les neurones sensoriels médiaux, agissant ainsi comme un indicateur de position vis-à-vis des autres neurones. Elle contrôle la topographie des projections axonales permettant de guider le choix des cellules sensorielles faisant synapse : l'abolition de son expression par des ARN interférents modifie profondément la carte des projections synaptiques de ces neurones. [Marie *et al.*, 1999]

Les travaux de Bloch-Gallego *et al.*, ont montré que dans le cas de motoneurones issus d'embryons de poulet, *in vitro*, le traitement avec la partie contenant l'homéodomaine d'Antennapedia augmentait de deux fois la croissance neuritique ainsi que l'arborisation et plus particulièrement l'élongation de l'axone et le nombre d'embranchements axonaux. Cet effet est dépendant de la capacité à lier l'ADN pour ce peptide, puisque les neurones traités avec un mutant capable d'être internalisé mais pas d'atteindre le noyau ont un développement comparable à celui des neurones contrôle [Bloch-Gallego *et al.*, 1993]. L'homéodomaine est donc capable de réguler la morphologie des neurones en entrant en compétition avec les homéoprotéines endogènes de la cellule [Bloch-Gallego *et al.*, 1993 ; Joliot *et al.*, 1993 ; Le Roux *et al.*, 1993, 1995].

Dans le cortex visuel de souris, l'accumulation d'Otx2 dans les neurones GABA-ergiques parvalbumine est nécessaire à la maturation de ces neurones et marque la fermeture de la période critique. Beurdeley, Spatazza *et al.*, identifient le motif permettant la liaison d'Otx2 aux *perineuronal nets* entourant les neurones PV. L'infusion d'un peptide contenant ce motif, en compétition avec la protéine Otx2 endogène pour la liaison aux glycosaminoglycanes des PNNs, permet la réouverture de la période critique et la restauration la vision chez des animaux amblyopiques [Beurdeley, Spatazza *et al.*, 2012].

Une réduction du nombre d'épines dendritiques des neurones corticaux (couches 2 et 3) a été observée dans le cerveau de souris dont le gène homéotique *cux1* ou *cux2* a été inactivé [Cubelos *et al.*, 2010]. Ces résultats sont néanmoins discutés : Li *et al.*, montrent que dans les neurones corticaux (couches 2 et 4) la surexpression de *cux1* diminue la complexité dendritique [Li *et al.*, 2010]. Dans les deux cas, *cux1* et *cux2* sont des acteurs importants de la plasticité dendritiques.

Ainsi, les homéoprotéines, dont Engrailed, agissent durant le développement embryonnaire sur deux aspects essentiels du neurone : sa morphologie et la synaptogénèse. Dans le cas d'Engrailed, l'effet sur le guidage axonal a bien été caractérisé et dépend de la régulation de ses gènes cibles. Ces fonctionnalités permettent d'envisager un rôle pour ces homéoprotéines dans la plasticité au sens large du système nerveux chez l'adulte, et de manière assez intéressante dans la compréhension, voire la thérapeutique de certaines maladies du SNC, comme l'autisme.

6. Engrailed, gène de susceptibilité à l'autisme

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des maladies neurodéveloppementales comme décrit ci-dessus. Des études étiologiques ont montré qu'il s'agit d'une maladie multigénique, les gènes de susceptibilité décrits sont nombreux [Folstein et Rosen-Sheidley 2001]. Des études sur l'ensemble du génome de patients ont permis de révéler l'importance du chromosome 7 dans l'autisme, le gène *engrailed-2* est situé au locus 7Q36.3 chez l'homme. Cette région est associée aux TSA [Alarcon *et al.*, 2002 ; Auranen *et al.*, 2002], et à certains troubles du langage [Folstein et Mankoski, 2000].

Plusieurs études ont montré une association entre l'haplotype A-C de deux marqueurs de polymorphisme (SNP rs1861972 et rs1867973) situés dans l'unique intron de EN2. Trois études indiquent que l'association de cet haplotype avec les TSA est très significative : deux études américaines regroupant 518 familles ($p=3,5.10^{-7}$) [Benayed *et al.*, 2005 ; Gharani *et al.*, 2004], et une étude indienne regroupant 128 familles ($p=0,06$) [Sen *et al.*, 2010]. D'autres études rapportent des résultats similaires [Brune *et al.*, 2007 ; Yang *et al.*, 2008 ; Yang *et al.*, 2010]. Une équipe a rapporté que d'autres polymorphismes de type SNP du reste de la séquence d'*engrailed-2* sont associés au TSA (FIGURE 32) [Wang *et al.*, 2008]. Dans ces deux études, réalisées sur des familles chinoises Han, les résultats contrastent avec ceux de Benayed et Gharani : l'haplotype A-C semble être protecteur vis-à-vis de l'autisme, et un autre polymorphisme SNP (G-A-C : rs6460013-rs1861972-rs1861973) est moins fréquent que chez les hommes touchés que chez les femmes (38,6 % contre 52,5 %) et pourrait donc être un polymorphisme modulateur de la vulnérabilité à la maladie [Yang *et al.*, 2010].

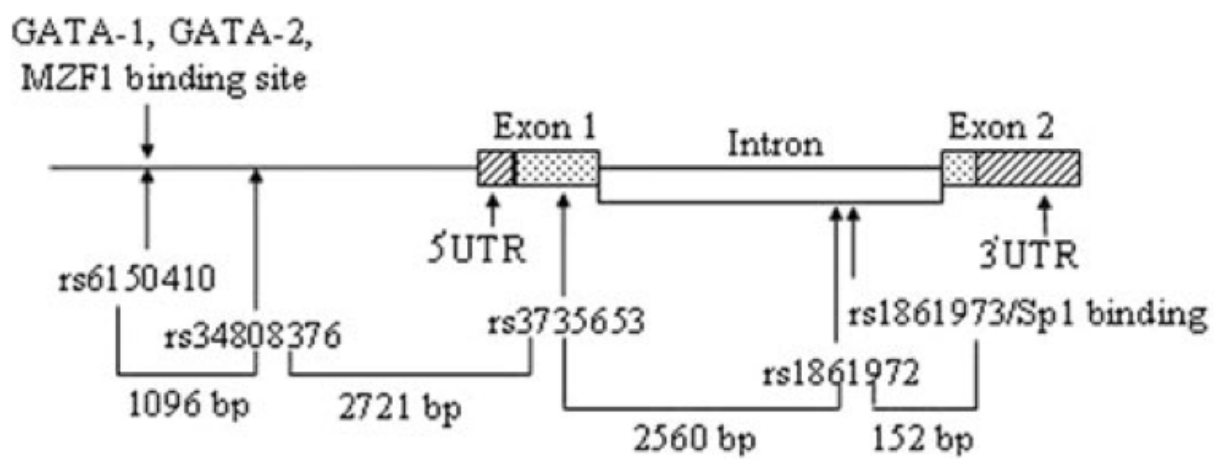
Dans les cellules en cultures, l'haplotype A-C est associé à une augmentation de l'activité du promoteur d'*engrailed-2*, suggérant que ce polymorphisme a des effets sur l'expression du gène. Si l'association génétique entre *engrailed-2* et les TSA semble très significative, le risque associé à la présence de l'haplotype A-C est faible (x 1,4) [Choi *et al.*, 2011]. Mais, étant donné la fréquence de l'allèle dans la population, *engrailed-2* pourrait être associé à un grand nombre de cas. L'étude du niveau d'expression d'*engrailed-2* sur des cerveaux de patients atteints d'ASD montre qu'il existe une augmentation significative de l'ARNm d'En2 chez ces patients comparés à des individus sains ($p < 0,01$) [Choi *et al.*, 2010]. Dans ce sens, James *et al.*, montrent qu'une hyperméthylation du promoteur d'Engrailed-2 dans les cerveaux de patients autistes est associée à une augmentation de l'expression du gène [James *et al.*, 2013].

L'inactivation du gène *engrailed-2* chez la souris provoque des défauts de développement du cervelet proches de ceux qui sont observés chez les autistes : hypoplasie cérébelleuse et diminution de la densité des cellules de Purkinje [Bauman et Kemper, 2005 ; Millen *et al.*, 1994]. De plus, une diminution des interactions sociales a été observée chez ces souris qui rappellent certains phénotypes comportementaux des patients autistes [Cheh *et al.*, 2006]. Chez ces souris il y existe une hypersérotoninémie qui est un marqueur biologique de la maladie [Yuwiler *et al.*, 1992 ; László *et al.*, 1994 ; Reichelt *et al.*, 1994 ; Singh *et al.*, 1997]. D'un point de vue fonctionnel, l'haplotype A-C est nécessaire à la fixation de deux régulateurs transcriptionnels d'Engrailed : Cux1 (Cut-like homeobox 1) et NFIB (nuclear factor I/B), qui sont nécessaires à l'activation transcriptionnelle d'Engrailed, dans des cultures primaires d'hippocampe [Choi *et al.*, 2012].

En2 régule la connectivité du cervelet [Sillitoe *et al.*, 2008 ; Sillitoe *et al.*, 2010 ; Cheng *et al.*, 2010] et participe au guidage axonal des neurones de la rétine [Brunet *et al.*, 2005], elle participe aussi au développement des systèmes sérotoninergique et norépinéphrinique [Simon *et al.*, 2005], ainsi que la balance inhibition/excitation (E/I) dans le SNC [Tripathi *et al.*, 2009] ; qui sont autant d'aspects altérés dans l'autisme.

L'ensemble de ces données suggèrent que le gène *engrailed-2* est un gène de susceptibilité à l'autisme, dont la régulation positive de l'expression est corrélée à un risque augmenté d'autisme. Enfin, Kuermlele *et al.*, montrent que les souris En1^{+/-} présentent des défauts anatomiques (positionnement anormal de l'amygdale) et histologiques (foliation anormale du cervelet, diminution du nombre de cellules de Purkinje) qui pourraient être représentatifs d'une partie des dysfonctions des TSA [Kuermlele *et al.*, 1997].

FIGURE 32 : POSITIONS DES 5 SNPs DU GÈNE EN2 ET DES SITES SUPPOSÉS DE LIAISON DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION



Adapté de Sen *et al.*, 2010.

PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

NB : Les procédures expérimentales décrites dans l'article (p. 101) et reprises ici sont plus détaillées.

1. Culture cellulaire

A. La préparation des cellules d'hippocampe

Les concentrations indiquées sont les concentrations finales.

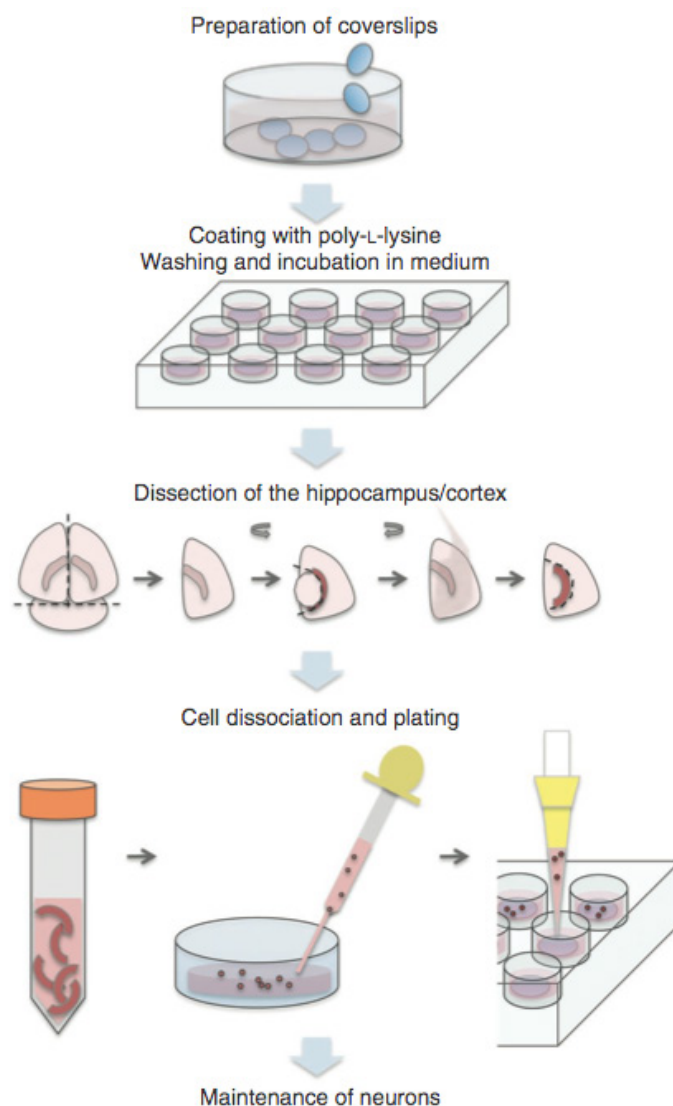
Les neurones d'hippocampes de souris Swiss (JanvierLabs) sont obtenus en des embryons à E16, selon le protocole de Kaech et Banker [Kaech et Banker, 2006 ; revu dans Beaudoin III *et al.*, 2012].

Après décapitation, le cerveau est extrait dans du milieu Neurobasal (NB, Gibco ©) préalablement refroidi à 4 °C puis divisé en deux parties afin d'ouvrir les hémisphères et d'en retirer soigneusement les méninges. Les hippocampes récupérés sont mis dans 20mL de NB et maintenus sur de la glace à 4 °C durant le reste de la dissection. Les hippocampes sont ensuite lavés dans ce même milieu : le surnageant contenant les débris cellulaires est éliminé par centrifugation à 500 rpm pendant 30 secondes, suivi de deux lavages au HBSS avec la même procédure (FIGURE A).

Ils sont ensuite incubés dans 1 mL (< 6 embryons disséqués) ou 2mL (> 6 embryons disséqués) de milieu HTD (HBSS Trypsin Dnase- TABLEAU A3) tamponné par de l'HEPES contenant de la trypsine et de DNase pendant 12 minutes à 37 °C au bain-marie, l'activité de la trypsine est ensuite bloquée avec 150 µL de SVF (Sérum de Veau Foetal) ou de milieu B27 (Invitrogen ©). Les hippocampes sont alors triturés et les cellules séparées les unes des autres grâce à une pipette Pasteur rodée sur une flamme permettant d'obtenir une ouverture plus petite ainsi que d'en polir l'extrémité et d'éviter d'abîmer les cellules. Cette étape de séparation est particulièrement critique pour la qualité de la culture et notamment si des études morphologiques sont prévues. Les cellules sont alors comptées etensemencées sur des lamelles préalablement recouvertes de poly-D-Lysine, dans 500 µL de milieu NB27 (TABLEAU A1), et placées à 37 °C et 5 % CO₂. Le milieu peut être remplacé par du milieu conditionné par les cellules gliales 2h après l'ensemencement.

En fonction des expériences prévues, les densités de cellule varient entre 2 500 à 35 000/cm². Les expériences d'analyse de morphologie nécessitent une distance relativement importante entre les neurones pour pouvoir reconstruire leur arbre dendritique, on utilise donc des densités entre 2 500 et 10 000 cellule/cm².

FIGURE A : REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DES ÉTAPES DE LA CULTURE DE CELLULES PRIMAIRES D'HIPPOCAMPE



D'après Beaudoin III *et al.*, 2012.

B. Préparation du milieu conditionné

Ce protocole a été mis au point en partie par Michel Boris Emerit, Michèle Darmon (UMR288) et Nathanaël Larochette (UMR8192).

Les neurones sont cultivés dans du milieu dit « conditionné » par des cellules gliales. Les cellules gliales sont préparées à partir de cortex de rats nouveau-nés (Sprague- Dawley) âgés de 4 à 5 jours et cultivées dans du DMEM complet (Dulbecco's Modified Eagle Medium- TABLEAU A2). Lorsque les cellules arrivent à sub-confluence elles sont diluées au 1/2 dans du milieu DMEM complet frais pré-chauffé à 37 °C, elles sont alors à passage 1. Une fois arrivées de nouveau à sub-confluence le milieu de culture est remplacé par du milieu de culture des neurones (NB27), pendant 24h à 48h selon la

confluence. Les cellules gliales peuvent être utilisées de cette manière pour conditionner le milieu de culture des neurones à passage 1, 2 ou 3, mais pas au-delà, car les cellules gliales se raréfient alors que les fibroblastes deviennent plus nombreux.

Ce milieu, conditionné par les facteurs de croissance sécrétés par les cellules gliales est filtré à 0.2 μm et peut être conservé jusqu'à 1 mois à -20 °C, ou congelé directement dans l'azote liquide et mis à -80 °C où il reste utilisable 3 mois. Il permet de maintenir les neurones sans avoir à changer le milieu, jusqu'à DIV 27. Cela est particulièrement intéressant puisque les neurones sécrètent également des facteurs favorisant leur croissance et la conservation du milieu permet celle de ces facteurs.

C. Préparation des lamelles recouvertes de poly-D-lysine

Pour les expériences d'imagerie des lamelles rondes en verre sont utilisées (W. Knittel Glass, Germany). Elles sont placées pendant 30 minutes dans un bain d'eau à 60 °C auquel est ajouté le réactif SigmaClean® à une concentration finale de 2 % v/v, le récipient est régulièrement agité pour un lavage efficace. Elles sont ensuite rincées très soigneusement à l'eau, puis par deux lavages à l'éthanol pur, et conservées dans de l'éthanol 100 %. Elles peuvent être gardées ainsi aussi longtemps que nécessaire. Avant de les placer dans les puits des plaques de culture les lamelles sont flambées, ce qui permet de déposer un fin film de carbone rendant la lamelle très lisse et améliorant l'adhésion des neurones sur la poly-D-lysine.

Les lamelles sont ensuite lavées 2 fois au PBS stérile puis une solution de poly-D-lysine (Sigma) diluée à 0,1 g/L dans du PBS y est ajoutée. Les plaques sont placées au minimum 2h à l'incubateur à 37 °C permettant la polymérisation de la poly-D-lysine. Les puits sont enfin lavés 2 fois au PBS avant d'y ajouter les cellules.

D. La transfection

Les neurones sont transfectés après 10 à 12 jours en culture en utilisant la Lipofectamine® 2000 (Invitrogen). Le milieu de culture des cellules est retiré sauf 100 μL auquel sont ajoutés 100 μL à 2,5 % de Lipofectamine® et 2,5 μg d'ADN plasmidique. Les cellules sont alors placées pendant 3h à 37 °C et 5 % de CO₂. Enfin, le mélange est remplacé par le milieu conditionné préalablement gardé, auquel on ajoute suffisamment de milieu conditionné frais, pour maintenir un volume de 1000 μL par puits.

**TABLEAU A1 : MILIEU NB27 D'ENSEMENCEMENT DES NEURONES
D'HIPPOCAMPE MURIN**

MILIEU NB27	CONCENTRATION STOCK	CONCENTRATION FINALE
Neurobasal (© Gibco)	-	-
GlutaMAX™ 100X (© Gibco)	100X	1X
Pénicilline/Streptomycine (© Gibco)	100 %	0,1 %
Supplément B27 (© Gibco)	100 %	2 %

TABLEAU A2 : MILIEU DE CULTURE DES GLIALES D'HIPPOCAMPE MURINS

MILIEU DE CULTURE DES GLIALES	CONCENTRATION STOCK	CONCENTRATION FINALE
DMEM 4,5 g/L glucose et GlutaMAX (© Gibco)	-	-
Pénicilline/Streptomycine (© Gibco)	100 %	1 %
Sérum de veau foetal	100 %	10 %

TABLEAU A3 : MILIEU HTD DE TRYPSINISATION DES NEURONES D'HIPPOCAMPE

MILIEU HTD (HEPES /TRYPSINE/DNase)	CONCENTRATION STOCK	CONCENTRATION FINALE
HEPES	1 M	50 mM
Trypsine	10 mg/mL	250 µg/mL
DNase	10 mg/mL	250 µg/mL

2. Préparation de cellules d'hippocampe de souris TG2576

Les souris TG2576 [Hsiao *et al.*, 1996] sont un modèle de la maladie d'Alzheimer qui expriment le gène APP humain portant une double mutation (Lys⁶⁷⁰ à Asn ; Met⁶⁷¹ à Leu ; appelé APP_{Swe}). Cette mutation est responsable dans une grande famille Suédoise de la prévalence élevée d'une forme précoce de la maladie d'Alzheimer [Mullan *et al.*, 1992]. Les cultures primaires de neurones d'hippocampes d'embryons TG2576 de ces souris produisent des quantités anormalement élevée d'AβO₁₋₄₂ qui s'accumule au cours du temps, et présentent une diminution de protéines synaptiques (PSD-95, Glur1, spinophiline, synapsine I, drébrine) [Almeida *et al.*, 2005].

A. Génération des souris TG2576

Les souris sont traitées en accord avec les recommandations pour l'élevage et l'utilisation des animaux de laboratoire (US National Institutes of Health) et la directive Européenne numéro 86/609 (CEE, Conseil de la protection des animaux à des fins de recherche expérimentale et autres usages scientifiques).

Les souris TG2576 (Taconic) mâles sont accouplées avec des souris femelles B6SJL (JanvierLabs). Les embryons à E16 sont utilisés pour la culture primaire.

B. Culture cellulaire

Les neurones sont préparés de la même manière que décrit plus haut (PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES 1.A à C) en prenant soin de séparer chaque paire d'hippocampes issue du même embryon les uns des autres. Les queues sont prélevées et gardées à -20 °C pour un génotypage ultérieur.

C. Génotypage des souris TG2576

Les embryons prélevés des souris gestantes B6SJL WT accouplées avec les souris TG2576 sont génotypés en utilisant les instructions du kit « Thermo Scientific™ Phire™ Animal Tissue Direct PCR Kit » (Thermo Scientific) à partir d'échantillon de tissu de la queue de chaque embryon. Le gène APP_{Swe} est placé dans un vecteur de prion (Prp) de hamster [Scott *et al.*, 1992] l'ORF (Open Reading Frame) est remplacée par celle d'APP. Les primers utilisés sont :

1501 (PrP) : AAGCGGCCAAAGCCTGGAGGGTG

1502 (PrP) : GTGGATAACCCCTCCCCCAGCCTAGACCA

APP_{Swe} : GTTGAGCCTGTTGATGCCCCG

La PCR amplifie un fragment de 760pb qui correspond à un fragment du prion endogène murin et sert de contrôle interne, et un fragment de 470pb du transgène APP_{Swe}, ce qui permet d'identifier après migration des produits de PCR (gel d'agarose 1 %) les embryons WT des embryons TG.

3. Immunomarquages et Imagerie

Les étapes qui suivent sont réalisées à température ambiante et dans la mesure du possible à l'abri de la lumière. Les cellules sont fixées avec du paraformaldéhyde (PFA) à 4 % dans du PBS pendant 15 minutes, puis lavées au PBS, les groupements aldéhyde du PFA sont neutralisés avec du NH₄Cl 50 mM pendant 10 minutes. Après un second lavage au PBS, les cellules sont perméabilisées au Triton X-100 à 0,1 % dans du PBS pendant 3 minutes, ce milieu est remplacé par du PBS-SVF 1 % qui permet de diminuer la fixation non spécifique des anticorps, pendant 30 minutes. Les cellules sont ensuite incubées sur la nuit avec l'anticorps primaire dilué dans du PBS-SVF 1 % dans une chambre humide (TABLEAU B pour les dilutions).

Pour deux anticorps : 86.8 anti-Engrailed et anti-PSD-95, une fixation au méthanol est nécessaire. Les cellules sont lavées au PBS préalablement refroidi à 4 °C puis fixées avec du méthanol 100 % préalablement refroidi à -20 °C pendant 10 minutes. Après un lavage au PBS les cellules sont perméabilisées par du Triton X-100 à 0,5 % pour l'anti-86.8 et 0,01 % pour l'anti-PSD-95. Le blocage des sites non spécifiques se fait avec une solution PBS-SVF à 1 % pour l'anti-86.8 ou 5 % pour l'anti-PSD-95. Enfin, les anticorps primaires sont dilués dans les solutions de blocking respectives et les cellules incubées sur la nuit dans une chambre humide. Les étapes suivantes sont identiques, que la fixation se fasse avec du PAF ou du méthanol : les cellules sont lavées au PBS et incubées pendant 45 minutes avec l'anticorps secondaire dilué dans une solution PBS-SVF 0,5 % ou 1 % s'il s'agit d'un marquage PSD-95. On remarque que les anticorps donnant un marquage correct avec une fixation PAF donnent également de bons résultats suite à une fixation au méthanol permettant les co-marquages sans difficultés. Enfin, les cellules sont lavées au PBS et montées sur une lame de verre à l'aide du Fluoromount® qui aide à préserver les cellules et la fluorescence.

TABLEAU B : ANTICORPS ET DILUTIONS UTILISES

ANTICORPS PRIMAIRE	ESPÈCE	DILUTION	FABRIQUANT
86.8 (anti-Engrailed)	Lapin	1/200	Alain Prochiantz Lab
PSD-95	Souris	1/500	Thermo Fisher
Vglut1	Lapin	1/300	Salah El Mestikawy Lab
MAP2B	Souris	1/3000	Millipore
MAP2	Lapin	1/3000	Clinisciences
GAD67	Souris	1/1000	Synaptic Systems
sous-unité S6 ribosomale	Souris	1/50	Cell Signaling
Phospho-S6 ribosomale	Lapin	1/700	Cell Signaling
Tau	Souris	1/500	Sigma
Phospho-Tau (Ser202 Ser 205)	Souris	1/50	Thermo Scientific
6E10	Souris	1/1000	Covance
ANTICORPS SECONDAIRE	ESPÈCE	DILUTION	FABRIQUANT
Alexa Fluor 488 anti-mouse	Chèvre	1/1000	Molecular Probes
Alexa Fluor 488 anti-lapin	Chèvre	1/1000	Molecular Probes
Alexa Fluor 555 anti-souris	Chèvre	1/1000	Molecular Probes
Alexa Fluor 555 anti-lapin	Chèvre	1/1000	Molecular Probes

4. Western blot

Lysats cellulaires : Les cellules sont lysées dans du tampon de lyse (1 M Tris, 5 M NaCl, 0.5 M EDTA, pH 7,5) auquel sont ajoutés des inhibiteurs de protéases (Halt™ Protease Inhibitor Cocktail 100X) à 1X de concentration finale, des inhibiteurs de phosphatase (1 M NaF, 0.2 M methavanadate) et deux détergents (NP40 10% et SDS 0.1%). Le dosage des protéines est effectué à l'aide d'un test colorimétrique : kit BCA Protein™ Assay (Pierce Thermo Scientific®).

Séparation des protéines sur gel d'acrylamide (SDS-PAGE) : Les échantillons sont repris dans une solution de Laemli avec du β -mercaptoéthanol pendant 5 minutes à 100°C. Les protéines sont séparées sur des gels d'acrylamide de 12%. Un marqueur de poids moléculaire (Prestained protein Ladder, Fermentas) est également déposé. L'électrophorèse est effectuée à 100 V pendant 2H dans un tampon de migration (Tris 30 mM, Glycine 192 mM, pH8.3, SDS 0.1%).

Western Blot et révélation : Les différentes protéines sont ainsi séparées sur le gel d'acrylamide et sont ensuite transférées sur une membrane de nitrocellulose (Whatman Protran®). Le transfert semi-sec des protéines est effectué pendant 45 minutes à 150mA dans un tampon de transfert (Tris 30 mM, Glycine 192 mM, pH8.3, méthanol 20%). La membrane est ensuite incubée avec une solution PBS-BSA permettant de bloquer les sites de fixation non spécifiques : TBS-Tween 0,1% (0.5M Tris

avec l'objectif 40x (NA : 1.3) ou 100x (NA : 1.4). L'acquisition des images a été fait en utilisant le logiciel MetaVue™ Imaging Research Software. Les cellules imagées ont un marquage uniforme de la GFP (non fragmenté) et les noyaux marqués de façon régulière par le marqueur Hoechst 3332, ce qui indique qu'ils sont vivants et non apoptotiques.

Le marquage obtenu est diffus dans le soma et punctiforme dans les prolongements neuritiques (FIGURE II.2.D). La méthode utilisée pour la quantifier la néosynthèse des protéines consiste d'abord à estimer la surface cellulaire (nombre des pixels dont la fluorescence est supérieure au bruit hors de la cellule) puis à mesurer la fluorescence des régions cellulaires ayant incorporée la puromycine (régions où l'intensité du signal dépasse le bruit mesuré dans la cellule) en utilisant le logiciel Image J. Cela permet d'évaluer et de comparer la quantité de protéines néo-synthétisées entre différentes conditions expérimentales. On calcule ensuite une distribution cumulative normalisée à la surface cellulaire en fonction de l'intensité intégrée de chaque région. La fluorescence totale des objets ainsi identifiés, normalisée par rapport au nombre de pixels total est également calculée (somme des intensités intégrées par image). Ce qui permet d'évaluer le nombre d'objets marqués par l'anti-puromycine, correspondant probablement à différentes protéines ou groupes de protéines traduites à proximité.

6. Préparation des oligomères d'A β

Les oligomères d'A β_{1-42} (Anaspec, produit # 79066), sont préparés dans le but d'obtenir le maximum de

TABLEAU C : ANTICORPS UTILISÉS (SUNSET)

ANTICORPS PRIMAIRE	ESPÈCE	DILUTION	FABRIQUANT
12D10	Souris	1/700	Philippe Pierre
ANTICORPS SECONDAIRE	ESPÈCE	DILUTION	FABRIQUANT
Alexa Fluor 488	Chèvre	1/2000	Molecular Probes
Alexa Fluor 555	Chèvre	1/3000	Invitrogen
Fluorescéine	Âne	1/700	Clinisciences
Cy3	Souris	1/3000	Jackson Immunoresearch

dimères et de trimères qui sont les plus toxiques pour les neurones et la fonction synaptique [Townsend *et al.*, 2006 ; Shankar *et al.*, 2008]. Les oligomères synthétiques d'A β_{1-42} sont préparés selon le protocole décrit par Klein *et al.*, 2002 avec quelques modifications.

A. Préparation des films d'AβO

Le solvant utilisé pour reprendre 1mg d'Aβ₁₋₄₂, le HFIP (hexafluoroisopropanol) est refroidi 30 minutes sur de la glace, 221,5 µL du solvant sont ajouté à la poudre d'Aβ₁₋₄₂. Agiter en inversant le tube pour bien solubiliser la totalité du produit. Incuber 1h à température ambiante en agitant le flacon de temps à autres. Lorsque la solution est limpide, incuber 10 minutes sur la glace. Sous la hotte à flux laminaire, aliquoter la solution à 5µL par tube stérile de 0.5mL (ne pas utiliser de tubes siliconés). Laisser les tubes ouverts sous la hotte en marche sur la nuit de manière à évaporer le HFIP. Les tubes sont ensuite centrifugés sous vide (Speed Vac, Eppendorf) pendant 10 minutes pour éliminer toute trace du HFIP qui est toxique pour les neurones. En s'évaporant le HFIP laisse un film d'Aβ₁₋₄₂ sur les parois du tube. Les tubes ainsi préparés sont soigneusement fermés avec du parafilm pour éviter tout contact avec de l'eau qui initierait l'oligomérisation et la transformation, à terme, en fibrilles, et stockés dans du dessicant à -80 °C. Ils peuvent être gardés pendant 4 à 6 mois, au-delà la qualité du peptide se dégrade significativement.

B. Préparation d'oligomères d'AβO₁₋₄₂

Sous la hotte à flux laminaire, dans des conditions stériles.

Pour solubiliser les films d'Aβ₁₋₄₂ on utilise le DMSO : 1 à 2 µL de DMSO anhydre par tube. La goutte de DMSO est utilisée pour reprendre soigneusement le film d'Aβ₁₋₄₂ qui se trouve sur les parois du tube. Cette étape est délicate car le film n'est pas visible à l'oeil, il s'agit donc de « nettoyer » les parois du tube avec le DMSO. Le peptide Aβ₁₋₄₂ est particulièrement sensible à l'eau et à la température, l'équilibre tend vers l'oligomérisation et la formation d'oligomères de plus en plus volumineux puis de fibrilles au contact de l'eau ou à température ambiante, il faut donc garder les tubes à 4 °C en attendant de solubiliser le peptide avec du DMSO. Pour cette même raison, le DMSO étant très hygroscopique, il est nécessaire d'utiliser un flacon hermétique. Ensuite, on ajoute du PBS stérile refroidi à 4 °C pour un volume final de 50µL, en homogénéisant la solution à la pipette. Les tubes sont placés à 4 °C sur la nuit. Le PBS crée un environnement adéquat pour l'oligomérisation des monomères d'Aβ₁₋₄₂ et favorise la formation d'oligomères de bas poids moléculaire. Les tubes sont centrifugés à 4 °C à 13 000 g pendant 10 minutes pour éliminer les oligomères de haut poids moléculaire et les éventuelles fibrilles formées. Le surnageant est ensuite récupéré pour être dosé.

C. Dosage des oligomères d'AβO₁₋₄₂

La solution obtenue est dosé à l'aide du kit Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Pierce Biotechnology, Inc.) en utilisant le protocole *Low range concentration*. Les concentrations habituelles se situent entre 50 et 100 µM. La qualité des oligomères obtenus peut être évaluée à l'aide d'un Western Blot en utilisant un gel adéquat pour les peptides (Tris-Tricine).

D. Séparation des A β O sur gel de Tris-Tricine et Western blot

Les oligomères d'A β O sont séparés sur un gel de Tris-Tricine qui permet de visualiser les petits peptides ; Le gel est constitué : d'un gel de séparation à 16,5 % d'acrylamide et 6 % de bis-acrylamide, d'un gel d'espacement à 10 % d'acrylamide et 3 % de bis-acrylamide, d'un gel de concentration (*stacking*) à 4 % d'acrylamide et 3 % de bis acrylamide. Les oligomères sont dilués dans du tampon de solubilisation (12 % glycérol ; 50 mM de tampon Tris pH6,8 ; 2 % β -mercaptoéthanol ; 4 % de SDS), la migration est faite sur la nuit (12h) à 30 mV. Les oligomères ainsi séparés sont transférés sur une membrane de nitrocellulose contenant des pores de 0,1 μ m qui retiennent des peptides de moins de 7kDa (Whatman® Protran®, Sigma) à 200 mV pendant 45min à l'aide d'un système de transfert semi-sec avec un tampon de transfert (Tris 30 mM, Glycine 192 mM, pH8.3, méthanol 20%). Les membranes sont ensuite bouillies pendant 1min dans un bain de PBS. La membrane est ensuite incubée avec une solution PBS-BSA permettant de bloquer les sites de fixation non spécifiques : TBS-Tween 0,1% (0.5M Tris Base, 9% NaCl, pH 8,4), lait écrémé en poudre 5%, sous agitation. L'anticorps primaire 6E10 est dilué dans du TBS-Tween 0,1% et est incubé sur la nuit (12h) avec la membrane à température ambiante (TABLEAU B). Après lavage avec du TBS-Tween 0,01%, la membrane est incubée 1h avec l'anticorps secondaire correspondant couplé à la peroxydase (HRP), dilué dans du TBS-Tween 0,1%, lait 5%. La membrane est ensuite révélée avec le substrat de la HRP (Lumi-LightPLUS POD substrate, Roche®). Le signal est recueilli sur un film qui est ensuite développé (Amersham Hyperfilm HP, HE Healthcare®).

E. Immunofluorescence sur les cellules traitées A β O

Les cultures traitées avec les oligomères d'A β O sont fixées et marquées (PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES 4) avec l'anticorps 6E10 dirigé contre les acides aminés 3 à 17 d'A β ₁₋₄₂ (Covance).

7. Analyses statistiques

Les valeurs numériques sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (*Standard Error of the Mean*) et sont analysées avec le logiciel Graphpad Prism (San Diego, CA). La significativité statistique des différences est calculée en utilisant le seuil $p < 0,05$. Dans le cas de deux conditions à comparer : si la distribution des des valeurs est normale (évaluée par le test de normalité de D'Agostino et Pearson) un test t de Student ; sinon un test U de Mann-Whitney. Dans le cas de plus de deux conditions à comparer : si la distribution des valeurs est normale (évaluée par le test de normalité de D'Agostino et Pearson) on utilise un test d'analyse de la variance à un facteur (one-way ANOVA) suivi du test de comparaison multiple de Sidak ; sinon le test d'analyse de la variance non-paramétrique de Kruskal-Wallis suivi, si $p < 0,05$ d'un test de comparaisons multiples (de Turkey ou de Dunn).

OBJECTIFS DE LA THÈSE

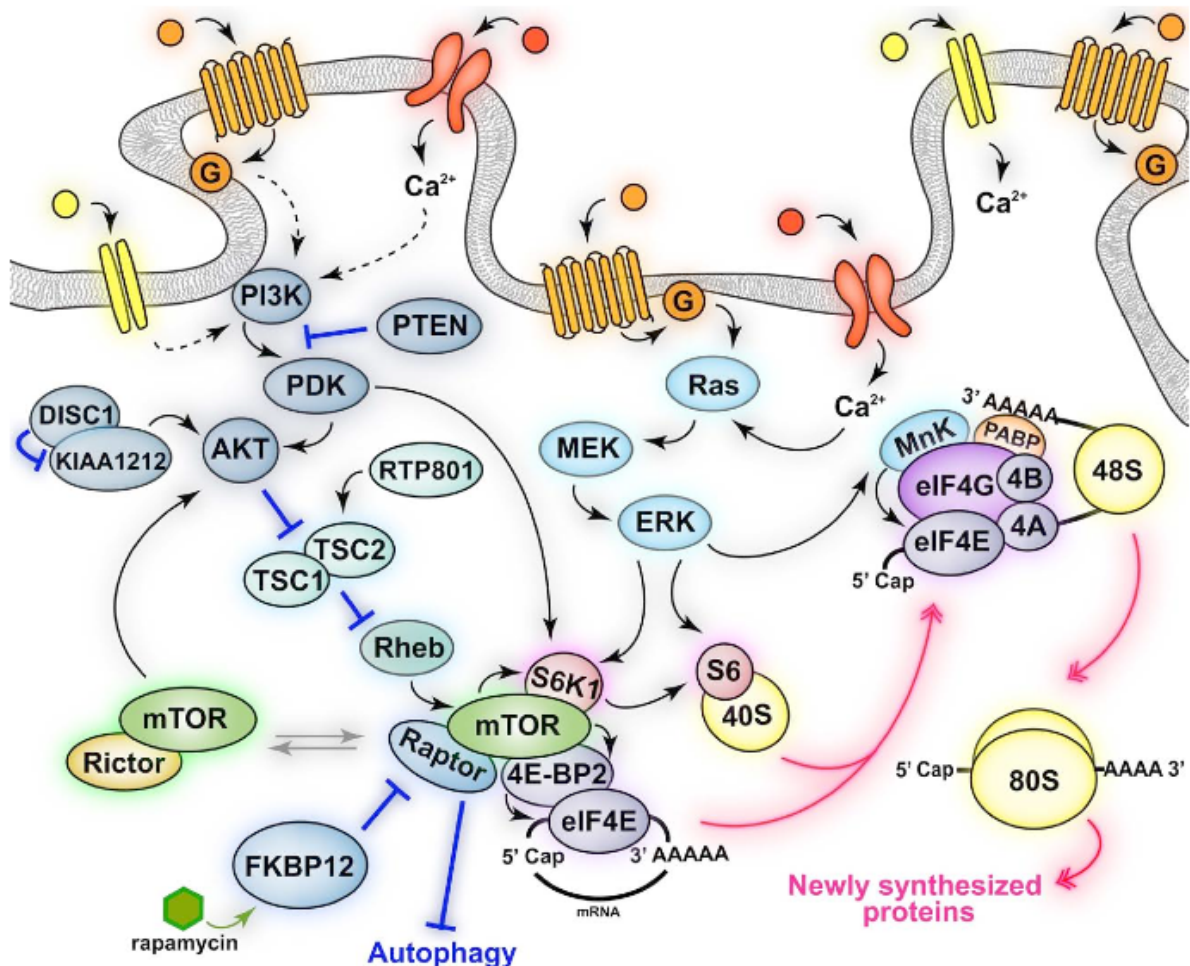
Le Trouble du Spectre Autistique (TSA) regroupe de nombreux syndromes aux phénotypes variables, ayant en commun une triade caractéristique avec des troubles du comportement social, de la communication, ainsi que des intérêts restreints et un comportement répétitif. Ces désordres comportementaux sont complexes, de nombreux modèles animaux murins génétiquement modifiés sont décrits dans la littérature : Shank3, Neuroligine1, Dishevelled-1, Reeline et plus récemment Engrailed-2 [Briellmaier *et al.*, 2012 ; Sgadò *et al.*, 2012]. Chez l'humain, deux haplotypes de type SNP (Single-Nucleotide Polymorphism) associés à l'autisme [Benayed *et al.*, 2005 ; Gharani *et al.*, 2004 ; Benayed *et al.*, 2009] impliquant une surexpression d'Engrailed ont été décrits, néanmoins le rôle de la protéine dans ce contexte n'est pas compris. Engrailed est une homéoprotéine décrite de manière extensive dans la littérature concernant son rôle pendant le développement embryonnaire précoce. En revanche il n'existe pas ou peu de données sur l'expression d'Engrailed dans un contexte de formation des synapses, et qui pourraient faire le lien entre cette protéine et les déficits synaptiques observés dans l'autisme. Engrailed est une protéine exprimée principalement dans le mésencéphale et le cervelet, son étude a été négligée dans les régions de plus faible expression comme le cortex et l'hippocampe qui jouent cependant un rôle dans l'étiologie de l'autisme et de ces symptômes.

Mon premier objectif a été de caractériser l'expression d'Engrailed en fonction de l'âge dans l'hippocampe, ainsi que le type de cellules l'exprimant dans cette région. Dans l'autisme, au niveau morphologique, il est décrit une simplification de l'arborisation neuronale dans différentes régions du SNC notamment l'hippocampe, ainsi qu'une densité des épines dendritiques augmentée de manière anormale. Je me suis donc intéressée ensuite aux effets d'un excès d'Engrailed sur la topologie des neurones d'hippocampe en culture, et d'un déficit d'Engrailed sur la densité des épines dendritiques dans l'hippocampe de souris hétérozygote ou homozygotes pour Engrailed-1 et Engrailed-2.

Engrailed est également décrite comme une protéine neuroprotectrice dans un modèle *in vivo* de la Maladie de Parkinson [Alvarez-Fischer *et al.*, 2011], les mécanismes moléculaires de la MA et de la MP étant comparables à certains niveaux (implication des mitochondries, dysfonction synaptique), j'ai voulu explorer d'éventuelles propriétés neuroprotectrices d'Engrailed dans la MA, notamment liées à son activité traductionnelle. J'ai analysé l'effet d'Engrailed sur des neurones matures altérés par un traitement aux oligomères A β O, ainsi que sur des neurones issus de souris transgéniques modèle de la MA (TG2576).

RÉSULTATS

FIGURE 33 SCHÉMA DES VOIES DE SIGNALISATION DE mTOR



L'activation physiologique des récepteurs membranaires mGluRs, NMDARs, TrkB, D1Rs et D2Rs (récepteurs dopaminergiques) aboutit à l'activation de mTORC1 (mTOR complex 1) et mTORC2 (mTOR complex 2). L'activation de mTORC1 régule notamment la synthèse protéique et inhibe d'autres processus comme l'autophagie. mTORC1 régule l'activité d'effecteurs impliqués dans la traduction (S6KA, 4E-BP2), certains sont directement phosphorylés par la voie des MAPKs (S6K1, MnK, S6). La phosphorylation de 4E-BP2 dépendante de mTORC1 conduit à l'association d'eIF4E avec eIF4G et à la formation du complexe actif eIF4F ((eIF4E-eIF4A-eIF4G). Le complexe eIF4F permet l'initiation de la traduction des ARNm portant une coiffe en 5' (7méthyl-guanosine). mTORC2, les voies de signalisation qui conduisent à son activation et ses effecteurs sont actuellement non connus.

Les flèches noires pleines indiquent une phosphorylation/activation directe, les flèches pleines roses indiquent une interaction/dissociation et les flèches bleues pleines indiquent une inhibition.

D'après Santini et Klann, 2011

CONCLUSIONS

ANNEXES

1. Présentation de l'article

Les épines dendritiques sont des structures très petites comme décrit dans II.2, les techniques de microscopie super-résolutives s'avèrent être des outils de choix pour l'étude de leur dynamique. Le STED (Stimulated emission depletion) permet d'améliorer la résolution des images obtenues en microscopie de 200 nm à quelques dizaines de nanomètres. L'utilisation de cette technique comporte néanmoins des contraintes comme la difficulté à imager des molécules marquées avec différents fluorophores, notamment sur des cellules vivantes.

La difficulté est due au fait que l'alignement optique requière une précision de l'ordre du nanomètre, or le changement du réflecteur dichroïque comme dans un microscope confocal classique rend difficile une telle précision. Il est possible de surmonter cette difficulté pour des échantillons fixés en utilisant des marqueurs fluorescents dont les bandes d'excitation sont proches et les bandes d'émission significativement différentes [Schmidt *et al.*, 2008] ou en séparant la détection des bandes d'émission [Tønnesen *et al.*, 2011].

Le travail présenté par l'article ci-dessous a consisté à mettre en place un système optique STED couplé à un canal de contraste de phase, ce qui permet de s'affranchir de l'ajout d'un canal de fluorescence tout en offrant la possibilité de situer les régions où sont imagées les épines dendritiques au sein des neurones.

2. Article 2



OPEN

STED microscope with Spiral Phase Contrast

SUBJECT AREAS:

SUPER-RESOLUTION
MICROSCOPY

PHASE-CONTRAST MICROSCOPY

CONFOCAL MICROSCOPY

OPTICAL IMAGING

Marcel A. Lauterbach¹, Marc Guillon¹, Asma Soltani² & Valentina Emiliani¹

¹Wavefront Engineering Microscopy Group, Neurophysiology and New Microscopies Laboratory, CNRS UMR 8154, INSERM S603, University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ²Laboratory of Membrane Dynamics and Neurological Diseases, University Paris Descartes, CNRS UMR 8192, University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

Received
20 February 2013

Accepted
30 May 2013

Published
21 June 2013

Correspondence and
requests for materials
should be addressed to
M.G. (marc.guillon@
parisdescartes.fr)

Stimulated Emission Depletion (STED) microscopy enables superresolution imaging of fluorescently marked nano-structures in vivo. Biological investigations are often hindered by the difficulty of relating super-resolved structures to other non-labeled features. Here we demonstrate that the similarity in optical design of Spiral Phase Contrast (SPC) and STED microscopes allows straightforward implementation of a phase contrast channel into a STED microscope in widefield and scanning modes. This method allows dual imaging and overlay in two contrast modes in fixed and in living specimens, in which double labeling is especially challenging. Living GFP- and YFP-stained neurons are imaged in one label-free phase contrast and one high-resolution STED channel. Furthermore, we implement SPC in widefield and scanning modes demonstrating that scanning confocal SPC yields the highest optical contrast. The latter configuration can provide contour detection or highlights and shadows reminiscent of differential interference contrast.

Stimulated Emission Depletion (STED) microscopy¹ is a powerful technique for imaging biological specimens with high spatial and temporal resolution. STED microscopy can image dynamic processes in living cells², in tissue³, and even in living mice⁴. Spatial resolution up to 20 nm in biological samples⁵ and 2.4 nm in diamond⁶ was demonstrated, and temporal resolution of 200 frames per second was achieved⁷.

In STED microscopy, fluorescence ability of fluorophores is inhibited at the periphery of a diffraction-limited excitation spot. This is achieved by overlaying the excitation spot with a red-shifted toroidal “STED” spot, which inhibits fluorescence by stimulated emission. The torus (“donut”) shape is typically obtained by a helical phase mask placed along the laser beam path or imaged onto the back focal plane of the objective⁸. The non-inhibited area shrinks to arbitrarily small dimensions with increasing intensity of the STED beam, thus enabling super-resolution imaging.

Super-resolution fluorescence microscopy resolves specifically stained nano-structures; however, these structures do not always reveal the overall sample context, in particular when the structures of interest are sparse like vesicles, focal adhesions, or ion channels. Thus, monitoring morphology in a supplementary imaging channel may be required. For living samples, such monitoring could track morphological changes of cells and even pursue their viability.

In STED microscopy, adding a second fluorescence channel, although possible^{9,10}, is not straightforward, even for confocal resolution, because the absorption spectrum of an additional marker must have minimal overlap with the wavelength of the intense STED beam to avoid background fluorescence and bleaching. This makes the choice of fluorophores and laser sources difficult, especially for live-cell imaging. Additional constraints are imposed by the high required alignment precision of dichroic beam splitters hindering their easy exchange between imaging modalities.

Alternative contrast techniques such as bright-field microscopy or Differential Interference Contrast (DIC) can be used. However, the former often fails to give sufficient contrast because biological samples are mainly transparent objects, and the latter requires additional optics (e.g. Wollaston prisms) in the optical path, which makes it unsuitable for combination with STED microscopy.

In this article, we demonstrate a solution for easily upgrading any STED microscope with Spiral Phase Contrast¹¹ (SPC). This offers an additional contrast channel, which – contrary to other phase contrast methods – integrates seamlessly into the STED microscope without reconfiguring the optical path to switch between contrast modes. Furthermore, SPC images can be perfectly overlaid with the fluorescence images.

In this technique, phase contrast is achieved by using a helical phase mask as a Fourier filter in the back focal plane of the objective (Fig. 1, see also Methods and Supplementary Material). SPC imaging with coherent illumination yields contour detection of phase objects^{11,12}. It can also provide shadow effects with coherent¹³

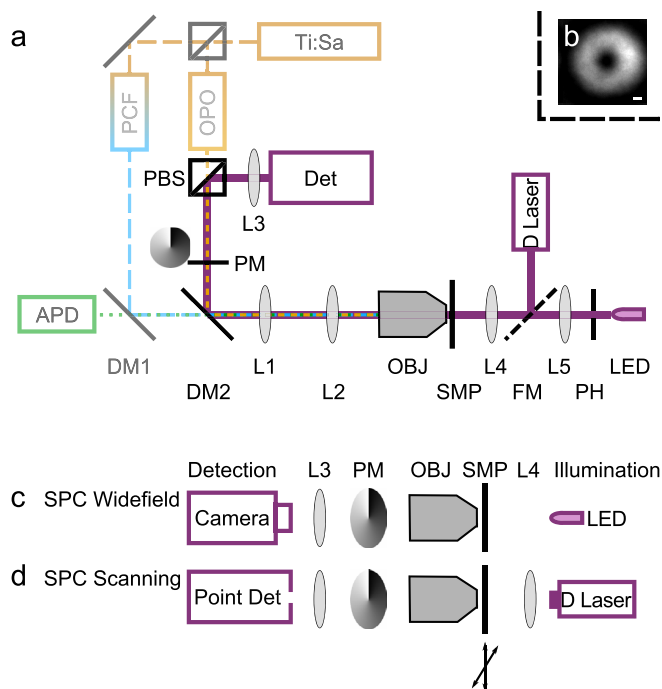


Figure 1 | Schematic diagram of the STED (Stimulated emission depletion) microscope with SPC (Spiral Phase Contrast). (a) For STED imaging, excitation (480 ± 10 nm) and STED (590 ± 2 nm)/(620 ± 2 nm) beams are derived from one Ti:Sa laser, which pumps a photonic-crystal fiber (PCF) and an optical parametric amplifier (OPO). The STED beam passes a helical phase mask (PM), conjugated to the back pupil plane of the microscope objective OBJ. The sample is scanned with a piezo stage and fluorescence is detected by an avalanche photodiode APD. For SPC, an LED (640 ± 9 nm) behind a pinhole (PH), or a diode laser (670 nm), are chosen for illumination by a flip mirror (FM). Condenser lens L4 focuses the illumination into the sample. The phase-contrast detector (Det) can be a camera or a point detector. The polarizing beam splitter (PBS) separates the STED beam path and the phase contrast beam path. (b) When illuminating the sample with the diode laser, the image at the detector plane is a torus at the center of which the point detector is placed. Scale bar $1 \mu\text{m}$. (c)–(d): Schematic diagrams of SPC configurations: (c) Widefield detection (camera) with incoherent LED illumination. (d) Scanned confocal detection with focused laser illumination.

or incoherent illumination¹⁴ when the rotational symmetry of the optical system is broken. With this approach, chromosomes, erythrocytes and different types of cultured cells¹³ were visualized. Notably, the conventional design of a STED microscope allows

SPC imaging by the simple addition of a supplementary detector and an illumination source (Fig. 1 a). For generating the SPC image, light transmitted by the sample passes through the same helical phase mask used to shape the STED beam. We show that this configuration adds a phase contrast channel, taking advantage of the STED microscope's design without compromising high-resolution imaging capabilities. STED microscopy is combined here with two SPC modes: widefield and scanning (Fig. 1 c, d; see supplementary material for a detailed description of the different SPC configurations). Widefield SPC provides an overview of the sample on a camera with just an LED as illumination source. Scanning SPC enables perfect overlay with the fluorescence images and enhances background rejection when using confocal laser illumination. We demonstrate that this latter arrangement yields SPC with unprecedented contrast by imaging thin objects, such as neuronal growth cones and embedded astrocytes. Live-cell compatibility is shown by dual imaging with STED and SPC in living neurons expressing Lifeact-GFP¹⁵ and Channelrhodopsin-YFP¹⁶.

Results

Widefield SPC in a STED microscope. First, we demonstrate live-cell SPC imaging in widefield mode (Fig. 1 c) in a STED microscope using an LED as light source. Because the LED is an extended incoherent source, alignment with the center of the phase mask is straightforward (Supplementary Fig. 1 c) although the phase-mask position is constrained by the optimization of the STED torus.

To highlight the sensitivity of SPC and its potential to enhance the utility of high-resolution live-cell imaging, we recorded flat growth cones, wherein the cytoskeleton was marked with transfection with Lifeact-GFP (Fig. 2). STED microscopy reveals the fine protrusions of a growth cone, which appears isolated (Fig. 2 a) because neighboring cells are not marked by transfection. Not relying on fluorescence, SPC reveals that the growth cone is not secluded but encounters an unstained neurite (Fig. 2 b). Actin filament bundles less than 80 nm are discerned with the GFP-based STED microscopy (Fig. 2 c), which is a common resolution for STED microscopy of fluorescent proteins¹⁷.

This experiment demonstrates simple and robust widefield SPC imaging in a STED microscope. However, as the source is spatially incoherent, complete destructive interference is never obtained at the detector plane, regardless of the presence or absence of a phase object in the sample plane. The phase contrast image has therefore a bright background, which intrinsically limits the contrast.

Confocal scanning SPC. To achieve enhanced contrast, we introduce confocal scanning SPC by using a focused coherent source (Fig. 1 d). For this configuration, a diode-laser beam is focused to a spot in the sample plane by the condenser. The resulting intensity

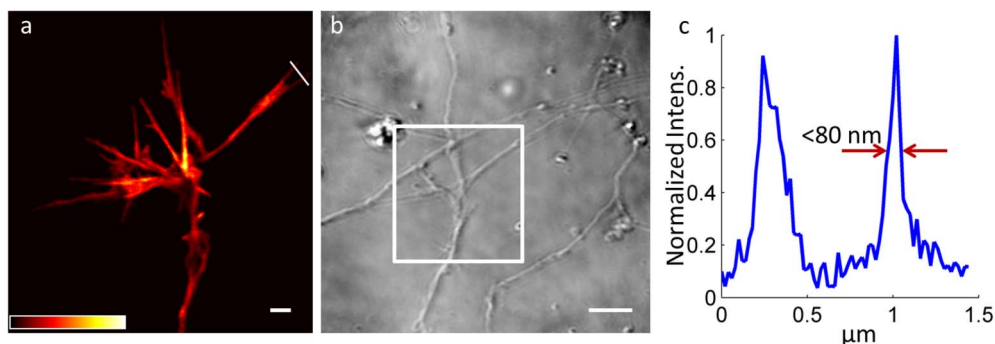


Figure 2 | Live-cell STED and SPC images obtained with incoherent LED illumination over a large area. STED imaging (a) visualizes fine details in a GFP-marked growth cone, while widefield SPC (b) shows that the growth cone interacts with surrounding unmarked neurites. The white box denotes the region imaged in (a). An intensity profile (c) along the white line in (a) confirms a resolution better than 80 nm in GFP stained neurons. Scale bars $1 \mu\text{m}$ (a) and $5 \mu\text{m}$ (b). The color scale is indicated in (a).



profile at the detector plane is a torus (Fig. 1 b) with a perfectly dark center with which the point detector is aligned. The phase contrast image is then recorded against a dark background, which reduces photon noise, leading to better signal-to-noise ratio and thus enabling detection of weaker phase objects. In addition, if the torus is exactly centered on the point detector isotropic phase contrast is obtained. Contours of objects are then highlighted independently of their orientation, which can be used for overlay with fluorescence images. Such isotropic contour detection against a dark background is shown in Fig. 3 a. A slight lateral displacement of the illumination spot shifts the torus relative to the point detector, thus breaking the rotational symmetry and producing highlights and shadows reminiscent of DIC (Fig. 3 b). Contours appear now with bas-relief effect. The background is no longer dark since the detector always receives some light from the torus rim. These data highlight that two different modes are available for confocal SPC. They also underline the high sensitivity of confocal SPC, which makes it suitable for imaging samples embedded in index-matched mounting medium. Astrocytes, which are particularly flat cells, are clearly delineated including fine protrusions. Figures 3 c–e show another flat structure, a fixed growth cone. Confocal fluorescence (Fig. 3 c) and more detailed STED (Fig. 3 d) images reveal immunostained actin filaments, while SPC highlights the morphology of the growth cone. An overlay of the isotropic contour detection in SPC with the STED image shows how the actin cytoskeleton protrudes into the filopodia (Fig. 3 e).

Like widefield SPC, confocal SPC is also beneficial when imaging living samples. For instance an SPC image (Fig. 3 f) shows a network of living neurons in primary culture. This can serve also for selecting a region of interest for subsequent high-resolution imaging. This would be all the more beneficial if the neuronal network were not entirely recognizable with fluorescence microscopy due to sparse staining. Here, a dense staining was used for comparison. The fluorescence confocal image of the Channelrhodopsin-YFP stain in the same region (Fig. 3 g) can be perfectly overlaid with the SPC image (Fig. 3 h), since the same scanner was used for both recording modes. Live-cell STED microscopy of a region of interest resolves spine morphology, discerning necks smaller than 100 nm (Fig. 3 i), and revealing in addition the membranous distribution of Channelrhodopsin.

Discussion

We have presented straightforward implementation of Spiral Phase Contrast (SPC) into a STED microscope in two optical configurations based on widefield and scanning modes, respectively. This phase contrast technique uses the elements already present in the STED microscope and requires therefore almost no additional optics. Both SPC modes can serve as valuable second contrast channel for living and fixed samples in the high-resolution STED microscope. By introducing confocal SPC, we obtained high contrast even for flat cells embedded in index-matched mounting media. Additionally, SPC and STED imaging of GFP- and YFP-stained living neurons was achieved, verifying the live-cell compatibility of these techniques. For imaging fluorescent proteins with STED microscopy, a resolution below 80 nm was reached (Fig. 2 b). With organic dyes the resolution was even below 50 nm (Supplementary Fig. 3 d).

On the one hand, widefield SPC using an LED light source is straightforward. On the other hand, scanning SPC allows perfect overlay with the super-resolved images, since the same scanner is used. Scanning SPC can also be obtained with LED illumination (Supplementary Fig. 1 d) as shown in Supplementary Figs 2 d, 3 b, but improved sensitivity to weak phase objects is obtained in confocal scanning mode with laser illumination. For widefield SPC (Supplementary Fig. 1 a), collimated laser illumination¹¹ can also be used, but generates interference introducing inhomogeneous background¹³ (Supplementary Figs 2 a). A comparison of widefield SPC with other phase contrast modes was shown by Maurer et al¹³.

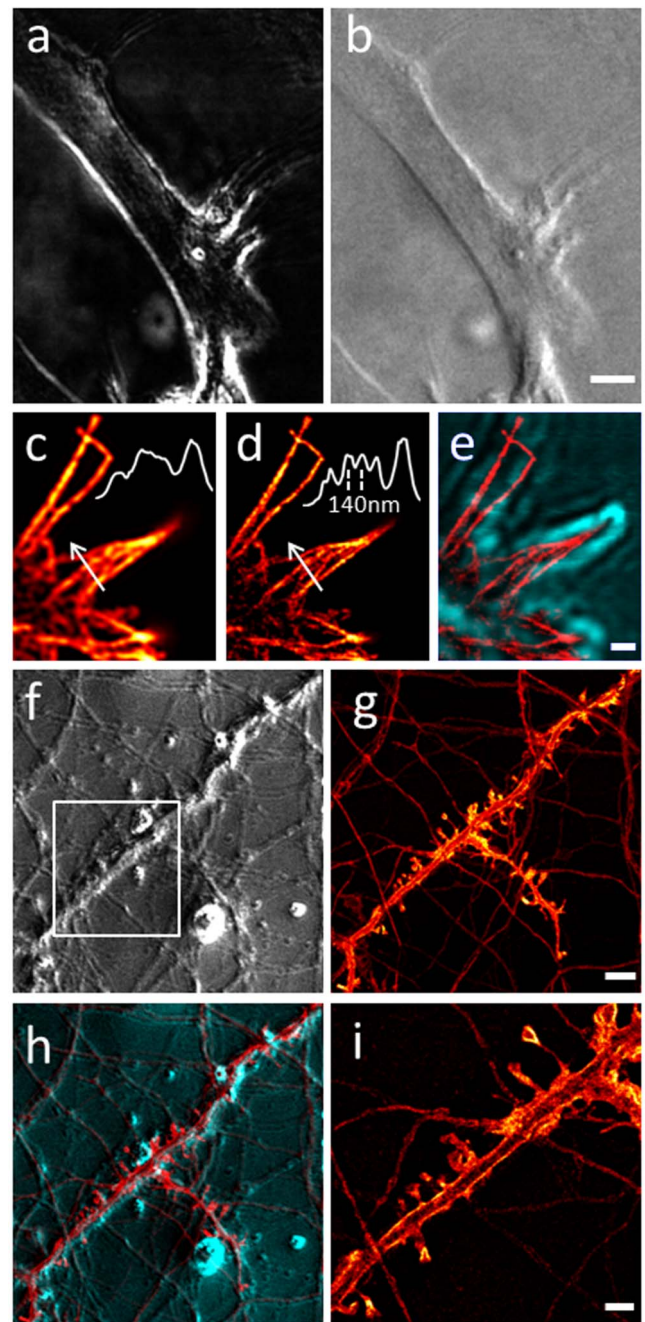


Figure 3 | Scanning confocal SPC visualizes weak phase objects.

(a) Symmetrical illumination highlights contours of an astrocyte in an index-matched mounting medium on a dark background. (b) Asymmetrical illumination shows the astrocyte with shadow effects on an elevated background as in DIC. (c) Immunostained actin filaments in the fine protrusions of neuronal growth cones (confocal fluorescence imaging). (d) STED imaging resolves details of the actin organization. Insets in (c) and (d) show intensity profiles along the white arrows. (e) Scanning confocal SPC (green) enables visualizing the fine protrusions in phase contrast. The symmetrical contour detection allows for an overlay with the STED image (red). (f) SPC visualizes the neuronal network of living neurons. (g) confocal fluorescence image. (h) SPC and confocal images are perfectly registered since they are recorded in the same scanner. (i) STED microscopy resolves spine morphology in YFP-transfected living neurons in the region indicated by the white box in (f). Scale bars: (b) 5 μm ; (e) 0.5 μm ; (g) 5 μm ; (i) 2 μm . Panels (c), (d), (g), (i) use the same color scale as indicated in Fig. 2 a.



Although STED microscopy resolves fine details in the sample (Figs 2 a, c, 3 d, i), including even YFP-marked spines in living neurons (Fig. 3 i), it relies strictly on fluorescent marking of the structure of interest. SPC visualizes in addition non-stained cells and thus puts highly resolved fluorescent structures into the specimen context (Fig. 2 b). Here, we showed that SPC can highlight surrounding neurites or cells that are not fluorescently marked. The visualization of non-stained objects can also be useful if the stained structure is too sparse to highlight the complete cell morphology. SPC can in this case reveal in which part of a cell and in which context a high-resolution fluorescence image was taken.

In the presented experiments, scanning SPC was performed by scanning the sample stage but should also be possible for beam scanning both with incoherent and coherent illumination. When illuminating the sample over a wide area with the LED, moving the sample by stage scanning is equivalent to moving the point detector relative to the sample by beam scanning. The whole field of view is always illuminated and no scanning of the illumination is necessary. In confocal configuration only a point in the sample is illuminated and therefore the illumination must be scanned synchronously with the detection. To this end, the illumination laser beam may be scanned through the objective. A retroreflector behind the sample can then refocus the illumination spot back to the same point as the incident beam^{18,19}. Illumination and detection are thus performed through the objective and the light traverses the sample twice. In agreement with previous observations²⁰, we showed that confocal and widefield SPC remained possible even though the phase mask was wavelength mismatched by up to 80 nm. In principle, it is therefore possible to record simultaneously on two detectors SPC and STED (or any other scanned, such as confocal fluorescence or RESOLFT²¹) images.

Methods

Details of STED microscope with phase contrast. A home-built STED microscope was used that derives excitation and STED beams from a single laser pump (Fig. 1 a). This pump source (Ti:Sapphire Laser, Chameleon Ultra II, Coherent, Santa Clara, CA, USA) pumped a frequency doubled OPO (OPO PP Autom VIS-S1-830 fs, Coherent) to generate the STED beam (wavelength 620 nm for ATTO 532, 590 nm for GFP and YFP) and a photonic-crystal fiber PCF (femtoWHITE-800, NKT Photonics A/S, Birkerød, Denmark) to generate a supercontinuum for excitation. The femtosecond STED pulse was stretched by a pair of gratings to hundreds of picoseconds. Both beams were launched into mono-mode fibers (Thorlabs, New Jersey, USA; OZ Optics, Ontario, Canada) for spatial filtering; the fiber used for the STED beam was polarization maintaining. The STED beam passed a polarizing beam splitter for polarization cleaning and separation of the STED and the SPC beam paths. A dielectric filter (480/20, Chroma, Bellows Falls, VT, USA) was used for selecting the excitation wavelength (same filter for ATTO 532, GFP and YFP). Temporal overlap of the pulses was adjusted with an optical delay line. Excitation and STED beams were combined with dichroic mirror DM2 (Q570 DCSPXR, Chroma) and separated from fluorescence with DM1 (500 DCXRCT, Chroma). Fluorescence was detected by an avalanche photo diode (SPCM-AQRH13, Perkin Elmer, Fremont, CA, USA) behind a 550/50 filter (ATTO 532) or a 525/50 filter (GFP, YFP, both filters from Chroma). The sample was scanned with a piezo stage P734.2CL and digital controller E710 (Physik Instrumente, Karlsruhe, Germany). A single phase mask (VPP-A1, RPC Photonics, NY, USA) served for generating the toroidal STED focus and the phase contrast. It was conjugated to the back pupil plane of the objective (Olympus, Tokyo, Japan, 100×, NA 1.40, UPlanSApo, Oil) by a telescope (L1, L2, focal lengths 125 mm).

For SPC, we used as light sources either an LED (wavelength 639 ± 9 nm) or a diode laser (wavelength 670 nm). Their wavelengths were chosen close to the STED wavelength so that all beams could pass through the same dichroics and match the design wavelength of the helical phase mask.

The diameter of the pinhole in front of the LED was ≈ 0.4 mm. We estimated the coherence width of the illumination to be on the order of ≈ 3 μ m. Collector lens L5 had a focal length of 100 mm. The condenser lens L4 had focal length of 19 mm. For confocal SPC, the diode laser was spatially filtered by a 20 μ m pinhole between L4 and L5 (not indicated in Fig. 1); the illuminated area in the sample was calculated to have a diameter of 2.5 μ m. For phase contrast detection, a camera (FO124SB-FF, Foculus, New Electronic Technology GmbH, Finning, Germany) was used in widefield mode and a fiber coupled avalanche photo diode (SPCM-AQRH13, Perkin Elmer, Fremont, CA, USA) in scanning mode.

Sample preparation. Primary neuronal cultures were prepared from embryonic day (E) 16 mice embryos and cultured in glia-conditioned medium (adapted from Kaech et al.²²).

For live-cell imaging, cultured neurons were plated at 40 000 cells per coverslip (#1, BK-7, diameter 18 mm, Marienfeld Superior, Menzel-Gläser GmbH, Braunschweig, Germany) in glia-conditioned medium.

For staining of the actin cytoskeleton, neuronal transfections were performed with Lipofectamin 2000 (Invitrogen). For each well of a 12-well plate, a total of 2.5 μ g of Lifeact-GFP DNA was mixed with a 1:2 dilution of Lipofectamin 2000 in neurobasal medium and incubated at room temperature for 30 min. Neurons at day in vitro (DIV) 11 were incubated for 3 h with the transfection mix and imaged the following day.

For Channelrhodopsin-YFP staining, neurons were transduced with AAV2/5.hSynapsin.hChR2(H134R).EYFP.WPREhGH (2.065×10^{10} GC/mL, UPenn vector core, Philadelphia, PA, USA) at DIV 12 and imaged 10 days after.

For fixed samples, cultured neurons were fixed at DIV 3 with pre-chilled methanol (-20°C) and blocked with 0.2% FCS (fetal calf serum). For labeling the actin cytoskeleton, cells were incubated overnight with a primary antibody against beta-actin (Sigma-Aldrich, Lyon, France) at dilution 1:500 and subsequently with a secondary antibody against Mouse IgG (Merck Millipore, Molsheim, France) coupled to the organic dye ATTO 532 (ATTO-TEC, Siegen, Germany) at dilution 1:200 for 45 min. Cells were embedded in phosphate buffered saline (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM phosphate, pH 7.4), and samples were sealed with nail polish.

Cortical astrocytes were prepared from P0–1 NMRI mice as described previously²³. The neocortex was dissected and mechanically dissociated. Cells were plated and maintained in Petri dishes for one week to reach confluence before their transfer to poly-L-ornithine treated cover slips (#1, BK-7, Marienfeld Superior, Menzel-Gläser GmbH). Cells were embedded in Vectashield HardSet Mounting Medium (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA, USA). Cell media and supplements were purchased from Invitrogen (Cergy Pontoise, France).

Imaging parameters. Average excitation power for fluorescence images was 1.3 to 2.0 μ W in the aperture of the objective, STED power was 15 to 35 mW. Pixel size for fluorescence images was 20 nm, and dwell time 50 μ s for small fields of view (Figs 2 a, 3 c, d, e, i). Pixel size for the large fields of view (Figs 3 f, g, h) was 200 nm with 200 μ s dwell time. Confocal SPC images of astrocytes (Fig. 3 a, b) were recorded with 100 nm pixel size, and confocal SPC images of neurons with the same settings as the corresponding fluorescence images. Confocal SPC images of cells were smoothed by a 3×3 pixel median filter (small fields of view, Fig. 3 a, b, e) or a Gaussian filter (large fields of view, Fig. 3 g, h) for display.

The widefield SPC images (Fig. 2 b, Supplementary Fig. 3 a) were flatfield corrected and filtered with a 3×3 pixel median filter.

The scanning LED-SPC image (Supplementary Fig. 3 b) was oversampled (50 nm pixel size) and smoothed by convolution with a Gaussian kernel of 3 pixels full width at half maximum.

The confocal SPC image for overlay in the region of interest (Fig. 3 e) was corrected for inhomogeneous background. Confocal and STED images were linearly deconvolved for display (Wiener filtering).

Intensity profiles (Figs 2 c, 3 c, d, Supplementary Fig. 3 d) were determined on raw data, for the YFP stain with 4 pixels line width for averaging.

- Hell, S. W. & Wichmann, J. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy. *Optics Letters* **19**, 780–782 (1994).
- Westphal, V. et al. Video-rate far-field optical nanoscopy dissects synaptic vesicle movement. *Science* **320**, 246–249 (2008).
- Nägerl, U. V., Willig, K. I., Hein, B., Hell, S. W. & Bonhoeffer, T. Live-cell imaging of dendritic spines by STED microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**, 18982–18987 (2008).
- Berning, S., Willig, K. I., Steffens, H., Dibaj, P. & Hell, S. W. Nanoscopy in a living mouse brain. *Science* **335**, 551 (2012).
- Donnert, G. et al. Macromolecular-scale resolution in biological fluorescence microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **103**, 11440–11445 (2006).
- Wildanger, D. et al. Solid immersion facilitates fluorescence microscopy with nanometer resolution and sub-Ångström emitter localization. *Advanced Materials* **24**, OP309–OP313 (2012).
- Lauterbach, M. A., Ullal, C. K., Westphal, V. & Hell, S. W. Dynamic imaging of colloidal-crystal nanostructures at 200 frames per second. *Langmuir* **26**, 14400–14404 (2010).
- Westphal, V., Lauterbach, M. A., Di Nicola, A. & Hell, S. W. Dynamic far-field fluorescence nanoscopy. *New Journal of Physics* **9**, 435 (2007).
- Donnert, G. et al. Two-color far-field fluorescence nanoscopy. *Biophysical Journal* **92**, L67–L69 (2007).
- Tønnesen, J., Nadrigny, F., Willig, K. I., Wedlich-Söldner, R. & Nägerl, U. V. Two-color STED microscopy of living synapses using a single laser-beam pair. *Biophysical Journal* **101**, 2545–2552 (2011).
- Fürhapter, S., Jesacher, A., Bernet, S. & Ritsch-Marte, M. Spiral phase contrast imaging in microscopy. *Optics Express* **13**, 689–694 (2005).



12. Davis, J. A., McNamara, D. E., Cottrell, D. M. & Campos, J. Image processing with the radial hilbert transform: theory and experiments. *Optics Letters* **25**, 99–101 (2000).
13. Maurer, C., Jesacher, A., Bernet, S. & Ritsch-Marte, M. What spatial light modulators can do for optical microscopy. *Laser and Photonics Reviews* **5**, 81–101 (2011).
14. Jesacher, A., Fühapter, S., Bernet, S. & Ritsch-Marte, M. Shadow effects in spiral phase contrast microscopy. *Physical Review Letters* **94**, 233902 (2005).
15. Riedl, J. *et al.* Lifeact: a versatile marker to visualize F-actin. *Nature Methods* **5**, 605–607 (2008).
16. Nagel, G. *et al.* Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**, 13940–13945 (2003).
17. Willig, K. I., Rizzoli, S. O., Westphal, V., Jahn, R. & Hell, S. W. STED microscopy reveals that synaptotagmin remains clustered after synaptic vesicle exocytosis. *Nature* **440**, 935–939 (2006).
18. Art, J. J., Goodman, M. B. & Schwartz, E. A. Simultaneous fluorescent and transmission laser scanning confocal microscopy. *Biophysical Journal* **59**, 155a (1991).
19. Sheppard, C. J. R. & Wilson, T. Multiple traversing of the object in the scanning microscope. *Optica Acta* **27**, 611–624 (1980).
20. Situ, G., Pedrini, G. & Osten, W. Spiral phase filtering and orientation-selective edge detection/enhancement. *J. Opt. Soc. Am. A* **26**, 1788–1997 (2009).
21. Hell, S. W. Strategy for far-field optical imaging and writing without diffraction limit. *Physics Letters A* **326**, 140–145 (2004).
22. Kaech, S. & Banker, G. Culturing hippocampal neurons. *Nature Protocols* **1**, 2406–2415 (2006).
23. Li, D., Hérault, K., Oheim, M. & Ropert, N. FM dyes enter via a store-operated calcium channel and modify calcium signaling of cultured astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**, 21960–21965 (2009).

Acknowledgements

We thank Karine Hérault for preparation of astrocyte cultures and Ouardane Jouannot for help with the Lifeact plasmid. We are grateful to Olivier Stettler, François Darchen, Dongdong Li, Nicole Ropert and Martin Oheim for helpful discussions. We thank Amanda Foust and Benoît Forget for careful reading of the manuscript and valuable suggestions. We acknowledge funding by the Paris School of Neuroscience (ENP). M.A.L. acknowledges support of the Center for Competences in nano-science (C'Nano) and that the research leading to these results has received funding from the People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under REA grant agreement no. PIEF-GA-2011-297917. We acknowledge Paris Descartes University for financial support (projet collaboratif).

Author contributions

M.L., M.G., V.E. designed research; M.L., M.G., A.S. performed experiments; M.L., M.G. analyzed data; M.L., M.G., V.E. wrote the paper; V.E. supervised the project.

Additional information

Supplementary information accompanies this paper at <http://www.nature.com/scientificreports>

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

How to cite this article: Lauterbach, M.A., Guillon, M., Soltani, A. & Emiliani, V. STED microscope with Spiral Phase Contrast. *Sci. Rep.* **3**, 2050; DOI:10.1038/srep02050 (2013).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported license. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>

Supplementary Material to: STED Microscope with Spiral Phase Contrast

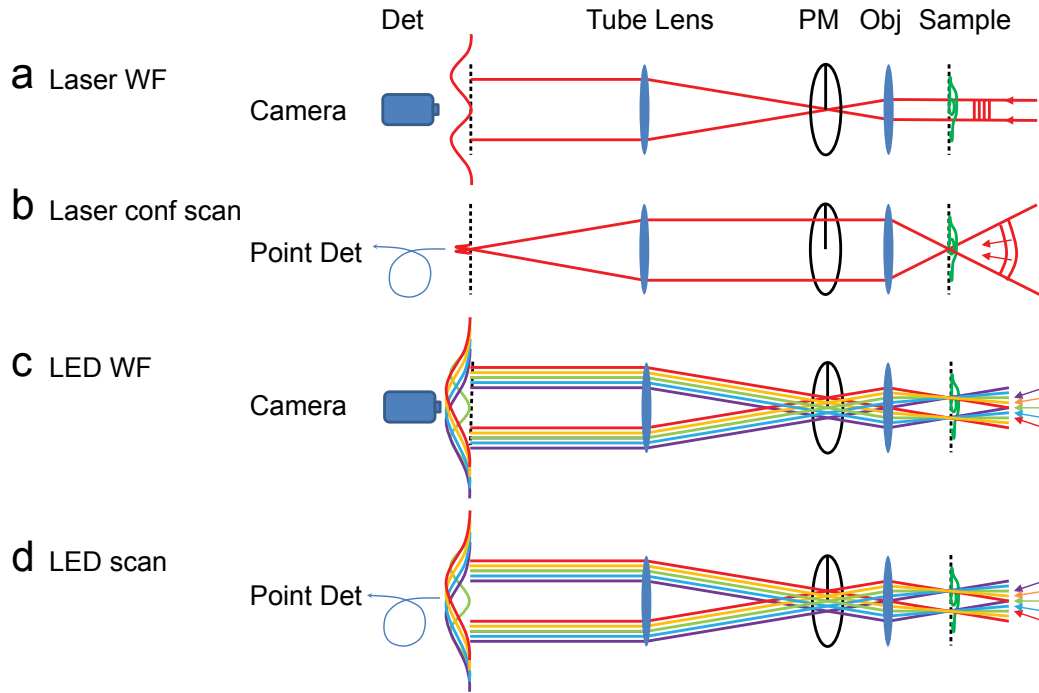
Marcel A. Lauterbach, Marc Guillon, Asma Soltani &
Valentina Emiliani

Principle of Spiral Phase Contrast

Spiral Phase Contrast (SPC) is a particular implementation of phase contrast microscopy techniques developed to improve imaging of transparent objects. Briefly, a sample is illuminated with a coherent or incoherent source and imaged onto a detector by the combination of an objective and a tube lens. At the back focal plane of the microscope objective (Fourier plane), a phase mask adds a helical retardation to the wavefront of the beam. Phase retardation variations in the sample are converted into intensity variations in the image. Four possible implementations of SPC are schematized shown in Supplementary Fig. 1 and explained below.

In its original design, SPC imaging is obtained on a camera with collimated laser illumination of the sample¹ (Supplementary Fig. 1 a). After passing through the sample, the collimated beam is focused on the center of the helical phase mask (Supplementary Fig. 1 a, PM) at the back focal plane of the microscope objective (Obj.). The phase mask adds a helical retardation to the wavefront, leading to a toroidal intensity distribution (donut) with large diameter in the detector plane if the sample does not introduce further local phase gradients (flat sample). Light is redistributed into the donut rim, and when the camera is placed in the dark center, this light falls outside the field of view. Diffraction by index inhomogeneities in the sample locally disturbs the destructive interference in the central region. Consequently these index variations appear bright on a dark background as phase gradients are converted into intensity variations.

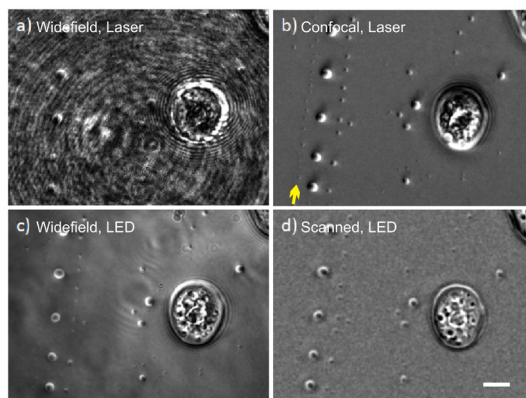
A confocal scanning mode is achieved by focusing the illuminating laser beam in the sample plane and scanning the specimen (Supplementary Fig. 1 b). The beam is collimated by the objective lens before passing through the phase mask. At the image plane, the beam is focused into a small toroidal spot. A point detector can be placed at the center of this donut. Any phase gradient at the sample plane results in an asymmetrical illumination of the phase mask and distorts the donut at the detector. Thus, the detector receives light only in the presence of phase gradients. Alternatively to the central positioning, the donut center can be slightly shifted relative to the detector for providing a bas-relief effect with apparent side-illumination (see also Fig. 3 b).



Supplementary Figure 1: Example of four possible implementations of spiral phase contrast (SPC); see text for detailed explanations. In all cases the illuminated sample is imaged by an objective lens (Obj.), the beam passes through a helical phase mask (PM) and an image is formed by a tube lens (TL) on a detector (Det.), which may be a camera or a point detector. (a) Widefield SPC with laser illumination. (b) Scanning confocal SPC with a fiber serving as a pinhole for the point detector. (c) Widefield SPC with an incoherent source. (d) Scanning SPC with an incoherent source.

SPC can also be obtained in widefield mode with incoherent illumination as provided by an LED (Supplementary Fig. 1 c). This illumination can be modeled as several incoherent collimated beams, represented with different colors in Supplementary Fig. 1. A single beam is centered on the phase mask and induces isotropic phase gradient detection as in the case of a collimated laser illumination. As the other beams are not centered on the singularity, each of them gives a phase contrast image against a bright background. Since the beams are mutually incoherent, their intensities superimpose in the detector plane, giving the final image.

SPC with LED illumination is also possible in scanning mode. For this configuration, the camera is replaced by a point detector and the sample is scanned (Supplementary Fig. 1 d). Despite point detection, this is not a confocal configuration, because a large area of the sample is illuminated.



Supplementary Figure 2: Images of oil droplets in water, obtained in the four configurations presented in Supplementary Fig. 1 with an 100x, NA 1.40, oil immersion objective. (a) Widefield SPC on a camera with collimated laser illumination. (b) Scanning confocal SPC with a focused laser. Asymmetrical configuration which leads to a bas-relief effect is shown. (c) Widefield SPC with an LED as illumination source. (d) Scanning SPC with an LED. Scale bar 5 μm .

Examples

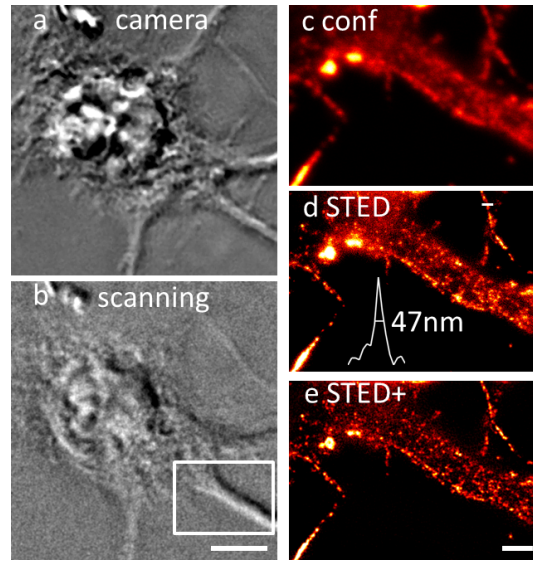
To compare the sensitivities of these configurations, we imaged oil droplets of various sizes in water (Supplementary Fig. 2).

In widefield mode with collimated laser illumination (Supplementary Fig. 2 a) a high background is present, stemming from interference fringes and speckles, which arise from the coherent illumination. Large oil droplets are visualized, but small ones are hidden in the noise. To image weak objects such as cells², a more complicated configuration with a rotating diffuser can be used to average over different speckle patterns.

Confocal configuration, i.e. illumination with a focused laser and point detection, (Supplementary Fig. 2 b) gives a cleaner image. Focusing the laser into one spot avoids background all over the sample. Consequently, a row of tiny droplets (arrow) is clearly visible, while hardly revealed in the other modes. This configuration offers the best signal-to-noise ratio of the four methods shown here.

Widefield mode with LED illumination is also free of speckle background from the speckle background, since the source is incoherent (Supplementary Fig. 2 c). It reveals, therefore, almost all objects visible in confocal mode.

Scanning mode can also be implemented with LED illumination (Supplementary Fig. 2 d). A large area of the sample is illuminated, but a point detector is used, and the sample is scanned. Compared to widefield mode, this configuration removes illumination inhomogeneities and allows overlay with other scanned images. Compared to the confocal configuration, detection is performed against a



Supplementary Figure 3: SPC images obtained with incoherent LED illumination of a large area. Widefield (a) and scanning (b) SPC clearly visualize neurons including flat details such as neurites and allow for the selection of a region of interest for imaging the actin cytoskeleton, immunostained with Atto 532 in conventional confocal fluorescence microscopy (c) or in high-resolution STED microscopy (d). The inset trace shows an intensity profile according to the white bar. Noise can be reduced by Wiener filtering (e). Scale bars 5 μm (b) and 1 μm (e).

brighter background. The dynamic range of the detector (here an avalanche photo diode) becomes therefore a limiting factor.

This configuration is compared to widefield SPC for imaging of neurons in Supplementary Fig. 3. In widefield (Supplementary Fig. 3 a) and scanning (Supplementary Fig. 3 b) SPC with LED illumination, sub-cellular structures such as neurites are clearly visualized. The scanned image allowed precise selection of a region of interest for subsequent fluorescence imaging of the immunostained actin cytoskeleton in confocal (Supplementary Fig. 3 c) and STED (Supplementary Fig. 3 d) modes. Details of the actin structure smaller than 50 nm can be discerned in the STED image; an intensity profile is shown as inset in Supplementary Fig. 3 d. Linear deconvolution (Wiener filtering) reduces noise and sharpens the STED image (Supplementary Fig. 3 e).

References

1. Fürhapter, S., Jesacher, A., Bernet, S. & Ritsch-Marte, M. Spiral phase contrast imaging in microscopy. *Optics Express* **13**, 689–694 (2005).
2. Maurer, C., Jesacher, A., Bernet, S. & Ritsch-Marte, M. What spatial light modulators can do for optical microscopy. *Laser and Photonics Reviews* **5**, 81–101 (2011).

BIBLIOGRAPHIE

- Abe, Kentaro, Osamu Chisaka, Frans Van Roy, and Masatoshi Takeichi. 2004. "Stability of Dendritic Spines and Synaptic Contacts Is Controlled by Alpha N-Catenin." *Nature Neuroscience* 7 (4) (April): 357–363. doi:10.1038/nn1212.
- Abraham, W C, and M F Bear. 1996. "Metaplasticity: The Plasticity of Synaptic Plasticity." *Trends in Neurosciences* 19 (4) (April): 126–130.
- Ackermann, Manuel, and Andrew Matus. 2003. "Activity-Induced Targeting of Profilin and Stabilization of Dendritic Spine Morphology." *Nature Neuroscience* 6 (11) (November): 1194–1200. doi:10.1038/nn1135.
- Acosta, Maria T, Peter G Kardel, Karin S Walsh, Kenneth N Rosenbaum, Gerard A Gioia, and Roger J Packer. 2011. "Lovastatin as Treatment for Neurocognitive Deficits in Neurofibromatosis Type 1: Phase I Study." *Pediatric Neurology* 45 (4) (October): 241–245. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.06.016.
- Aizawa, Hiroyuki, Shu-Ching Hu, Kathryn Bobb, Karthik Balakrishnan, Gulayse Ince, Inga Gurevich, Mitra Cowan, and Anirvan Ghosh. "Dendrite Development Regulated by CREST, a Calcium-Regulated Transcriptional Activator." *Science (New York, N.Y.)* 303, no. 5655 (January 9, 2004): 197–202. doi:10.1126/science.1089845.
- Akum, Barbara F, Maxine Chen, Samuel I Gunderson, Gary M Riefler, Monica M Scerri-Hansen, and Bonnie L Firestein. 2004. "Cypin Regulates Dendrite Patterning in Hippocampal Neurons by Promoting Microtubule Assembly." *Nature Neuroscience* 7 (2) (February): 145–152. doi:10.1038/nn1179.
- Alarcón, Maricela, Rita M Cantor, Jianjun Liu, T Conrad Gilliam, Daniel H Geschwind, and Autism Genetic Research Exchange Consortium. 2002. "Evidence for a Language Quantitative Trait Locus on Chromosome 7q in Multiplex Autism Families." *American Journal of Human Genetics* 70 (1) (January): 60–71. doi:10.1086/338241.
- Alavian, Kambiz N, Paola Sgadò, Lavinia Alberi, Srinivasa Subramaniam, and Horst H Simon. 2009. "Elevated P75NTR Expression Causes Death of Engrailed-Deficient Midbrain Dopaminergic Neurons by Erk1/2 Suppression." *Neural Development* 4: 11. doi:10.1186/1749-8104-4-11.
- Albéri, Lavinia, Paola Sgadò, and Horst H Simon. 2004. "Engrailed Genes Are Cell-Autonomously Required to Prevent Apoptosis in Mesencephalic Dopaminergic Neurons." *Development (Cambridge, England)* 131 (13) (July): 3229–3236. doi:10.1242/dev.01128.
- Almeida, Claudia G, Davide Tampellini, Reisuke H Takahashi, Paul Greengard, Michael T Lin, Eric M Snyder, and Gunnar K Gouras. 2005. "Beta-Amyloid Accumulation in APP Mutant Neurons Reduces PSD-95 and GluR1 in Synapses." *Neurobiology of Disease* 20 (2) (November): 187–198. doi:10.1016/j.nbd.2005.02.008.
- Altman, J, and W J Anderson. "Experimental Reorganization of the Cerebellar Cortex. I. Morphological Effects of Elimination of All Microneurons with Prolonged X-Irradiation Started at Birth." *The Journal of Comparative Neurology* 146, no. 3 (November 1972): 355–406. doi:10.1002/cne.901460305.
- Alvarez-Fischer, Daniel, Julia Fuchs, François Castagner, Olivier Stettler, Olivia Massiani-Beaudoin, Kenneth L Moya, Colette Bouillot, et al. 2011. "Engrailed Protects Mouse Midbrain Dopaminergic Neurons against Mitochondrial Complex I Insults." *Nature Neuroscience* 14 (10) (October): 1260–1266. doi:10.1038/nn.2916.
- Alves, Isabel D, Isabelle Correia, Chen Yu Jiao, Emmanuelle Sachon, Sandrine Sagan, Solange Lavielle, Gordon Tollin, and Gérard Chassaing. 2009. "The Interaction of Cell-Penetrating Peptides with Lipid Model Systems and Subsequent Lipid Reorganization: Thermodynamic and Structural Characterization." *Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society* 15 (3) (March): 200–209. doi:10.1002/psc.1070.
- Amiet, Claire, Isabelle Gourfinkel-An, Anissa Bouzamondo, Sylvie Tordjman, Michel Baulac, Philippe Lechat, Laurent Mottron, and David Cohen. 2008. "Epilepsy in Autism Is Associated with Intellectual Disability and Gender: Evidence from a Meta-Analysis." *Biological Psychiatry* 64 (7) (October 1): 577–582. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
- Andersen, P, R Dingledine, L Gjerstad, I A Langmoen, and A M Laursen. 1980. "Two Different Responses of Hippocampal Pyramidal Cells to Application of Gamma-Amino Butyric Acid." *The Journal of Physiology* 305 (August): 279–296.
- Antar, Laura N, Rownak Afroz, Jason B Dictenberg, Reed C Carroll, and Gary J Bassell. 2004. "Metabotropic Glutamate Receptor Activation Regulates Fragile X Mental Retardation Protein and FMR1 mRNA Localization Differentially in Dendrites and at Synapses." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (11) (March 17): 2648–2655. doi:10.1523/JNEUROSCI.0099-04.2004.
- Araque, A, G Carmignoto, and P G Haydon. 2001. "Dynamic Signaling between Astrocytes and Neurons." *Annual Review of Physiology* 63: 795–813. doi:10.1146/annurev.physiol.63.1.795.
- Araque, A, V Parpura, R P Sanzgiri, and P G Haydon. 1998. "Glutamate-Dependent Astrocyte Modulation of Synaptic Transmission between Cultured Hippocampal Neurons." *The European Journal of Neuroscience* 10 (6) (June): 2129–2142.
- Araque, A, V Parpura, R P Sanzgiri, and P G Haydon. 1999. "Tripartite Synapses: Glia, the Unacknowledged Partner." *Trends in Neurosciences* 22 (5) (May): 208–215.
- Araque, Alfonso. 2008. "Astrocytes Process Synaptic Information." *Neuron Glia Biology* 4 (1) (February): 3–10. doi:10.1017/S1740925X09000064.
- Arellano, J I, A Espinosa, A Fairén, R Yuste, and J DeFelipe. 2007. "Non-Synaptic Dendritic Spines in Neocortex." *Neuroscience* 145 (2) (March 16): 464–469. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.12.015.

- Arikkath, Jyothi. 2012. "Molecular Mechanisms of Dendrite Morphogenesis." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 6:61. doi:10.3389/fncel.2012.00061.
- Arikkath, Jyothi, Inbal Israely, Yanmei Tao, Lin Mei, Xin Liu, and Louis F Reichardt. 2008. "Erbin Controls Dendritic Morphogenesis by Regulating Localization of Delta-Catenin." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (28) (July 9): 7047–7056. doi:10.1523/JNEUROSCI.0451-08.2008.
- Arikkath, Jyothi, and Louis F Reichardt. 2008. "Cadherins and Catenins at Synapses: Roles in Synaptogenesis and Synaptic Plasticity." *Trends in Neurosciences* 31 (9) (September): 487–494. doi:10.1016/j.tins.2008.07.001.
- Arribat, Yoan, Nathalie Bonneaud, Yasmina Talmat-Amar, Sophie Layalle, Marie-Laure Parmentier, and Florence Maschat. 2013. "A Huntingtin Peptide Inhibits polyQ-Huntingtin Associated Defects." *PloS One* 8 (7): e68775. doi:10.1371/journal.pone.0068775.
- Ashby, Michael C, Susie R Maier, Atsushi Nishimune, and Jeremy M Henley. 2006. "Lateral Diffusion Drives Constitutive Exchange of AMPA Receptors at Dendritic Spines and Is Regulated by Spine Morphology." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (26) (June 28): 7046–7055. doi:10.1523/JNEUROSCI.1235-06.2006.
- Asrican, Brent, John Lisman, and Nikolai Otmakhov. 2007. "Synaptic Strength of Individual Spines Correlates with Bound Ca^{2+} -Calmodulin-Dependent Kinase II." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (51) (December 19): 14007–14011. doi:10.1523/JNEUROSCI.3587-07.2007.
- Auranen, Mari, Raija Vanhala, Teppo Varilo, Kristin Ayers, Elli Kempas, Tero Ylisaukko-Oja, Janet S Sinsheimer, Leena Peltonen, and Irma Järvelä. 2002. "A Genomewide Screen for Autism-Spectrum Disorders: Evidence for a Major Susceptibility Locus on Chromosome 3q25-27." *American Journal of Human Genetics* 71 (4) (October): 777–790. doi:10.1086/342720.
- Auranen, Mari, Raija Vanhala, Teppo Varilo, Kristin Ayers, Elli Kempas, Tero Ylisaukko-Oja, Janet S Sinsheimer, Leena Peltonen, and Irma Järvelä. 2002. "A Genomewide Screen for Autism-Spectrum Disorders: Evidence for a Major Susceptibility Locus on Chromosome 3q25-27." *American Journal of Human Genetics* 71 (4) (October): 777–790. doi:10.1086/342720.
- Baader, S L, S Sanlioglu, A S Berrebi, J Parker-Thornburg, and J Oberdick. 1998. "Ectopic Overexpression of Engrailed-2 in Cerebellar Purkinje Cells Causes Restricted Cell Loss and Retarded External Germinal Layer Development at Lobule Junctions." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (5) (March 1): 1763–1773.
- Baas, P W, J S Deitch, M M Black, and G A Banker. 1988. "Polarity Orientation of Microtubules in Hippocampal Neurons: Uniformity in the Axon and Nonuniformity in the Dendrite." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85 (21) (November): 8335–8339.
- Bagni, Claudia, and William T Greenough. 2005. "From mRNP Trafficking to Spine Dymorphogenesis: The Roots of Fragile X Syndrome." *Nature Reviews. Neuroscience* 6 (5) (May): 376–387. doi:10.1038/nrn1667.
- Baj, Gabriele, Emiliano Leone, Moses V Chao, and Enrico Tongiorgi. 2011. "Spatial Segregation of BDNF Transcripts Enables BDNF to Differentially Shape Distinct Dendritic Compartments." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (40) (October 4): 16813–16818. doi:10.1073/pnas.1014168108.
- Baldelli, Pietro, Anna Fassio, Flavia Valtorta, and Fabio Benfenati. 2007. "Lack of Synapsin I Reduces the Readily Releasable Pool of Synaptic Vesicles at Central Inhibitory Synapses." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (49): 13520–31. doi:10.1523/JNEUROSCI.3151-07.2007.
- Barta, P E, G D Pearlson, R E Powers, S S Richards, and L E Tune. 1990. "Auditory Hallucinations and Smaller Superior Temporal Gyrus Volume in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 147 (11) (November): 1457–1462.
- Bassell, Gary J, and Stephen T Warren. 2008. "Fragile X Syndrome: Loss of Local mRNA Regulation Alters Synaptic Development and Function." *Neuron* 60 (2) (October 23): 201–214. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.004.
- Basu, Roshni, and Fred Chang. 2007. "Shaping the Actin Cytoskeleton Using Microtubule Tips." *Current Opinion in Cell Biology* 19 (1) (February): 88–94. doi:10.1016/j.ceb.2006.12.012.
- Baude, A, Z Nusser, E Molnár, R A McIlhinney, and P Somogyi. 1995. "High-Resolution Immunogold Localization of AMPA Type Glutamate Receptor Subunits at Synaptic and Non-Synaptic Sites in Rat Hippocampus." *Neuroscience* 69 (4) (December): 1031–1055.
- Bauman, Margaret L, and Thomas L Kemper. 2005. "Neuroanatomic Observations of the Brain in Autism: A Review and Future Directions." *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 23 (2-3) (May): 183–187. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.09.006.
- Bear, M F, L N Cooper, and F F Ebner. 1987. "A Physiological Basis for a Theory of Synapse Modification." *Science (New York, N.Y.)* 237 (4810) (July 3): 42–48.
- Beattie, Eric C, David Stellwagen, Wade Morishita, Jacqueline C Bresnahan, Byeong Keun Ha, Mark Von Zastrow, Michael S Beattie, and Robert C Malenka. 2002. "Control of Synaptic Strength by Glial TNF α ." *Science (New York, N.Y.)* 295 (5563) (March 22): 2282–2285. doi:10.1126/science.1067859.

- Beaudoin, Gerard M J, 3rd, Seung-Hye Lee, Dipika Singh, Yang Yuan, Yu-Gie Ng, Louis F Reichardt, and Jyothi Arikath. 2012. "Culturing Pyramidal Neurons from the Early Postnatal Mouse Hippocampus and Cortex." *Nature Protocols* 7 (9) (September): 1741–1754. doi:10.1038/nprot.2012.099.
- Benavides-Piccione, Ruth, Inmaculada Ballesteros-Yáñez, Javier DeFelipe, and Rafael Yuste. "Cortical Area and Species Differences in Dendritic Spine Morphology." *Journal of Neurocytology* 31, no. 3–5 (June 2002): 337–346.
- Benavides-Piccione, Ruth, Inmaculada Ballesteros-Yáñez, Javier DeFelipe, and Rafael Yuste. 2002. "Cortical Area and Species Differences in Dendritic Spine Morphology." *Journal of Neurocytology* 31 (3–5) (June): 337–346.
- Benayed, Rym, Jiyeon Choi, Paul G Matteson, Neda Gharani, Silky Kamdar, Linda M Brzustowicz, and James H Millonig. 2009. "Autism-Associated Haplotype Affects the Regulation of the Homeobox Gene, ENGRAILED 2." *Biological Psychiatry* 66 (10) (November 15): 911–917. doi:10.1016/j.biopsych.2009.05.027.
- Benayed, Rym, Neda Gharani, Ian Rossman, Vincent Mancuso, Gloria Lazar, Silky Kamdar, Shannon E Bruse, et al. 2005. "Support for the Homeobox Transcription Factor Gene ENGRAILED 2 as an Autism Spectrum Disorder Susceptibility Locus." *American Journal of Human Genetics* 77 (5) (November): 851–868. doi:10.1086/497705.
- Bennett, V, K Gardner, and J P Steiner. 1988. "Brain Adducin: A Protein Kinase C Substrate That May Mediate Site-Directed Assembly at the Spectrin-Actin Junction." *The Journal of Biological Chemistry* 263 (12) (April 25): 5860–5869.
- Bentley, C A, and K F Lee. 2000. "p75 Is Important for Axon Growth and Schwann Cell Migration during Development." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (20) (October 15): 7706–7715.
- Berg, Anne T, and Sigita Plioplys. 2012. "Epilepsy and Autism: Is There a Special Relationship?" *Epilepsy & Behavior: E&B* 23 (3) (March): 193–198. doi:10.1016/j.yebeh.2012.01.015.
- Bergeron, Richard, and Joseph T Coyle. 2012. "NAAG, NMDA Receptor and Psychosis." *Current Medicinal Chemistry* 19 (9): 1360–1364.
- Berkel, Simone, Christian R Marshall, Birgit Weiss, Jennifer Howe, Ralph Roeth, Ute Moog, Volker Endris, et al. 2010. "Mutations in the SHANK2 Synaptic Scaffolding Gene in Autism Spectrum Disorder and Mental Retardation." *Nature Genetics* 42 (6) (June): 489–491. doi:10.1038/ng.589.
- Berry, M, and P Bradley. 1976. "The Growth of the Dendritic Trees of Purkinje Cells in Irradiated Agranular Cerebellar Cortex." *Brain Research* 116 (3) (November 12): 361–387.
- Bestman, Jennifer E, and Hollis T Cline. 2008. "The RNA Binding Protein CPEB Regulates Dendrite Morphogenesis and Neuronal Circuit Assembly in Vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (51) (December 23): 20494–20499. doi:10.1073/pnas.0806296105.
- Beurdeley, Marine, Julien Spatazza, Henry H C Lee, Sayaka Sugiyama, Clémence Bernard, Ariel A Di Nardo, Takao K Hensch, and Alain Prochiantz. 2012. "Otx2 Binding to Perineuronal Nets Persistently Regulates Plasticity in the Mature Visual Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (27) (July 4): 9429–9437. doi:10.1523/JNEUROSCI.0394-12.2012.
- Bezzi, P, M Domercq, L Brambilla, R Galli, D Schols, E De Clercq, A Vescovi, et al. 2001. "CXCR4-Activated Astrocyte Glutamate Release via TNFalpha: Amplification by Microglia Triggers Neurotoxicity." *Nature Neuroscience* 4 (7) (July): 702–710. doi:10.1038/89490.
- Bezzi, Paola, and Andrea Volterra. 2011. "Astrocytes: Powering Memory." *Cell* 144 (5) (March 4): 644–645. doi:10.1016/j.cell.2011.02.027.
- Bezzi, Paola, and Andrea Volterra. 2011. "Astrocytes: Powering Memory." *Cell* 144 (5) (March 4): 644–645. doi:10.1016/j.cell.2011.02.027.
- Bibel, M, E Hoppe, and Y A Barde. "Biochemical and Functional Interactions between the Neurotrophin Receptors Trk and p75NTR." *The EMBO Journal* 18, no. 3 (February 1, 1999): 616–622. doi:10.1093/emboj/18.3.616.
- Biess, A, E Korkotian, and D Holcman. 2007. "Diffusion in a Dendritic Spine: The Role of Geometry." *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 76 (2 Pt 1) (August): 021922.
- Blagburn, J M. 1989. "Synaptic Specificity in the First Instar Cockroach: Patterns of Monosynaptic Input from Filiform Hair Afferents to Giant Interneurons." *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 166 (1) (November): 133–142.
- Blanpied, Thomas A, and Michael D Ehlers. 2004. "Microanatomy of Dendritic Spines: Emerging Principles of Synaptic Pathology in Psychiatric and Neurological Disease." *Biological Psychiatry* 55 (12) (June 15): 1121–1127. doi:10.1016/j.biopsych.2003.10.006.
- Blanpied, Thomas A, Derek B Scott, and Michael D Ehlers. 2002. "Dynamics and Regulation of Clathrin Coats at Specialized Endocytic Zones of Dendrites and Spines." *Neuron* 36 (3) (October 24): 435–449.
- Bloch-Gallego, E, I Le Roux, A H Joliot, M Volovitch, C E Henderson, and A Prochiantz. 1993. "Antennapedia Homeobox Peptide Enhances Growth and Branching of Embryonic Chicken Motoneurons in Vitro." *The Journal of Cell Biology* 120 (2) (January):

- Bloodgood, Brenda L, and Bernardo L Sabatini. 2005. "Neuronal Activity Regulates Diffusion across the Neck of Dendritic Spines." *Science (New York, N.Y.)* 310 (5749) (November 4): 866–869. doi:10.1126/science.1114816.
- Bloom, G S, F C Luca, and R B Vallee. 1984. "Widespread Cellular Distribution of MAP-1A (microtubule-Associated Protein 1A) in the Mitotic Spindle and on Interphase Microtubules." *The Journal of Cell Biology* 98 (1) (January): 331–340.
- Bloom, G S, T A Schoenfeld, and R B Vallee. "Widespread Distribution of the Major Polypeptide Component of MAP 1 (microtubule-Associated Protein 1) in the Nervous System." *The Journal of Cell Biology* 98, no. 1 (January 1984): 320–330.
- Boeckers, T M, C Winter, K H Smalla, M R Kreutz, J Bockmann, C Seidenbecher, C C Garner, and E D Gundelfinger. 1999. "Proline-Rich Synapse-Associated Proteins ProSAP1 and ProSAP2 Interact with Synaptic Proteins of the SAPAP/GKAP Family." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 264 (1): 247–52. doi:10.1006/bbrc.1999.1489.
- Bolduc, Nathalie, Sarah Hake, and David Jackson. 2008. "Dual Functions of the KNOTTED1 Homeodomain: Sequence-Specific DNA Binding and Regulation of Cell-to-Cell Transport." *Science Signaling* 1 (23): pe28. doi:10.1126/scisignal.123pe28.
- Bonanomi, Dario, Andrea Menegon, Annarita Miccio, Giuliana Ferrari, Anna Corradi, Hung-Teh Kao, Fabio Benfenati, and Flavia Valtorta. 2005. "Phosphorylation of Synapsin I by cAMP-Dependent Protein Kinase Controls Synaptic Vesicle Dynamics in Developing Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (32): 7299–7308. doi:10.1523/JNEUROSCI.1573-05.2005.
- Bongmba, Odelia Y N, Luis A Martinez, Mary E Elhardt, Karlis Butler, and Maria V Tejada-Simon. 2011. "Modulation of Dendritic Spines and Synaptic Function by Rac1: A Possible Link to Fragile X Syndrome Pathology." *Brain Research* 1399 (July 5): 79–95. doi:10.1016/j.brainres.2011.05.020.
- Bonhoeffer, Tobias, and Rafael Yuste. 2002. "Spine Motility. Phenomenology, Mechanisms, and Function." *Neuron* 35 (6) (September 12): 1019–1027.
- Bonini, Sara Anna, Giulia Ferrari-Toninelli, Daniela Uberti, Mery Montinaro, Laura Buizza, Cristina Lanni, Mariagrazia Grilli, and Maurizio Memo. 2011. "Nuclear Factor KB-Dependent Neurite Remodeling Is Mediated by Notch Pathway." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (32) (August 10): 11697–11705. doi:10.1523/JNEUROSCI.1113-11.2011.
- Borgdorff, Aren J, and Daniel Choquet. 2002. "Regulation of AMPA Receptor Lateral Movements." *Nature* 417 (6889) (June 6): 649–653. doi:10.1038/nature00780.
- Bourgeron, Thomas. 2009. "A Synaptic Trek to Autism." *Current Opinion in Neurobiology* 19 (2) (April): 231–234. doi:10.1016/j.conb.2009.06.003.
- Bourne, Jennifer N, and Kristen M Harris. 2008. "Balancing Structure and Function at Hippocampal Dendritic Spines." *Annual Review of Neuroscience* 31: 47–67. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125646.
- Bourne, Jennifer, and Kristen M Harris. 2007. "Do Thin Spines Learn to Be Mushroom Spines That Remember?" *Current Opinion in Neurobiology* 17 (3) (June): 381–386. doi:10.1016/j.conb.2007.04.009.
- Bozdagi, O, W Shan, H Tanaka, D L Benson, and G W Huntley. 2000. "Increasing Numbers of Synaptic Puncta during Late-Phase LTP: N-Cadherin Is Synthesized, Recruited to Synaptic Sites, and Required for Potentiation." *Neuron* 28 (1) (October): 245–259.
- Bozdagi, Ozlem, Vanja Nagy, Kimberly T Kwei, and George W Huntley. 2007. "In Vivo Roles for Matrix Metalloproteinase-9 in Mature Hippocampal Synaptic Physiology and Plasticity." *Journal of Neurophysiology* 98 (1) (July): 334–344. doi:10.1152/jn.00202.2007.
- Braak, H, and E Braak. 1997. "Diagnostic Criteria for Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 18 (4 Suppl): S85–88.
- Bragin, A, G Jandó, Z Nádasdy, J Hetke, K Wise, and G Buzsáki. 1995. "Gamma (40–100 Hz) Oscillation in the Hippocampus of the Behaving Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (1 Pt 1) (January): 47–60.
- Braisted, J E, T McLaughlin, H U Wang, G C Friedman, D J Anderson, and D D O'leary. 1997. "Graded and Lamina-Specific Distributions of Ligands of EphB Receptor Tyrosine Kinases in the Developing Retinotectal System." *Developmental Biology* 191 (1) (November 1): 14–28. doi:10.1006/dbio.1997.8706.
- Braitenberg, V, & Schüz, A. *Anatomy of the Cortex: Statistics and Geometry* (eds Barlow, H. B. et al.) (Springer, Berlin, 1991).
- Bramham, Clive R, Maria N Alme, Margarethe Bittins, Sjoukje D Kuipers, Rajeevkumar R Nair, Balagopal Pai, Debabrata Panja, et al. 2010. "The Arc of Synaptic Memory." *Experimental Brain Research* 200 (2) (January): 125–140. doi:10.1007/s00221-009-1959-2.
- Bramham, Clive R. 2008. "Local Protein Synthesis, Actin Dynamics, and LTP Consolidation." *Current Opinion in Neurobiology* 18 (5) (October): 524–531. doi:10.1016/j.conb.2008.09.013.
- Bresler, T, Y Ramati, P L Zamorano, R Zhai, C C Garner, and N E Ziv. "The Dynamics of SAP90/PSD-95 Recruitment to New Synaptic Junctions." *Molecular and Cellular Neurosciences* 18, no. 2 (August 2001): 149–167. doi:10.1006/mcne.2001.1012.

- Bresler, T, Y Ramati, P L Zamorano, R Zhai, C C Garner, and N E Ziv. 2001. "The Dynamics of SAP90/PSD-95 Recruitment to New Synaptic Junctions." *Molecular and Cellular Neurosciences* 18 (2) (August): 149–167. doi:10.1006/mcne.2001.1012.
- Breunig, Joshua J, John Silbereis, Flora M Vaccarino, Nenad Sestan, and Pasko Rakic. 2007. "Notch Regulates Cell Fate and Dendrite Morphology of Newborn Neurons in the Postnatal Dentate Gyrus." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (51) (December 18): 20558–20563. doi:10.1073/pnas.0710156104.
- Brielmaier, Jennifer, Paul G Matteson, Jill L Silverman, Julia M Senerth, Samantha Kelly, Matthieu Genestine, James H Millonig, Emanuel DiCicco-Bloom, and Jacqueline N Crawley. 2012. "Autism-Relevant Social Abnormalities and Cognitive Deficits in Engrailed-2 Knockout Mice." *PloS One* 7 (7): e40914. doi:10.1371/journal.pone.0040914.
- Brunet, Isabelle, Ariel A Di Nardo, Laure Sonnier, Marine Beurdeley, and Alain Prochiantz. 2007. "The Topological Role of Homeoproteins in the Developing Central Nervous System." *Trends in Neurosciences* 30 (6) (June): 260–267. doi:10.1016/j.tins.2007.03.010.
- Brunet, Isabelle, Christine Weinl, Michael Piper, Alain Trembleau, Michel Volovitch, William Harris, Alain Prochiantz, and Christine Holt. 2005. "The Transcription Factor Engrailed-2 Guides Retinal Axons." *Nature* 438 (7064) (November 3): 94–98. doi:10.1038/nature04110.
- Buchs, P A, and D Muller. 1996. "Induction of Long-Term Potentiation Is Associated with Major Ultrastructural Changes of Activated Synapses." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (15) (July 23): 8040–8045.
- Buckmaster, P S, and I Soltesz. 1996. "Neurobiology of Hippocampal Interneurons: A Workshop Review." *Hippocampus* 6 (3): 330–339. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:3<330::AID-HIPO9>3.0.CO;2-Q.
- Bukalo, O, M Schachner, and A Dityatev. 2001. "Modification of Extracellular Matrix by Enzymatic Removal of Chondroitin Sulfate and by Lack of Tenascin-R Differentially Affects Several Forms of Synaptic Plasticity in the Hippocampus." *Neuroscience* 104 (2): 359–369.
- Burbach, J Peter H, and Bert van der Zwaag. 2009. "Contact in the Genetics of Autism and Schizophrenia." *Trends in Neurosciences* 32 (2) (February): 69–72. doi:10.1016/j.tins.2008.11.002.
- Burette, A C, E E Strehler, and R J Weinberg. 2010. "A Plasma Membrane Ca²⁺ ATPase Isoform at the Postsynaptic Density." *Neuroscience* 169 (3) (September 1): 987–993. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.062.
- Burrone, Juan, and Venkatesh N Murthy. 2003. "Synaptic Gain Control and Homeostasis." *Current Opinion in Neurobiology* 13 (5) (October): 560–567.
- Burrone, Juan, Michael O'Byrne, and Venkatesh N Murthy. 2002. "Multiple Forms of Synaptic Plasticity Triggered by Selective Suppression of Activity in Individual Neurons." *Nature* 420 (6914) (November 28): 414–418. doi:10.1038/nature01242.
- Burton, P R. 1988. "Dendrites of Mitral Cell Neurons Contain Microtubules of Opposite Polarity." *Brain Research* 473 (1) (November 8): 107–115.
- Bury, Luke A D, and Shasta L Sabo. 2010. "How It's Made: The Synapse." *Molecular Interventions* 10 (5) (October): 282–292. doi:10.1124/mi.10.5.5.
- Cahill, Michael E, Zhong Xie, Michelle Day, Huzefa Photowala, Maria V Barbolina, Courtney A Miller, Craig Weiss, et al. 2009. "Kalirin Regulates Cortical Spine Morphogenesis and Disease-Related Behavioral Phenotypes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (31) (August 4): 13058–13063. doi:10.1073/pnas.0904636106.
- Cardin, Jessica A, Marie Carlén, Konstantinos Meletis, Ulf Knoblich, Feng Zhang, Karl Deisseroth, Li-Huei Tsai, and Christopher I Moore. 2009. "Driving Fast-Spiking Cells Induces Gamma Rhythm and Controls Sensory Responses." *Nature* 459 (7247): 663–67. doi:10.1038/nature08002.
- Carlin, R K, D J Grab, R S Cohen, and P Siekevitz. 1980. "Isolation and Characterization of Postsynaptic Densities from Various Brain Regions: Enrichment of Different Types of Postsynaptic Densities." *The Journal of Cell Biology* 86 (3) (September): 831–845.
- Carrasco, A E, W McGinnis, W J Gehring, and E M De Robertis. 1984. "Cloning of an X. Laevis Gene Expressed during Early Embryogenesis Coding for a Peptide Region Homologous to Drosophila Homeotic Genes." *Cell* 37 (2) (June): 409–414.
- Cash, S, and R Yuste. 1998. "Input Summation by Cultured Pyramidal Neurons Is Linear and Position-Independent." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (1) (January 1): 10–15.
- Cauli, B, E Audinat, B Lambolez, M C Angulo, N Ropert, K Tsuzuki, S Hestrin, and J Rossier. 1997. "Molecular and Physiological Diversity of Cortical Nonpyramidal Cells." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (10) (May 15): 3894–3906.
- Caviness, V S, Jr, and R L Sidman. "Olfactory Structures of the Forebrain in the Reeler Mutant Mouse." *The Journal of Comparative Neurology* 145, no. 1 (May 1972): 85–104. doi:10.1002/cne.901450106.
- Caviness, V S, Jr, and R L Sidman. "Time of Origin or Corresponding Cell Classes in the Cerebral Cortex of Normal and Reeler Mutant Mice: An Autoradiographic Analysis." *The Journal of Comparative Neurology* 148, no. 2 (March 15, 1973): 141–151.

doi:10.1002/cne.901480202.

Celio, M R. 1993. "Perineuronal Nets of Extracellular Matrix around Parvalbumin-Containing Neurons of the Hippocampus." *Hippocampus* 3 Spec No: 55–60.

Ceman, Stephanie, William T O'Donnell, Matt Reed, Stephana Patton, Jan Pohl, and Stephen T Warren. 2003. "Phosphorylation Influences the Translation State of FMRP-Associated Polyribosomes." *Human Molecular Genetics* 12 (24) (December 15): 3295–3305. doi:10.1093/hmg/ddg350.

Chabernaud, Camille, Maarten Mennes, Peter G Kardel, William D Gaillard, M Layne Kalbfleisch, John W Vanmeter, Roger J Packer, Michael P Milham, Francisco X Castellanos, and Maria T Acosta. 2012. "Lovastatin Regulates Brain Spontaneous Low-Frequency Brain Activity in Neurofibromatosis Type 1." *Neuroscience Letters* 515 (1) (April 25): 28–33. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.009.

Chabrier, Meredith A, Mathew Blurton-Jones, Andranik A Agazaryan, Joy L Nerhus, Hilda Martinez-Coria, and Frank M LaFerla. 2012. "Soluble A β Promotes Wild-Type Tau Pathology in Vivo." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (48) (November 28): 17345–17350. doi:10.1523/JNEUROSCI.0172-12.2012.

Chao, Moses V. "Neurotrophins and Their Receptors: A Convergence Point for Many Signalling Pathways." *Nature Reviews. Neuroscience* 4, no. 4 (April 2003): 299–309. doi:10.1038/nrn1078.

Chatelin, L, M Volovitch, A H Joliot, F Perez, and A Prochiantz. 1996. "Transcription Factor Hoxa-5 Is Taken up by Cells in Culture and Conveyed to Their Nuclei." *Mechanisms of Development* 55 (2) (April): 111–117.

Cheh, Michelle A, James H Millonig, Lauren M Roselli, Xue Ming, Erin Jacobsen, Silky Kamdar, and George C Wagner. 2006. "En2 Knockout Mice Display Neurobehavioral and Neurochemical Alterations Relevant to Autism Spectrum Disorder." *Brain Research* 1116 (1) (October 20): 166–176. doi:10.1016/j.brainres.2006.07.086.

Chen, Chen, Alexander Wirth, and Evgeni Ponimaskin. "Cdc42: An Important Regulator of Neuronal Morphology." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 44, no. 3 (March 2012): 447–451. doi:10.1016/j.biocel.2011.11.022.

Chen, Hongxin, and Bonnie L Firestein. "RhoA Regulates Dendrite Branching in Hippocampal Neurons by Decreasing Cypin Protein Levels." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27, no. 31 (August 1, 2007): 8378–8386. doi:10.1523/JNEUROSCI.0872-07.2007.

Chen, Maxine, Kenyatta G Lucas, Barbara F Akum, Gaithri Balasingam, Tamara M Stawicki, Janine M Provost, Gary M Riefler, Rebecca J Jörnsten, and Bonnie L Firestein. 2005. "A Novel Role for Snapin in Dendrite Patterning: Interaction with Cypin." *Molecular Biology of the Cell* 16 (11) (November): 5103–5114. doi:10.1091/mbc.E05-02-0165.

Cheng, Yulan, Anamaria Sudarov, Kamila U Szulc, Sema K Sgaier, Daniel Stephen, Daniel H Turnbull, and Alexandra L Joyner. "The Engrailed Homeobox Genes Determine the Different Foliation Patterns in the Vermis and Hemispheres of the Mammalian Cerebellum." *Development (Cambridge, England)* 137, no. 3 (February 2010): 519–529. doi:10.1242/dev.027045.

Cheng, Yulan, Anamaria Sudarov, Kamila U Szulc, Sema K Sgaier, Daniel Stephen, Daniel H Turnbull, and Alexandra L Joyner. 2010. "The Engrailed Homeobox Genes Determine the Different Foliation Patterns in the Vermis and Hemispheres of the Mammalian Cerebellum." *Development (Cambridge, England)* 137 (3) (February): 519–529. doi:10.1242/dev.027045.

Cheung, Zeld H, Wing Hong Chin, Yu Chen, Yu Pong Ng, and Nancy Y Ip. 2007. "Cdk5 Is Involved in BDNF-Stimulated Dendritic Growth in Hippocampal Neurons." *PLoS Biology* 5 (4) (April): e63. doi:10.1371/journal.pbio.0050063.

Cheung, Zeld H, and Nancy Y Ip. 2007. "The Roles of Cyclin-Dependent Kinase 5 in Dendrite and Synapse Development." *Biotechnology Journal* 2 (8) (August): 949–957. doi:10.1002/biot.200700056.

Chez, Michael G, Mina Chang, Valerie Krasne, Carolyn Coughlan, Matthew Kominsky, and Aaron Schwartz. 2006. "Frequency of Epileptiform EEG Abnormalities in a Sequential Screening of Autistic Patients with No Known Clinical Epilepsy from 1996 to 2005." *Epilepsy & Behavior: E&B* 8 (1) (February): 267–271. doi:10.1016/j.yebeh.2005.11.001.

Chiappalone, Michela, Silvia Casagrande, Mariateresa Tedesco, Flavia Valtorta, Pietro Baldelli, Sergio Martinoia, and Fabio Benfenati. 2009. "Opposite Changes in Glutamatergic and GABAergic Transmission Underlie the Diffuse Hyperexcitability of Synapsin I-Deficient Cortical Networks." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 19 (6): 1422–39. doi:10.1093/cercor/bhn182.

Chih, Ben, Holly Engelman, and Peter Scheiffele. 2005. "Control of Excitatory and Inhibitory Synapse Formation by Neuroligins." *Science (New York, N.Y.)* 307 (5713) (February 25): 1324–1328. doi:10.1126/science.1107470.

Cho, K W, E A Morita, C V Wright, and E M De Robertis. 1991. "Overexpression of a Homeodomain Protein Confers Axis-Forming Activity to Uncommitted *Xenopus* Embryonic Cells." *Cell* 65 (1) (April 5): 55–64.

Choi Jiyeon, Silky Kamdar, Taslima Rahman, Paul G Matteson and James H Millonig; ENGRAILED 2 (EN2) Genetic and Functional Analysis; "Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System" Chapter 1 «Autism Spectrum Disorders - From Genes to Environment», book edited by Tim Williams, ISBN 978-953-307-558-7, Published: September 6, 2011 under CC BY-NC-SA 3.0 license. DOI: 10.5772/18867

Choi, Catherine H, Brian P Schoenfeld, Aaron J Bell, Paul Hinchey, Maria Kollaros, Michael J Gertner, Newton H Woo, *et al.* 2011. "Pharmacological Reversal of Synaptic Plasticity Deficits in the Mouse Model of Fragile X Syndrome by Group II mGluR Antagonist or Lithium Treatment." *Brain Research* 1380 (March 22): 106–119. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.032.

- Choi, Jiyeon, Myka R Ababon, Paul G Matteson, and James H Millonig. 2012. "Cut-like Homeobox 1 and Nuclear Factor I/B Mediate Engrailed-2 Autism Spectrum Disorder-Associated Haplotype Function." *Human Molecular Genetics* 21 (7) (April 1): 1566–1580. doi:10.1093/hmg/ddr594.
- Choi, Seungwon, Jaewon Ko, Jae-Ran Lee, Hyun Woo Lee, Karam Kim, Hye Sun Chung, Hyun Kim, and Eunjoon Kim. 2006. "ARF6 and EFA6A Regulate the Development and Maintenance of Dendritic Spines." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (18) (May 3): 4811–4819. doi:10.1523/JNEUROSCI.4182-05.2006.
- Choquet, Daniel, and Antoine Triller. 2013. "The Dynamic Synapse." *Neuron* 80 (3) (October 30): 691–703. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.013.
- Christiaens, Bart, Sofie Symoens, Stefan Verheyden, Yves Engelborghs, Alain Joliot, Alain Prochiantz, Joël Vandekerckhove, Maryvonne Rosseneu, Berlinda Vanloo, and Stefan Vanderheyden. 2002. "Tryptophan Fluorescence Study of the Interaction of Penetratin Peptides with Model Membranes." *European Journal of Biochemistry / FEBS* 269 (12) (June): 2918–2926.
- Chrobak, J J, and G Buzsáki. 1994. "Selective Activation of Deep Layer (V-VI) Retrohippocampal Cortical Neurons during Hippocampal Sharp Waves in the Behaving Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (10) (October): 6160–6170.
- Cingolani, Lorenzo A, and Yukiko Goda. 2008. "Actin in Action: The Interplay between the Actin Cytoskeleton and Synaptic Efficacy." *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (5) (May): 344–356. doi:10.1038/nrn2373.
- Ciossek, T, B Monschau, C Kremoser, J Löschinger, S Lang, B K Müller, F Bonhoeffer, and U Drescher. 1998. "Eph Receptor-Ligand Interactions Are Necessary for Guidance of Retinal Ganglion Cell Axons in Vitro." *The European Journal of Neuroscience* 10 (5) (May): 1574–1580.
- Citri, Ami, and Robert C Malenka. 2008. "Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33 (1) (January): 18–41. doi:10.1038/sj.npp.1301559.
- Coleman, R, M Silbermann, D Gershon, and A Z Reznick. 1987. "Effects of Long-Term Running Stress on the Ultrastructure of the Aging Mouse Heart." *Gerontology* 33 (1): 19–33.
- Colledge, M, R A Dean, G K Scott, L K Langeberg, R L Haganir, and J D Scott. 2000. "Targeting of PKA to Glutamate Receptors through a MAGUK-AKAP Complex." *Neuron* 27 (1) (July): 107–119.
- Comery, T A, J B Harris, P J Willems, B A Oostra, S A Irwin, I J Weiler, and W T Greenough. 1997. "Abnormal Dendritic Spines in Fragile X Knockout Mice: Maturation and Pruning Deficits." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (10) (May 13): 5401–5404.
- Conde, Cecilia, and Alfredo Cáceres. 2009. "Microtubule Assembly, Organization and Dynamics in Axons and Dendrites." *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (5) (May): 319–332. doi:10.1038/nrn2631.
- Contractor, Anis, Cheryl Rogers, Cornelia Maron, Mark Henkemeyer, Geoffrey T Swanson, and Stephen F Heinemann. 2002. "Trans-Synaptic Eph Receptor-Ephrin Signaling in Hippocampal Mossy Fiber LTP." *Science (New York, N.Y.)* 296 (5574) (June 7): 1864–1869. doi:10.1126/science.1069081.
- Costa-Mattioli, Mauro, Wayne S Sossin, Eric Klann, and Nahum Sonenberg. 2009. "Translational Control of Long-Lasting Synaptic Plasticity and Memory." *Neuron* 61 (1) (January 15): 10–26. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.055.
- Costa-Mattioli, Mauro, Wayne S Sossin, Eric Klann, and Nahum Sonenberg. 2009. "Translational Control of Long-Lasting Synaptic Plasticity and Memory." *Neuron* 61 (1) (January 15): 10–26. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.055.
- Cotman, C W, D A Matthews, D Taylor, and G Lynch. "Synaptic Rearrangement in the Dentate Gyrus: Histochemical Evidence of Adjustments after Lesions in Immature and Adult Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70, no. 12 (December 1973): 3473–3477.
- Cotman, C W, D A Matthews, D Taylor, and G Lynch. 1973. "Synaptic Rearrangement in the Dentate Gyrus: Histochemical Evidence of Adjustments after Lesions in Immature and Adult Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70 (12) (December): 3473–3477.
- Couch, Brian A, George J DeMarco, Shannon L Gourley, and Anthony J Koleske. 2010. "Increased Dendrite Branching in AbetaPP/PS1 Mice and Elongation of Dendrite Arbors by Fasudil Administration." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 20 (4): 1003–1008. doi:10.3233/JAD-2010-091114.
- Court, Felipe A, and Michael P Coleman. 2012. "Mitochondria as a Central Sensor for Axonal Degenerative Stimuli." *Trends in Neurosciences* 35 (6) (June): 364–372. doi:10.1016/j.tins.2012.04.001.
- Coyle, Joseph T. 2006. "Substance Use Disorders and Schizophrenia: A Question of Shared Glutamatergic Mechanisms." *Neurotoxicity Research* 10 (3–4) (December): 221–233.
- Crain, B, C Cotman, D Taylor, and G Lynch. "A Quantitative Electron Microscopic Study of Synaptogenesis in the Dentate Gyrus

of the Rat." *Brain Research* 63 (December 7, 1973): 195–204.

Craven, S E, A E El-Husseini, and D S Bredt. "Synaptic Targeting of the Postsynaptic Density Protein PSD-95 Mediated by Lipid and Protein Motifs." *Neuron* 22, no. 3 (March 1999): 497–509.

Crawford, K M, and P C Zambryski. 2001. "Non-Targeted and Targeted Protein Movement through Plasmodesmata in Leaves in Different Developmental and Physiological States." *Plant Physiology* 125 (4) (April): 1802–1812.

Cruz-Martín, Alberto, Michelle Crespo, and Carlos Portera-Cailliau. 2010. "Delayed Stabilization of Dendritic Spines in Fragile X Mice." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (23) (June 9): 7793–7803. doi:10.1523/JNEUROSCI.0577-10.2010.

Cubelos, Beatriz, Alvaro Sebastián-Serrano, Leonardo Beccari, Maria Elisa Calcagnotto, Elsa Cisneros, Seonhee Kim, Ana Dopazo, *et al.* 2010. "Cux1 and Cux2 Regulate Dendritic Branching, Spine Morphology, and Synapses of the Upper Layer Neurons of the Cortex." *Neuron* 66 (4) (May 27): 523–535. doi:10.1016/j.neuron.2010.04.038.

Cui-Wang, Tingting, Cyril Hanus, Tao Cui, Thomas Helton, Jennifer Bourne, Deborah Watson, Kristen M Harris, and Michael D Ehlers. 2012. "Local Zones of Endoplasmic Reticulum Complexity Confine Cargo in Neuronal Dendrites." *Cell* 148 (1-2) (January 20): 309–321. doi:10.1016/j.cell.2011.11.056.

D'Arcangelo, Gabriella. 2006. "Reelin Mouse Mutants as Models of Cortical Development Disorders." *Epilepsy & Behavior: E&B* 8 (1) (February): 81–90. doi:10.1016/j.yebeh.2005.09.005.

Da Silva, Jorge Santos, and Carlos G Dotti. 2002. "Breaking the Neuronal Sphere: Regulation of the Actin Cytoskeleton in Neuritogenesis." *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (9) (September): 694–704. doi:10.1038/nrn918.

Da Silva, Jorge Santos, Miguel Medina, Cecilia Zuliani, Alessia Di Nardo, Walter Witke, and Carlos G Dotti. 2003. "RhoA/ROCK Regulation of Neuritogenesis via Profilin IIa-Mediated Control of Actin Stability." *The Journal of Cell Biology* 162 (7) (September 29): 1267–1279. doi:10.1083/jcb.200304021.

Dahlhaus, Regina, and Alaa El-Husseini. 2010. "Altered Neuroligin Expression Is Involved in Social Deficits in a Mouse Model of the Fragile X Syndrome." *Behavioural Brain Research* 208 (1) (March 17): 96–105. doi:10.1016/j.bbr.2009.11.019.

Dahlhaus, Regina, Rochelle M Hines, Brennan D Eadie, Timal S Kannangara, Dustin J Hines, Craig E Brown, Brian R Christie, and Alaa El-Husseini. 2010. "Overexpression of the Cell Adhesion Protein Neuroligin-1 Induces Learning Deficits and Impairs Synaptic Plasticity by Altering the Ratio of Excitation to Inhibition in the Hippocampus." *Hippocampus* 20 (2) (February): 305–322. doi:10.1002/hipo.20630.

Dailey, M E, and S J Smith. "The Dynamics of Dendritic Structure in Developing Hippocampal Slices." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 16, no. 9 (May 1, 1996): 2983–2994.

Dailey, M E, and S J Smith. 1996. "The Dynamics of Dendritic Structure in Developing Hippocampal Slices." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 16 (9) (May 1): 2983–2994.

Dalva, M B, M A Takasu, M Z Lin, S M Shamah, L Hu, N W Gale, and M E Greenberg. 2000. "EphB Receptors Interact with NMDA Receptors and Regulate Excitatory Synapse Formation." *Cell* 103 (6) (December 8): 945–956.

Dalva, Matthew B, Andrew C McClelland, and Matthew S Kayser. 2007. "Cell Adhesion Molecules: Signalling Functions at the Synapse." *Nature Reviews. Neuroscience* 8 (3) (March): 206–220. doi:10.1038/nrn2075.

Danglot, Lydia, Thomas Freret, Nicolas Le Roux, Nicolas Narboux Nème, Andrea Burgo, Vincent Hyenne, Anne Roumier, *et al.* 2012. "Vezatin Is Essential for Dendritic Spine Morphogenesis and Functional Synaptic Maturation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (26) (June 27): 9007–9022. doi:10.1523/JNEUROSCI.3084-11.2012.

Davies, D Mark, Simon R Johnson, Anne E Tattersfield, J Chris Kingswood, Jane A Cox, Deborah L McCartney, Tim Doyle, *et al.* 2008. "Sirolimus Therapy in Tuberous Sclerosis or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis." *The New England Journal of Medicine* 358 (2) (January 10): 200–203. doi:10.1056/NEJMc072500.

Davies, William, Anthony Isles, Rachel Smith, Delicia Karunadasa, Doreen Burrmann, Trevor Humby, Obah Ojarikre, *et al.* 2005. "Xlr3b Is a New Imprinted Candidate for X-Linked Parent-of-Origin Effects on Cognitive Function in Mice." *Nature Genetics* 37 (6) (June): 625–629. doi:10.1038/ng1577.

Davis, C A, and A L Joyner. 1988. "Expression Patterns of the Homeo Box-Containing Genes En-1 and En-2 and the Proto-Oncogene Int-1 Diverge during Mouse Development." *Genes & Development* 2 (12B) (December): 1736–1744.

De Camilli, P, P E Miller, F Navone, W E Theurkauf, and R B Vallee. 1984. "Distribution of Microtubule-Associated Protein 2 in the Nervous System of the Rat Studied by Immunofluorescence." *Neuroscience* 11 (4) (April): 817–846.

De Curtis, Ivan. "Functions of Rac GTPases during Neuronal Development." *Developmental Neuroscience* 30, no. 1–3 (2008): 47–58. doi:10.1159/000109851.

De Felice, Fernanda G, Diana Wu, Mary P Lambert, Sara J Fernandez, Pauline T Velasco, Pascale N Lacor, Eileen H Bigio, *et al.* 2008. "Alzheimer's Disease-Type Neuronal Tau Hyperphosphorylation Induced by A Beta Oligomers." *Neurobiology of Aging* 29 (9) (September): 1334–1347. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.029.

De Felice, Fernanda G., Diana Wu, Mary P. Lambert, Sara J. Fernandez, Pauline T. Velasco, Pascale N. Lacor, Eileen H. Bigio, *et al.*

2008. "Alzheimer's Disease-Type Neuronal Tau Hyperphosphorylation Induced by A β Oligomers." *Neurobiology of Aging* 29 (9) (September): 1334–1347. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.029.
- De Roo, Mathias, Paul Klausner, Pablo Mendez, Lorenzo Pogliana, and Dominique Muller. 2008. "Activity-Dependent PSD Formation and Stabilization of Newly Formed Spines in Hippocampal Slice Cultures." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 18 (1) (January): 151–161. doi:10.1093/cercor/bhm041.
- De Rubeis, Silvia, and Claudia Bagni. 2010. "Fragile X Mental Retardation Protein Control of Neuronal mRNA Metabolism: Insights into mRNA Stability." *Molecular and Cellular Neurosciences* 43 (1) (January): 43–50. doi:10.1016/j.mcn.2009.09.013.
- De Rubeis, Silvia, Emanuela Pasciuto, Ka Wan Li, Esperanza Fernández, Daniele Di Marino, Andrea Buzzi, Linnaea E. Ostroff, et al. 2013. "CYFIP1 Coordinates mRNA Translation and Cytoskeleton Remodeling to Ensure Proper Dendritic Spine Formation." *Neuron* 79 (6) (September 18): 1169–1182. doi:10.1016/j.neuron.2013.06.039.
- De Ruiter, J P, and H B Uylings. 1987. "Morphometric and Dendritic Analysis of Fascia Dentata Granule Cells in Human Aging and Senile Dementia." *Brain Research* 402 (2) (February 3): 217–229.
- De Simoni, Anna, Claudius B Griesinger, and Frances A Edwards. 2003. "Development of Rat CA1 Neurones in Acute versus Organotypic Slices: Role of Experience in Synaptic Morphology and Activity." *The Journal of Physiology* 550 (Pt 1) (July 1): 135–147. doi:10.1113/jphysiol.2003.039099.
- Debanne, D, B H Gähwiler, and S M Thompson. 1996. "Cooperative Interactions in the Induction of Long-Term Potentiation and Depression of Synaptic Excitation between Hippocampal CA3-CA1 Cell Pairs in Vitro." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (20) (October 1): 11225–11230.
- DeFelipe, J. 1997. "Types of Neurons, Synaptic Connections and Chemical Characteristics of Cells Immunoreactive for Calbindin-D28K, Parvalbumin and Calretinin in the Neocortex." *Journal of Chemical Neuroanatomy* 14 (1) (December): 1–19.
- DeMarco, S J, and E E Strehler. 2001. "Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase Isoforms 2b and 4b Interact Promiscuously and Selectively with Members of the Membrane-Associated Guanylate Kinase Family of PDZ (PSD95/Dlg/ZO-1) Domain-Containing Proteins." *The Journal of Biological Chemistry* 276 (24) (June 15): 21594–21600. doi:10.1074/jbc.M101448200.
- Dent, Erik W, Adam V Kwiatkowski, Leslie M Mebane, Ulrike Philippar, Melanie Barzik, Douglas A Robinson, Stephanie Gupton, et al. 2007. "Filopodia Are Required for Cortical Neurite Initiation." *Nature Cell Biology* 9 (12) (December): 1347–1359. doi:10.1038/ncb1654.
- Derossi, D, A H Joliot, G Chassaing, and A Prochiantz. 1994. "The Third Helix of the Antennapedia Homeodomain Translocates through Biological Membranes." *The Journal of Biological Chemistry* 269 (14) (April 8): 10444–10450.
- Derossi, D, E J Williams, P J Green, D J Dunican, and P Doherty. 1998. "Stimulation of Mitogenesis by a Cell-Permeable PI 3-Kinase Binding Peptide." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 251 (1) (October 9): 148–152. doi:10.1006/bbrc.1998.9444.
- Derossi, D, S Calvet, A Trembleau, A Brunissen, G Chassaing, and A Prochiantz. 1996. "Cell Internalization of the Third Helix of the Antennapedia Homeodomain Is Receptor-Independent." *The Journal of Biological Chemistry* 271 (30) (July 26): 18188–18193.
- Dhanrajani, Tiruchinapalli M, Marina A Lynch, Aine Kelly, Victor I Popov, Dmitri A Rusakov, and Michael G Stewart. 2004. "Expression of Long-Term Potentiation in Aged Rats Involves Perforated Synapses but Dendritic Spine Branching Results from High-Frequency Stimulation Alone." *Hippocampus* 14 (2): 255–264. doi:10.1002/hipo.10172.
- Di Lullo, Elizabeth, Celine Haton, Chantal Le Poupon, Michel Volovitch, Alain Joliot, Jean-Leon Thomas, and Alain Prochiantz. 2011. "Paracrine Pax6 Activity Regulates Oligodendrocyte Precursor Cell Migration in the Chick Embryonic Neural Tube." *Development (Cambridge, England)* 138 (22) (November): 4991–5001. doi:10.1242/dev.066282.
- Dickstein, Dara L, Hannah Brautigam, Steven D Stockton Jr, James Schmeidler, and Patrick R Hof. 2010. "Changes in Dendritic Complexity and Spine Morphology in Transgenic Mice Expressing Human Wild-Type Tau." *Brain Structure & Function* 214 (2-3) (March): 161–179. doi:10.1007/s00429-010-0245-1.
- Dictenberg, J. B., Swanger, S. A., Antar, L. N., Singer, R. H., & Bassell, G. J. (2008). A direct role for FMRP in activity-dependent dendritic mRNA transport links filopodial-spine morphogenesis to fragile X syndrome. *Developmental Cell*, 14(6), 926–939. doi:10.1016/j.devcel.2008.04.003
- Dityatev, Alexander, Melitta Schachner, and Peter Sonderegger. 2010. "The Dual Role of the Extracellular Matrix in Synaptic Plasticity and Homeostasis." *Nature Reviews. Neuroscience* 11 (11) (November): 735–746. doi:10.1038/nrn2898.
- Dityatev, Alexander, Olena Bukalo, and Melitta Schachner. 2008. "Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity by Cell Adhesion and Repulsion Molecules." *Neuron Glia Biology* 4 (3) (August): 197–209. doi:10.1017/S1740925X09990111.
- Druehl-Salmane, G. (2009). L'autisme infantile précoce de L. Kanner : de la clinique à la structure. In L'autiste, son double et ses objets P.u.d. Rennes, ed.
- Dupont, Edmond, Alain Prochiantz, and Alain Joliot. 2007. "Identification of a Signal Peptide for Unconventional Secretion." *The Journal of Biological Chemistry* 282 (12) (March 23): 8994–9000. doi:10.1074/jbc.M609246200.
- Durand, Christelle M, Catalina Betancur, Tobias M Boeckers, Juergen Bockmann, Pauline Chaste, Fabien Fauchereau, Gudrun

- Nygren, *et al.* 2007. "Mutations in the Gene Encoding the Synaptic Scaffolding Protein SHANK3 Are Associated with Autism Spectrum Disorders." *Nature Genetics* 39 (1) (January): 25–27. doi:10.1038/ng1933.
- Durand, Christelle M, Catalina Betancur, Tobias M Boeckers, Juergen Bockmann, Pauline Chaste, Fabien Fauchereau, Gudrun Nygren, *et al.* 2007. "Mutations in the Gene Encoding the Synaptic Scaffolding Protein SHANK3 Are Associated with Autism Spectrum Disorders." *Nature Genetics* 39 (1) (January): 25–27. doi:10.1038/ng1933.
- Eaton, S, and T B Kornberg. 1990. "Repression of Ci-D in Posterior Compartments of Drosophila by Engrailed." *Genes & Development* 4 (6) (June): 1068–1077.
- Edson, K J, S S Lim, G G Borisy, and P C Letourneau. 1993. "FRAP Analysis of the Stability of the Microtubule Population along the Neurites of Chick Sensory Neurons." *Cell Motility and the Cytoskeleton* 25 (1): 59–72. doi:10.1002/cm.970250108.
- Edwards, F A. 1995. "Anatomy and Electrophysiology of Fast Central Synapses Lead to a Structural Model for Long-Term Potentiation." *Physiological Reviews* 75 (4) (October): 759–787.
- Ehlers, M D. 2000. "Reinsertion or Degradation of AMPA Receptors Determined by Activity-Dependent Endocytic Sorting." *Neuron* 28 (2) (November): 511–525.
- Ehlers, Michael D. 2003. "Activity Level Controls Postsynaptic Composition and Signaling via the Ubiquitin-Proteasome System." *Nature Neuroscience* 6 (3) (March): 231–242. doi:10.1038/nn1013.
- Ehninger, Dan, and Alcino J Silva. 2011. "Rapamycin for Treating Tuberous Sclerosis and Autism Spectrum Disorders." *Trends in Molecular Medicine* 17 (2) (February): 78–87. doi:10.1016/j.molmed.2010.10.002.
- Ehrlich, Ingrid, and Roberto Malinow. 2004. "Postsynaptic Density 95 Controls AMPA Receptor Incorporation during Long-Term Potentiation and Experience-Driven Synaptic Plasticity." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (4) (January 28): 916–927. doi:10.1523/JNEUROSCI.4733-03.2004.
- Elia, Lisa P, Miya Yamamoto, Keling Zang, and Louis F Reichardt. 2006. "p120 Catenin Regulates Dendritic Spine and Synapse Development through Rho-Family GTPases and Cadherins." *Neuron* 51 (1) (July 6): 43–56. doi:10.1016/j.neuron.2006.05.018.
- Engert, F, and T Bonhoeffer. "Dendritic Spine Changes Associated with Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity." *Nature* 399, no. 6731 (May 6, 1999): 66–70. doi:10.1038/19978.
- Erickson, Craig A, Jennifer E Mullett, and Christopher J McDougle. 2010. "Brief Report: Acamprosate in Fragile X Syndrome." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 40 (11) (November): 1412–1416. doi:10.1007/s10803-010-0988-9.
- Erlander, M G, and A J Tobin. 1991. "The Structural and Functional Heterogeneity of Glutamic Acid Decarboxylase: A Review." *Neurochemical Research* 16 (3) (March): 215–226.
- Erlander, M G, N J Tillakaratne, S Feldblum, N Patel, and A J Tobin. 1991. "Two Genes Encode Distinct Glutamate Decarboxylases." *Neuron* 7 (1) (July): 91–100.
- Eroglu, Cagla, Nicola J Allen, Michael W Susman, Nancy A O'Rourke, Chan Young Park, Engin Ozkan, Chandrani Chakraborty, *et al.* 2009. "Gabapentin Receptor $\alpha\delta$ -1 Is a Neuronal Thrombospondin Receptor Responsible for Excitatory CNS Synaptogenesis." *Cell* 139 (2) (October 16): 380–392. doi:10.1016/j.cell.2009.09.025.
- Ethell, I M, F Irie, M S Kalo, J R Couchman, E B Pasquale, and Y Yamaguchi. 2001. "EphB/syndecan-2 Signaling in Dendritic Spine Morphogenesis." *Neuron* 31 (6) (September 27): 1001–1013.
- Ethell, I M, K Hagihara, Y Miura, F Irie, and Y Yamaguchi. 2000. "Synbindin, A Novel Syndecan-2-Binding Protein in Neuronal Dendritic Spines." *The Journal of Cell Biology* 151 (1) (October 2): 53–68.
- Ey, Elodie, Claire S Leblond, and Thomas Bourgeron. 2011. "Behavioral Profiles of Mouse Models for Autism Spectrum Disorders." *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research* 4 (1) (February): 5–16. doi:10.1002/aur.175.
- Fariás, Ginny G, Juan A Godoy, Félix Hernández, Jesús Avila, Abraham Fisher, and Nibaldo C Inestrosa. 2004. "M1 Muscarinic Receptor Activation Protects Neurons from Beta-Amyloid Toxicity. A Role for Wnt Signaling Pathway." *Neurobiology of Disease* 17 (2) (November): 337–348. doi:10.1016/j.nbd.2004.07.016.
- Fatemi, S Hossein, Amy R Halt, Joel M Stary, Reena Kanodia, S Charles Schulz, and George R Realmuto. 2002. "Glutamic Acid Decarboxylase 65 and 67 kDa Proteins Are Reduced in Autistic Parietal and Cerebellar Cortices." *Biological Psychiatry* 52 (8) (October 15): 805–810.
- Felch, Andrew C, and Richard H Granger. 2008. "The Hypergeometric Connectivity Hypothesis: Divergent Performance of Brain Circuits with Different Synaptic Connectivity Distributions." *Brain Research* 1202 (April 2): 3–13. doi:10.1016/j.brainres.2007.06.044.
- Fellin, Tommaso, Olivier Pascual, Sara Gobbo, Tullio Pozzan, Philip G Haydon, and Giorgio Carmignoto. 2004. "Neuronal Synchrony Mediated by Astrocytic Glutamate through Activation of Extrasynaptic NMDA Receptors." *Neuron* 43 (5) (September 2): 729–743. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.011.
- Fiala, J C, M Feinberg, V Popov, and K M Harris. 1998. "Synaptogenesis via Dendritic Filopodia in Developing Hippocampal Area CA1." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (21) (November 1): 8900–8911.
- Filosa, Alessandro, Sónia Paixão, Silke D Honsek, Maria A Carmona, Lore Becker, Berend Feddersen, Louise Gaitanos, *et al.* 2009.

- "Neuron-Glia Communication via EphA4/ephrin-A3 Modulates LTP through Glial Glutamate Transport." *Nature Neuroscience* 12 (10) (October): 1285–1292. doi:10.1038/nn.2394.
- Firestein, B L, B L Firestein, J E Brenman, C Aoki, A M Sanchez-Perez, A E El-Husseini, and D S Bredt. "Cypin: A Cytosolic Regulator of PSD-95 Postsynaptic Targeting." *Neuron* 24, no. 3 (November 1999): 659– 672.
- Firestein, B L, B L Firestein, J E Brenman, C Aoki, A M Sanchez-Perez, A E El-Husseini, and D S Bredt. 1999. "Cypin: A Cytosolic Regulator of PSD-95 Postsynaptic Targeting." *Neuron* 24 (3) (November): 659–672.
- Fischer, M, S Kaech, D Knutti, and A Matus. 1998. "Rapid Actin-Based Plasticity in Dendritic Spines." *Neuron* 20 (5) (May): 847–854.
- Fischer, M, S Kaech, U Wagner, H Brinkhaus, and A Matus. 2000. "Glutamate Receptors Regulate Actin-Based Plasticity in Dendritic Spines." *Nature Neuroscience* 3 (9) (September): 887–894. doi:10.1038/78791.
- Folstein, S E, and B Rosen-Sheidley. 2001. "Genetics of Autism: Complex Aetiology for a Heterogeneous Disorder." *Nature Reviews. Genetics* 2 (12) (December): 943–955. doi:10.1038/35103559.
- Folstein, S E, and R E Mankoski. 2000. "Chromosome 7q: Where Autism Meets Language Disorder?" *American Journal of Human Genetics* 67 (2) (August): 278–281. doi:10.1086/303034.
- Fombonne, E. 1999. "The Epidemiology of Autism: A Review." *Psychological Medicine* 29 (4) (July): 769–786.
- Fombonne, Eric. 2003. "Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33 (4) (August): 365–382.
- Fombonne, Eric. 2005. "Epidemiology of Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders." *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 Suppl 10: 3–8.
- Fonseca, Rosalina, Ramunas M Vabulas, F Ulrich Hartl, Tobias Bonhoeffer, and U Valentin Nägerl. 2006. "A Balance of Protein Synthesis and Proteasome-Dependent Degradation Determines the Maintenance of LTP." *Neuron* 52 (2) (October 19): 239–245. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.015.
- Fraser, D D, and B A MacVicar. 1991. "Low-Threshold Transient Calcium Current in Rat Hippocampal Lacunosum-Molecular Interneurons: Kinetics and Modulation by Neurotransmitters." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 11 (9) (September): 2812–2820.
- Fraser, M M, I T Bayazitov, S S Zakharenko, and S J Baker. 2008. "Phosphatase and Tensin Homolog, Deleted on Chromosome 10 Deficiency in Brain Causes Defects in Synaptic Structure, Transmission and Plasticity, and Myelination Abnormalities." *Neuroscience* 151 (2) (January 24): 476–488. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.10.048.
- Freund, T F, and G Buzsáki. 1996. "Interneurons of the Hippocampus." *Hippocampus* 6 (4): 347–470. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I.
- Friedman, H V, T Bresler, C C Garner, and N E Ziv. 2000. "Assembly of New Individual Excitatory Synapses: Time Course and Temporal Order of Synaptic Molecule Recruitment." *Neuron* 27 (1) (July): 57–69.
- Frisén, J, P A Yates, T McLaughlin, G C Friedman, D D O'Leary, and M Barbacid. 1998. "Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) Is Essential for Proper Retinal Axon Guidance and Topographic Mapping in the Mammalian Visual System." *Neuron* 20 (2) (February): 235–243.
- Frost, Nicholas A, Hsiangmin E Lu, and Thomas A Blanpied. 2012. "Optimization of Cell Morphology Measurement via Single-Molecule Tracking PALM." *PloS One* 7 (5): e36751. doi:10.1371/journal.pone.0036751.
- Fuchs, Julia, Olivier Stettler, Daniel Alvarez-Fischer, Alain Prochiantz, Kenneth L Moya, and Rajiv L Joshi. 2012. "Engrailed Signaling in Axon Guidance and Neuron Survival." *The European Journal of Neuroscience* 35 (12)(June):1837–1845.doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08139.x.
- Fuerst, Peter G, Freyja Bruce, Miao Tian, Wei Wei, Justin Elstrott, Marla B Feller, Lynda Erskine, Joshua H Singer, and Robert W Burgess. 2009. "DSCAM and DSCAML1 Function in Self-Avoidance in Multiple Cell Types in the Developing Mouse Retina." *Neuron* 64 (4) (November 25): 484–497. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.027.
- Fuerst, Peter G, Freyja Bruce, Miao Tian, Wei Wei, Justin Elstrott, Marla B Feller, Lynda Erskine, Joshua H Singer, and Robert W Burgess. 2009. "DSCAM and DSCAML1 Function in Self-Avoidance in Multiple Cell Types in the Developing Mouse Retina." *Neuron* 64 (4) (November 25): 484–497. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.027.
- Fujii, Ritsuko, and Toru Takumi. 2005. "TLS Facilitates Transport of mRNA Encoding an Actin-Stabilizing Protein to Dendritic Spines." *Journal of Cell Science* 118 (Pt 24) (December 15): 5755–5765. doi:10.1242/jcs.02692.
- Fujii, Ritsuko, Shigeo Okabe, Tomoe Urushido, Kiyoshi Inoue, Atsushi Yoshimura, Taro Tachibana, Toru Nishikawa, Geoffrey G Hicks, and Toru Takumi. 2005. "The RNA Binding Protein TLS Is Translocated to Dendritic Spines by mGluR5 Activation and Regulates Spine Morphology." *Current Biology: CB* 15 (6) (March 29): 587–593. doi:10.1016/j.cub.2005.01.058.
- Galvez, Roberto, and William T Greenough. 2005. "Sequence of Abnormal Dendritic Spine Development in Primary Somatosensory Cortex of a Mouse Model of the Fragile X Mental Retardation Syndrome." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 135 (2) (June 1): 155–160. doi:10.1002/ajmg.a.30709.

- Galvez, Roberto, Anjali R Gopal, and William T Greenough. 2003. "Somatosensory Cortical Barrel Dendritic Abnormalities in a Mouse Model of the Fragile X Mental Retardation Syndrome." *Brain Research* 971 (1) (May 2): 83–89.
- Garber, R L, A Kuroiwa, and W J Gehring. 1983. "Genomic and cDNA Clones of the Homeotic Locus *Antennapedia* in *Drosophila*." *The EMBO Journal* 2 (11): 2027–2036.
- García-López, Pablo, Virginia García-Marín, and Miguel Freire. 2010. "Dendritic Spines and Development: Towards a Unifying Model of Spinogenesis--a Present Day Review of Cajal's Histological Slides and Drawings." *Neural Plasticity* 2010: 769207. doi:10.1155/2010/769207.
- Garcia, C C, H J Blair, M Seager, A Coulthard, S Tennant, M Buddles, A Curtis, and J A Goodship. 2004. "Identification of a Mutation in Synapsin I, a Synaptic Vesicle Protein, in a Family with Epilepsy." *Journal of Medical Genetics* 41 (3): 183–86.
- Garcia, R A, K Vasudevan, and A Buonanno. 2000. "The Neuregulin Receptor ErbB-4 Interacts with PDZ-Containing Proteins at Neuronal Synapses." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (7) (March 28): 3596–3601. doi:10.1073/pnas.070042497.
- Gaudillière, Brice, Yoshiyuki Konishi, Núria de la Iglesia, Gui lan Yao, and Azad Bonni. "A CaMKII-NeuroD Signaling Pathway Specifies Dendritic Morphogenesis." *Neuron* 41, no. 2 (January 22, 2004): 229–241.
- Gehring, W J, M Müller, M Affolter, A Percival-Smith, M Billeter, Y Q Qian, G Otting, and K Wüthrich. 1990. "The Structure of the Homeodomain and Its Functional Implications." *Trends in Genetics: TIG* 6 (10) (October): 323–329.
- Gehring, Walter J, Urs Kloter, and Hiroshi Suga. 2009. "Evolution of the Hox Gene Complex from an Evolutionary Ground State." *Current Topics in Developmental Biology* 88: 35–61. doi:10.1016/S0070-2153(09)88002-2.
- Gemel, J, C Jacobsen, and C A MacArthur. 1999. "Fibroblast Growth Factor-8 Expression Is Regulated by Intronic Engrailed and Pbx1-Binding Sites." *The Journal of Biological Chemistry* 274 (9) (February 26): 6020–6026.
- Gharani, N, R Benayed, V Mancuso, L M Brzustowicz, and J H Millonig. 2004. "Association of the Homeobox Transcription Factor, ENGRAILED 2, 3, with Autism Spectrum Disorder." *Molecular Psychiatry* 9 (5) (May): 474–484. doi:10.1038/sj.mp.4001498.
- Girirajan, Santhosh, and Evan E Eichler. 2010. "Phenotypic Variability and Genetic Susceptibility to Genomic Disorders." *Human Molecular Genetics* 19 (R2) (October 15): R176–187. doi:10.1093/hmg/ddq366.
- Glantz, L A, and D A Lewis. 1997. "Reduction of Synaptophysin Immunoreactivity in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. Regional and Diagnostic Specificity." *Archives of General Psychiatry* 54 (7) (July): 660–669.
- Glantz, L A, and D A Lewis. 2000. "Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 57 (1) (January): 65–73.
- Glantz, L A, and D A Lewis. 2001. "Dendritic Spine Density in Schizophrenia and Depression." *Archives of General Psychiatry* 58 (2) (February): 203.
- Glantz, L A. 2001. "Dendritic Spine Density in Schizophrenia and Depression." *Archives of General Psychiatry* 58 (2) (February): 203.
- Gobert, Delphine, Lisa Topolnik, Mounia Azzi, Linda Huang, Frédérique Badeaux, Luc Desgroseillers, Wayne S Sossin, and Jean-Claude Lacaille. 2008. "Forskolin Induction of Late-LTP and up-Regulation of 5' TOP mRNAs Translation via mTOR, ERK, and PI3K in Hippocampal Pyramidal Cells." *Journal of Neurochemistry* 106 (3) (August): 1160–1174. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05470.x.
- Godfraind, J M, E Reyniers, K De Boule, R D'Hooge, P P De Deyn, C E Bakker, B A Oostra, R F Kooy, and P J Willems. 1996. "Long-Term Potentiation in the Hippocampus of Fragile X Knockout Mice." *American Journal of Medical Genetics* 64 (2) (August 9): 246–251. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19960809)64:2<246::AID-AJMG2>3.0.CO;2-S.
- Goetze, Bernhard, Fabian Tuebing, Yunli Xie, Mario M Dorostkar, Sabine Thomas, Ulrich Pehl, Stefan Boehm, Paolo Macchi, and Michael A Kiebler. 2006. "The Brain-Specific Double-Stranded RNA-Binding Protein Stau62 Is Required for Dendritic Spine Morphogenesis." *The Journal of Cell Biology* 172 (2) (January 16): 221–231. doi:10.1083/jcb.200509035.
- Gong, Ruomu, Chang Sin Park, Nima Rezaei Abbassi, and Shao-Jun Tang. 2006. "Roles of Glutamate Receptors and the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Pathway in Activity-Dependent Dendritic Protein Synthesis in Hippocampal Neurons." *The Journal of Biological Chemistry* 281 (27) (July 7): 18802–18815. doi:10.1074/jbc.M512524200.
- González-Billault, Christian, José A Del Río, Jesús M Ureña, Eva M Jiménez-Mateos, María J Barallobre, Marta Pascual, Lluís Pujadas, et al. 2005. "A Role of MAP1B in Reelin-Dependent Neuronal Migration." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 15 (8) (August): 1134–1145. doi:10.1093/cercor/bhh213.
- Gorski, Jessica A, Steven R Zeiler, Susan Tamowski, and Kevin R Jones. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Required for the Maintenance of Cortical Dendrites." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23, no. 17 (July 30, 2003): 6856–6865.
- Govek, Eve-Ellen, Sarah E Newey, and Linda Van Aelst. 2005. "The Role of the Rho GTPases in Neuronal Development." *Genes & Development* 19 (1) (January 1): 1–49. doi:10.1101/gad.1256405.

- Govek, Eve-Ellen, Sarah E Newey, Colin J Akerman, Justin R Cross, Lieven Van der Veken, and Linda Van Aelst. "The X-Linked Mental Retardation Protein Oligophrenin-1 Is Required for Dendritic Spine Morphogenesis." *Nature Neuroscience* 7, no. 4 (April 2004): 364–372. doi:10.1038/nn1210.
- Govindarajan, Arvind, Inbal Israely, Shu-Ying Huang, and Susumu Tonegawa. 2011. "The Dendritic Branch Is the Preferred Integrative Unit for Protein Synthesis-Dependent LTP." *Neuron* 69 (1) (January 13): 132–146. doi:10.1016/j.neuron.2010.12.008.
- Grabham, Peter W, Boris Reznik, and Daniel J Goldberg. 2003. "Microtubule and Rac 1-Dependent F-Actin in Growth Cones." *Journal of Cell Science* 116 (Pt 18) (September 15): 3739–3748. doi:10.1242/jcs.00686.
- Graf, Ethan R, XueZhao Zhang, Shan-Xue Jin, Michael W Linhoff, and Ann Marie Craig. 2004. "Neurexins Induce Differentiation of GABA and Glutamate Postsynaptic Specializations via Neuroligins." *Cell* 119 (7) (December 29): 1013–1026. doi:10.1016/j.cell.2004.11.035.
- Gray, Charles M., Peter König, Andreas K. Engel, and Wolf Singer. 1989. "Oscillatory Responses in Cat Visual Cortex Exhibit Inter-Columnar Synchronization Which Reflects Global Stimulus Properties." *Nature* 338 (6213) (March 23): 334–337. doi:10.1038/338334a0.
- Groc, Laurent, and Daniel Choquet. 2008. "Measurement and Characteristics of Neurotransmitter Receptor Surface Trafficking (Review)." *Molecular Membrane Biology* 25 (4) (May): 344–352. doi:10.1080/09687680801958364.
- Groc, Laurent, Martin Heine, Laurent Cognet, Kieran Brickley, F Anne Stephenson, Brahim Lounis, and Daniel Choquet. 2004. "Differential Activity-Dependent Regulation of the Lateral Mobilities of AMPA and NMDA Receptors." *Nature Neuroscience* 7 (7) (July): 695–696. doi:10.1038/nn1270.
- Grunwald, Ilona C, Martin Korte, Gisela Adelmann, Anne Plueck, Klas Kullander, Ralf H Adams, Michael Frotscher, Tobias Bonhoeffer, and Rüdiger Klein. 2004. "Hippocampal Plasticity Requires Postsynaptic ephrinBs." *Nature Neuroscience* 7 (1) (January): 33–40. doi:10.1038/nn1164.
- Gu, Jiaping, Bonnie L Firestein, and James Q Zheng. 2008. "Microtubules in Dendritic Spine Development." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (46) (November 12): 12120–12124. doi:10.1523/JNEUROSCI.2509-08.2008.
- Gupta, A, Y Wang, and H Markram. 2000. "Organizing Principles for a Diversity of GABAergic Interneurons and Synapses in the Neocortex." *Science (New York, N.Y.)* 287 (5451) (January 14): 273–278.
- Gutierrez, Humberto, Valerie A. Hale, Xavier Dolcet, and Alun Davies. 2005. "NF-BKB Signalling Regulates the Growth of Neural Processes in the Developing PNS and CNS." *Development* 132 (7) (April 1): 1713–1726. doi:10.1242/dev.01702.
- Haber, Michael, and Keith K Murai. 2006. "Reshaping Neuron-Glia Communication at Hippocampal Synapses." *Neuron Glia Biology* 2 (1) (February): 59–66. doi:10.1017/S1740925X06000032.
- Haeckel, Akvile, Rashmi Ahuja, Eckart D Gundelfinger, Britta Qualmann, and Michael M Kessels. 2008. "The Actin-Binding Protein Abp1 Controls Dendritic Spine Morphology and Is Important for Spine Head and Synapse Formation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (40) (October 1): 10031–10044. doi:10.1523/JNEUROSCI.0336-08.2008.
- Hagerman, Randi, Gry Hoem, and Paul Hagerman. 2010. "Fragile X and Autism: Intertwined at the Molecular Level Leading to Targeted Treatments." *Molecular Autism* 1 (1): 12. doi:10.1186/2040-2392-1-12.
- Hall, Jeremy, Heather C Whalley, Dominic E Job, Ben J Baig, Andrew M McIntosh, Kathryn L Evans, Pippa A Thomson, et al. 2006. "A Neuregulin 1 Variant Associated with Abnormal Cortical Function and Psychotic Symptoms." *Nature Neuroscience* 9 (12) (December): 1477–1478. doi:10.1038/nn1795.
- Hámori, J. "The Inductive Role of Presynaptic Axons in the Development of Postsynaptic Spines." *Brain Research* 62, no. 2 (November 23, 1973): 337–344.
- Han, K, M S Levine, and J L Manley. 1989. "Synergistic Activation and Repression of Transcription by Drosophila Homeobox Proteins." *Cell* 56 (4) (February 24): 573–583.
- Hand, Randal, Dante Bortone, Pierre Mattar, Laurent Nguyen, Julian Ik-Tsen Heng, Sabrice Guerrier, Elizabeth Boutt, et al. "Phosphorylation of Neurogenin2 Specifies the Migration Properties and the Dendritic Morphology of Pyramidal Neurons in the Neocortex." *Neuron* 48, no. 1 (October 6, 2005): 45–62. doi:10.1016/j.neuron.2005.08.032.
- Hand, Randal, Dante Bortone, Pierre Mattar, Laurent Nguyen, Julian Ik-Tsen Heng, Sabrice Guerrier, Elizabeth Boutt, et al. 2005. "Phosphorylation of Neurogenin2 Specifies the Migration Properties and the Dendritic Morphology of Pyramidal Neurons in the Neocortex." *Neuron* 48 (1) (October 6): 45–62. doi:10.1016/j.neuron.2005.08.032.
- Hanks, M, W Wurst, L Anson-Cartwright, A B Auerbach, and A L Joyner. 1995. "Rescue of the En-1 Mutant Phenotype by Replacement of En-1 with En-2." *Science (New York, N.Y.)* 269 (5224) (August 4): 679–682.
- Harada, Akihiro, Junlin Teng, Yosuke Takei, Keiko Oguchi, and Nobutaka Hirokawa. 2002. "MAP2 Is Required for Dendrite Elongation, PKA Anchoring in Dendrites, and Proper PKA Signal Transduction." *The Journal of Cell Biology* 158 (3) (August 5): 541–549. doi:10.1083/jcb.200110134.
- Harms, Kimberly J, Mengia S Rioult-Pedotti, D Rosy Carter, and Anna Dunaevsky. 2008. "Transient Spine Expansion and

- Learning-Induced Plasticity in Layer 1 Primary Motor Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (22) (May 28): 5686–5690. doi:10.1523/JNEUROSCI.0584-08.2008.
- Harris, K M, and J K Stevens. 1989. "Dendritic Spines of CA 1 Pyramidal Cells in the Rat Hippocampus: Serial Electron Microscopy with Reference to Their Biophysical Characteristics." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 9 (8) (August): 2982–2997.
- Harris, K M, and J K Stevens. 1989. "Dendritic Spines of CA 1 Pyramidal Cells in the Rat Hippocampus: Serial Electron Microscopy with Reference to Their Biophysical Characteristics." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 9 (8) (August): 2982–2997.
- Harris, K M, F E Jensen, and B Tsao. 1992. "Three-Dimensional Structure of Dendritic Spines and Synapses in Rat Hippocampus (CA1) at Postnatal Day 15 and Adult Ages: Implications for the Maturation of Synaptic Physiology and Long-Term Potentiation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (7) (July): 2685–2705.
- Harrison, P J, and D R Weinberger. 2005. "Schizophrenia Genes, Gene Expression, and Neuropathology: On the Matter of Their Convergence." *Molecular Psychiatry* 10 (1) (January): 40–68; image 5. doi:10.1038/sj.mp.4001558.
- Hartmann, M, R Heumann, and V Lessmann. "Synaptic Secretion of BDNF after High-Frequency Stimulation of Glutamatergic Synapses." *The EMBO Journal* 20, no. 21 (November 1, 2001): 5887–5897. doi:10.1093/emboj/20.21.5887.
- Harvey, Christopher D, and Karel Svoboda. 2007. "Locally Dynamic Synaptic Learning Rules in Pyramidal Neuron Dendrites." *Nature* 450 (7173) (December 20): 1195–1200. doi:10.1038/nature06416.
- Harvey, Christopher D, Ryohei Yasuda, Haining Zhong, and Karel Svoboda. 2008. "The Spread of Ras Activity Triggered by Activation of a Single Dendritic Spine." *Science (New York, N.Y.)* 321 (5885) (July 4): 136–140. doi:10.1126/science.1159675.
- Hauser, W A, and J F Annegers. 1991. "Risk Factors for Epilepsy." *Epilepsy Research. Supplement* 4: 45–52.
- Haws, Michael E, Thomas C Jaramillo, Felipe Espinosa-Becerra, Allie Widman, Garret D Stuber, Dennis R Sparta, Kay M Tye, *et al.* 2013. "PTEN Knockdown Alters Dendritic Spine/protrusion Morphology, Not Density." *The Journal of Comparative Neurology* (November 21). doi:10.1002/cne.23488.
- Hayashi-Takagi, Akiko, Manabu Takaki, Nick Graziane, Saurav Seshadri, Hannah Murdoch, Allan J Dunlop, Yuichi Makino, *et al.* 2010. "Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) Regulates Spines of the Glutamate Synapse via Rac1." *Nature Neuroscience* 13 (3) (March): 327–332. doi:10.1038/nn.2487.
- Haydon, P G. 2001. "GLIA: Listening and Talking to the Synapse." *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (3) (March): 185–193. doi:10.1038/35058528.
- Hely, T A, B Graham, and A V Ooyen. 2001. "A Computational Model of Dendrite Elongation and Branching Based on MAP2 Phosphorylation." *Journal of Theoretical Biology* 210 (3) (June 7): 375–384. doi:10.1006/jtbi.2001.2314.
- Hensch, Takao K. 2005. "Critical Period Plasticity in Local Cortical Circuits." *Nature Reviews. Neuroscience* 6 (11) (November): 877–888. doi:10.1038/nrn1787.
- Hering, Heike, and Morgan Sheng. 2003. "Activity-Dependent Redistribution and Essential Role of Cortactin in Dendritic Spine Morphogenesis." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (37) (December 17): 11759–11769.
- Hering, Heike, and Morgan Sheng. 2003. "Activity-Dependent Redistribution and Essential Role of Cortactin in Dendritic Spine Morphogenesis." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (37) (December 17): 11759–11769.
- Hernández-Deviez, Delia J, James E Casanova, and Jean M Wilson. 2002. "Regulation of Dendritic Development by the ARF Exchange Factor ARNO." *Nature Neuroscience* 5 (7) (July): 623–624. doi:10.1038/nn865.
- Hernández-Deviez, Delia J, James E Casanova, and Jean M Wilson. 2002. "Regulation of Dendritic Development by the ARF Exchange Factor ARNO." *Nature Neuroscience* 5 (7) (July): 623–624. doi:10.1038/nn865.
- Hidalgo, A, and P Ingham. 1990. "Cell Patterning in the Drosophila Segment: Spatial Regulation of the Segment Polarity Gene Patched." *Development (Cambridge, England)* 110 (1) (September): 291–301.
- Hill, J J, T Hashimoto, and D A Lewis. 2006. "Molecular Mechanisms Contributing to Dendritic Spine Alterations in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia." *Molecular Psychiatry* 11 (6) (June): 557–566. doi:10.1038/sj.mp.4001792.
- Hinds, J W, and P L Hinds. 1976. "Synapse Formation in the Mouse Olfactory Bulb. II. Morphogenesis." *The Journal of Comparative Neurology* 169 (1) (September 1): 41–61. doi:10.1002/cne.901690104.
- Hirano, A, and H M Dembitzer. "Cerebellar Alterations in the Weaver Mouse." *The Journal of Cell Biology* 56, no. 2 (February 1973): 478–486.
- Hirsch, S R, I Das, L J Garey, and J de Belleroche. 1997. "A Pivotal Role for Glutamate in the Pathogenesis of Schizophrenia, and

Its Cognitive Dysfunction." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 56 (4) (April): 797– 802.

Hoe, Hyang-Sook, Ji-Yun Lee, and Daniel T S Pak. 2009. "Combinatorial Morphogenesis of Dendritic Spines and Filopodia by SPAR and Alpha-actinin2." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 384 (1) (June 19): 55–60. doi:10.1016/j.bbrc.2009.04.069.

Holbro, Niklaus, Asa Grunditz, and Thomas G Oertner. 2009. "Differential Distribution of Endoplasmic Reticulum Controls Metabotropic Signaling and Plasticity at Hippocampal Synapses." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (35) (September 1): 15055–15060. doi:10.1073/pnas.0905110106.

Holt, Christine E, and Barry J Dickson. 2005. "Sugar Codes for Axons?" *Neuron* 46 (2) (April 21): 169–172. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.021.

Holtmaat, Anthony J G D, Joshua T Trachtenberg, Linda Wilbrecht, Gordon M Shepherd, Xiaoqun Zhang, Graham W Knott, and Karel Svoboda. 2005. "Transient and Persistent Dendritic Spines in the Neocortex in Vivo." *Neuron* 45 (2) (January 20): 279–291. doi:10.1016/j.neuron.2005.01.003.

Holtmaat, Anthony, and Karel Svoboda. 2009. "Experience-Dependent Structural Synaptic Plasticity in the Mammalian Brain." *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (9) (September): 647–658. doi:10.1038/nrn2699.

Holtmaat, Anthony, Linda Wilbrecht, Graham W Knott, Egbert Welker, and Karel Svoboda. 2006. "Experience-Dependent and Cell-Type-Specific Spine Growth in the Neocortex." *Nature* 441 (7096) (June 22): 979–983. doi:10.1038/nature04783.

Holtmaat, Anthony, Linda Wilbrecht, Graham W Knott, Egbert Welker, and Karel Svoboda. 2006. "Experience-Dependent and Cell-Type-Specific Spine Growth in the Neocortex." *Nature* 441 (7096) (June 22): 979–983. doi:10.1038/nature04783.

Hongpaisan, Jarin, and Daniel L Alkon. 2007. "A Structural Basis for Enhancement of Long-Term Associative Memory in Single Dendritic Spines Regulated by PKC." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (49) (December 4): 19571–19576. doi:10.1073/pnas.0709311104.

Honkura, Naoki, Masanori Matsuzaki, Jun Noguchi, Graham C Ellis-Davies, and Haruo Kasai. 2008. "The Subspine Organization of Actin Fibers Regulates the Structure and Plasticity of Dendritic Spines." *Neuron* 57 (5) (March 13): 719–729. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.013.

Hoogenraad, Casper C, Aaron D Milstein, Iryna M Ethell, Mark Henkemeyer, and Morgan Sheng. "GRIP1 Controls Dendrite Morphogenesis by Regulating EphB Receptor Trafficking." *Nature Neuroscience* 8, no. 7 (July 2005): 906–915. doi:10.1038/nn1487.

Hoogenraad, Casper C, and Anna Akhmanova. 2010. "Dendritic Spine Plasticity: New Regulatory Roles of Dynamic Microtubules." *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 16 (6) (December): 650–661. doi:10.1177/1073858410386357.

Horch, Hadley Wilson, and Lawrence C Katz. 2002. "BDNF Release from Single Cells Elicits Local Dendritic Growth in Nearby Neurons." *Nature Neuroscience* 5 (11) (November): 1177–1184. doi:10.1038/nn927.

Horton, April C, and Michael D Ehlers. 2004. "Secretory Trafficking in Neuronal Dendrites." *Nature Cell Biology* 6 (7) (July): 585–591. doi:10.1038/ncb0704-585.

Hotulainen, Pirta, Olaya Llano, Sergei Smirnov, Kimmo Tanhuanpää, Jan Faix, Claudio Rivera, and Pekka Lappalainen. 2009. "Defining Mechanisms of Actin Polymerization and Depolymerization during Dendritic Spine Morphogenesis." *The Journal of Cell Biology* 185 (2) (April 20): 323–339. doi:10.1083/jcb.200809046.

Hou, Lingfei, Marcia D Antion, Daoying Hu, Corinne M Spencer, Richard Paylor, and Eric Klann. 2006. "Dynamic Translational and Proteasomal Regulation of Fragile X Mental Retardation Protein Controls mGluR-Dependent Long-Term Depression." *Neuron* 51 (4) (August 17): 441–454. doi:10.1016/j.neuron.2006.07.005.

Hsiao, K, P Chapman, S Nilsen, C Eckman, Y Harigaya, S Younkin, F Yang, and G Cole. 1996. "Correlative Memory Deficits, Abeta Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice." *Science (New York, N.Y.)* 274 (5284) (October 4): 99–102.

Hsieh, Helen, Jannic Boehm, Chihiro Sato, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Sangram Sisodia, and Roberto Malinow. 2006. "AMPA Removal Underlies Abeta-Induced Synaptic Depression and Dendritic Spine Loss." *Neuron* 52 (5) (December 7): 831–843. doi:10.1016/j.neuron.2006.10.035.

Hu, Xindao, Chris Viesselmann, Sookin Nam, Elliott Merriam, and Erik W Dent. 2008. "Activity-Dependent Dynamic Microtubule Invasion of Dendritic Spines." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (49) (December 3): 13094–13105. doi:10.1523/JNEUROSCI.3074-08.2008.

Hu, Xindao, Chris Viesselmann, Sookin Nam, Elliott Merriam, and Erik W Dent. 2008. "Activity-Dependent Dynamic Microtubule Invasion of Dendritic Spines." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (49) (December 3): 13094–13105. doi:10.1523/JNEUROSCI.3074-08.2008.

Huang, Y Y, A Colino, D K Selig, and R C Malenka. 1992. "The Influence of Prior Synaptic Activity on the Induction of Long-Term Potentiation." *Science (New York, N.Y.)* 255 (5045) (February 7): 730–733.

- Huang, Y Y, A Colino, D K Seling, and R C Malenka. 1992. "The Influence of Prior Synaptic Activity on the Induction of Long-Term Potentiation." *Science (New York, N. Y.)* 255 (5045) (February 7): 730–733.
- Huang, Zhen, Keling Zang, and Louis F Reichardt. "The Origin Recognition Core Complex Regulates Dendrite and Spine Development in Postmitotic Neurons." *The Journal of Cell Biology* 170, no. 4 (August 15, 2005): 527–535. doi:10.1083/jcb.200505075.
- Huber, G, and A Matus. "Differences in the Cellular Distributions of Two Microtubule-Associated Proteins, MAP1 and MAP2, in Rat Brain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4, no. 1 (January 1984): 151–160.
- Hugel, Sylvain, Mathias Abegg, Vincenzo de Paola, Pico Caroni, Beat H Gähwiler, and R Anne McKinney. 2009. "Dendritic Spine Morphology Determines Membrane-Associated Protein Exchange between Dendritic Shafts and Spine Heads." *Cerebral Cortex (New York, N. Y.: 1991)* 19 (3) (March): 697–702. doi:10.1093/cercor/bhn118.
- Hughes, J R. 1958. "Post-Tetanic Potentiation." *Physiological Reviews* 38 (1) (January): 91–113.
- Hutsler, Jeffrey J, and Hong Zhang. 2010. "Increased Dendritic Spine Densities on Cortical Projection Neurons in Autism Spectrum Disorders." *Brain Research* 1309 (January 14): 83–94. doi:10.1016/j.brainres.2009.09.120.
- Huttenlocher, P R. 1970. "Dendritic Development and Mental Defect." *Neurology* 20 (4) (April): 381.
- Huttenlocher, P R, and A S Dabholkar. 1997. "Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex." *The Journal of Comparative Neurology* 387 (2): 167–78.
- Ichtchenko, K, T Nguyen, and T C Südhof. 1996. "Structures, Alternative Splicing, and Neurexin Binding of Multiple Neuroligins." *The Journal of Biological Chemistry* 271 (5) (February 2): 2676–2682.
- Im, Young Jun, Seong Ho Park, Seong-Hwan Rho, Jun Hyuck Lee, Gil Bu Kang, Morgan Sheng, Eunjoon Kim, and Soo Hyun Eom. 2003. "Crystal Structure of GRIP1 PDZ6-Peptide Complex Reveals the Structural Basis for Class II PDZ Target Recognition and PDZ Domain-Mediated Multimerization." *The Journal of Biological Chemistry* 278 (10) (March 7): 8501–8507. doi:10.1074/jbc.M212263200.
- Inoue, Akihiro, and Shigeo Okabe. 2003. "The Dynamic Organization of Postsynaptic Proteins: Translocating Molecules Regulate Synaptic Function." *Current Opinion in Neurobiology* 13 (3) (June): 332–340.
- Insall, Robert H, and Laura M Machesky. 2009. "Actin Dynamics at the Leading Edge: From Simple Machinery to Complex Networks." *Developmental Cell* 17 (3) (September): 310–322. doi:10.1016/j.devcel.2009.08.012.
- Irie, Fumitoshi, and Yu Yamaguchi. 2002. "EphB Receptors Regulate Dendritic Spine Development via Intersectin, Cdc42 and N-WASP." *Nature Neuroscience* 5 (11) (November): 1117–1118. doi:10.1038/nn964.
- Irie, Fumitoshi. 2004. "EPHB Receptor Signaling in Dendritic Spine Development." *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* 9 (May 1): 1365–1373.
- Irwin, S A, B Patel, M Idupulapati, J B Harris, R A Crisostomo, B P Larsen, F Kooy, *et al.* 2001. "Abnormal Dendritic Spine Characteristics in the Temporal and Visual Cortices of Patients with Fragile-X Syndrome: A Quantitative Examination." *American Journal of Medical Genetics* 98 (2) (January 15): 161–167.
- Irwin, S A, R Galvez, and W T Greenough. 2000. "Dendritic Spine Structural Anomalies in Fragile-X Mental Retardation Syndrome." *Cerebral Cortex (New York, N. Y.: 1991)* 10 (10) (October): 1038–1044.
- Isaacson, J S, J M Solís, and R A Nicoll. 1993. "Local and Diffuse Synaptic Actions of GABA in the Hippocampus." *Neuron* 10 (2) (February): 165–175.
- Ishikawa, Yukio, Hironori Katoh, and Manabu Negishi. 2003. "A Role of Rnd1 GTPase in Dendritic Spine Formation in Hippocampal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (35) (December 3): 11065–11072.
- Islam, Suhail A, Martin Karplus, and David L Weaver. 2002. "Application of the Diffusion-Collision Model to the Folding of Three-Helix Bundle Proteins." *Journal of Molecular Biology* 318 (1) (April 19): 199–215. doi:10.1016/S0022-2836(02)00029-3.
- Ivanov, Anton, Monique Esclapez, Christophe Pellegrino, Tomoaki Shirao, and Lotfi Ferhat. 2009. "Drebrin A Regulates Dendritic Spine Plasticity and Synaptic Function in Mature Cultured Hippocampal Neurons." *Journal of Cell Science* 122 (Pt 4) (February 15): 524–534. doi:10.1242/jcs.033464.
- Jacquemont, Sébastien, Aurore Curie, Vincent des Portes, Maria Giulia Torrioli, Elizabeth Berry-Kravis, Randi J Hagerman, Feliciano J Ramos, *et al.* 2011. "Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056." *Science Translational Medicine* 3 (64) (January 5): 64ra1. doi:10.1126/scitranslmed.3001708.
- Jain, Sachi, Seo Yeon Yoon, Lei Zhu, Jens Brodbeck, Jessica Dai, David Walker, and Yadong Huang. 2012. "Arf4 Determines Dentate Gyrus-Mediated Pattern Separation by Regulating Dendritic Spine Development." *PloS One* 7 (9): e46340. doi:10.1371/journal.pone.0046340.
- Jamain, Stéphane, Hélène Quach, Catalina Betancur, Maria Råstam, Catherine Colineaux, I Carina Gillberg, Henrik Soderstrom, *et al.* 2003. "Mutations of the X-Linked Genes Encoding Neuroligins NLGN3 and NLGN4 Are Associated with Autism." *Nature Genetics* 34 (1) (May): 27–29. doi:10.1038/ng1136.

- James, S J, Svitlana Shpyleva, Stepan Melnyk, Oleksandra Pavliv, and I P Pogribny. 2013. "Complex Epigenetic Regulation of Engrailed-2 (EN-2) Homeobox Gene in the Autism Cerebellum." *Translational Psychiatry* 3: e232. doi:10.1038/tp.2013.8.
- Jan, Yuh-Nung, and Lily Yeh Jan. 2010. "Branching out: Mechanisms of Dendritic Arborization." *Nature Reviews. Neuroscience* 11 (5) (May): 316–328. doi:10.1038/nrn2836.
- Jankowski, Jakob, Martin I Holst, Christian Liebig, John Oberdick, and Stephan L Baader. 2004. "Engrailed-2 Negatively Regulates the Onset of Perinatal Purkinje Cell Differentiation." *The Journal of Comparative Neurology* 472 (1) (April 19): 87–99. doi:10.1002/cne.20059.
- Jaworski, Jacek, Lukas C Kapitein, Susana Montenegro Gouveia, Bjorn R Dortland, Phebe S Wulf, Ilya Grigoriev, Paola Camera, et al. 2009. "Dynamic Microtubules Regulate Dendritic Spine Morphology and Synaptic Plasticity." *Neuron* 61 (1) (January 15): 85–100. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.013.
- Jaworski, Jacek, Samantha Spangler, Daniel P Seeburg, Casper C Hoogenraad, and Morgan Sheng. "Control of Dendritic Arborization by the Phosphoinositide-3'-Kinase-Akt-Mammalian Target of Rapamycin Pathway." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25, no. 49 (December 7, 2005): 11300–11312. doi:10.1523/JNEUROSCI.2270-05.2005.
- Jaynes J B. 1991. "Active Repression of Transcription by the Engrailed Homeodomain Protein." *The EMBO Journal* 10 (6) (June): 1427–1433.
- Jaynes, J B, and P H O'Farrell. 1988. "Activation and Repression of Transcription by Homeodomain-Containing Proteins That Bind a Common Site." *Nature* 336 (6201) (December 22): 744–749. doi:10.1038/336744a0.
- Jaynes, J B, and P H O'Farrell. 1988. "Activation and Repression of Transcription by Homeodomain-Containing Proteins That Bind a Common Site." *Nature* 336 (6201) (December 22): 744–749. doi:10.1038/336744a0.
- Jensen, Thomas P, Lucy E Buckby, and Ruth M Empson. 2004. "Expression of Plasma Membrane Ca²⁺ ATPase Family Members and Associated Synaptic Proteins in Acute and Cultured Organotypic Hippocampal Slices from Rat." *Brain Research. Developmental Brain Research* 152 (2) (September 17): 129–136. doi:10.1016/j.devbrainres.2004.06.004.
- Jiao, Chen-Yu, Diane Delaroché, Fabienne Burlina, Isabel D Alves, Gérard Chassaing, and Sandrine Sagan. 2009. "Translocation and Endocytosis for Cell-Penetrating Peptide Internalization." *The Journal of Biological Chemistry* 284 (49) (December 4): 33957–33965. doi:10.1074/jbc.M109.056309.
- Johannes, G, M S Carter, M B Eisen, P O Brown, and P Sarnow. 1999. "Identification of Eukaryotic mRNAs That Are Translated at Reduced Cap Binding Complex eIF4F Concentrations Using a cDNA Microarray." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (23) (November 9): 13118–13123.
- Joliot, A, A Maizel, D Rosenberg, A Trembleau, S Dupas, M Volovitch, and A Prochiantz. 1998. "Identification of a Signal Sequence Necessary for the Unconventional Secretion of Engrailed Homeoprotein." *Current Biology: CB* 8 (15) (July 16): 856–863.
- Joliot, A, A Trembleau, G Raposo, S Calvet, M Volovitch, and A Prochiantz. 1997. "Association of Engrailed Homeoproteins with Vesicles Presenting Caveolae-like Properties." *Development (Cambridge, England)* 124 (10) (May): 1865–1875.
- Joliot, A, I Le Roux, M Volovitch, E Bloch-Gallego, and A Prochiantz. 1993. "Neurotrophic Activity of an Homeobox Peptide." *Annales de Génétique* 36 (1): 70–72.
- Joliot, Alain, and Alain Prochiantz. 2004. "Transduction Peptides: From Technology to Physiology." *Nature Cell Biology* 6 (3) (March): 189–196. doi:10.1038/ncb0304-189.
- Joly, Willy, Bruno Mugat, and Florence Maschat. 2007. "Engrailed Controls the Organization of the Ventral Nerve Cord through Frazzled Regulation." *Developmental Biology* 301 (2) (January 15): 542–554. doi:10.1016/j.ydbio.2006.10.019.
- Joly, Willy, Bruno Mugat, and Florence Maschat. 2007. "Engrailed Controls the Organization of the Ventral Nerve Cord through Frazzled Regulation." *Developmental Biology* 301 (2) (January 15): 542–554. doi:10.1016/j.ydbio.2006.10.019.
- Jonas, Oliver, and Claus Duschl. "Force Propagation and Force Generation in Cells." *Cytoskeleton (Hoboken, N.J.)* 67, no. 9 (September 2010): 555–563. doi:10.1002/cm.20466.
- Jossin, Yves, and André M Goffinet. "Reelin Signals through Phosphatidylinositol 3-Kinase and Akt to Control Cortical Development and through mTor to Regulate Dendritic Growth." *Molecular and Cellular Biology* 27, no. 20 (October 2007): 7113–7124. doi:10.1128/MCB.00928-07.
- Jourdain, Pascal, Kohji Fukunaga, and Dominique Muller. 2003. "Calcium/calmodulin-Dependent Protein Kinase II Contributes to Activity-Dependent Filopodia Growth and Spine Formation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (33) (November 19): 10645–10649.
- Joyner, A L, and G R Martin. 1987. "En-1 and En-2, Two Mouse Genes with Sequence Homology to the Drosophila Engrailed Gene: Expression during Embryogenesis." *Genes & Development* 1 (1) (March): 29–38.
- Jurado, Sandra, Debanjan Goswami, Yingsha Zhang, Alfredo J Miñano Molina, Thomas C Südhof, and Robert C Malenka. 2013. "LTP Requires a Unique Postsynaptic SNARE Fusion Machinery." *Neuron* 77 (3) (February 6): 542–558. doi:10.1016/j.neuron.2012.11.029.
- Juraska, J M, and E Fikova. "An Electron Microscope Study of the Early Postnatal Development of the Visual Cortex of the

- Hooded Rat." *The Journal of Comparative Neurology* 183, no. 2 (January 15, 1979): 257–267. doi:10.1002/cne.901830204.
- Kaech, Stefanie, and Gary Banker. 2006. "Culturing Hippocampal Neurons." *Nature Protocols* 1 (5): 2406–2415. doi:10.1038/nprot.2006.356.
- Kajimoto, Yasuo, Osamu Shirakawa, Xian-Hao Lin, Takeshi Hashimoto, Noboru Kitamura, Naoya Murakami, Toru Takumi, and Kiyoshi Maeda. 2003. "Synapse-Associated Protein 90/postsynaptic Density-95-Associated Protein (SAPAP) Is Expressed Differentially in Phencyclidine-Treated Rats and Is Increased in the Nucleus Accumbens of Patients with Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28 (10) (October): 1831–1839. doi:10.1038/sj.npp.1300212.
- Kanai, Yoshimitsu, Naoshi Dohmae, and Nobutaka Hirokawa. 2004. "Kinesin Transports RNA: Isolation and Characterization of an RNA-Transporting Granule." *Neuron* 43 (4) (August 19): 513–525. doi:10.1016/j.neuron.2004.07.022.
- Kandel, E R, and L Tauc. 1965. "Mechanism of Heterosynaptic Facilitation in the Giant Cell of the Abdominal Ganglion of *Aplysia Depilans*." *The Journal of Physiology* 181 (1) (November): 28–47.
- Kang, J, L Jiang, S A Goldman, and M Nedergaard. 1998. "Astrocyte-Mediated Potentiation of Inhibitory Synaptic Transmission." *Nature Neuroscience* 1 (8) (December): 683–692. doi:10.1038/3684.
- Kantrowitz, Joshua T, and Daniel C Javitt. 2010. "N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Dysfunction or Dysregulation: The Final Common Pathway on the Road to Schizophrenia?" *Brain Research Bulletin* 83 (3-4) (September 30): 108–121. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.006.
- Kasai, Haruo, Masanori Matsuzaki, Jun Noguchi, Nobuaki Yasumatsu, and Hiroyuki Nakahara. 2003. "Structure-Stability-Function Relationships of Dendritic Spines." *Trends in Neurosciences* 26 (7) (July): 360–368. doi:10.1016/S0166-2236(03)00162-0.
- Kato, S., Sakatani, S., and Hirose, A. (2004). Influence of dendritic spine morphology on spatiotemporal change of calcium/calmoduline-dependent protein kinase density. *Lecture Notes in Computer Science* 3316, 31–36.
- Kaufman, D L, C R Houser, and A J Tobin. 1991. "Two Forms of the Gamma-Aminobutyric Acid Synthetic Enzyme Glutamate Decarboxylase Have Distinct Intraneuronal Distributions and Cofactor Interactions." *Journal of Neurochemistry* 56 (2) (February): 720–723.
- Kawaguchi, Y, and Y Kubota. 1997. "GABAergic Cell Subtypes and Their Synaptic Connections in Rat Frontal Cortex." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 7 (6) (September): 476–486.
- Kawakatsu, Tomomi, Kazuya Shimizu, Tomoyuki Honda, Tatsuro Fukuhara, Takashi Hoshino, and Yoshimi Takai. "Trans-Interactions of Nectins Induce Formation of Filopodia and Lamellipodia through the Respective Activation of Cdc42 and Rac Small G Proteins." *The Journal of Biological Chemistry* 277, no. 52 (December 27, 2002): 50749–50755. doi:10.1074/jbc.M209846200.
- Keck, Tara, Thomas D Mrsic-Flogel, Miguel Vaz Afonso, Ulf T Eysel, Tobias Bonhoeffer, and Mark Hübener. 2008. "Massive Restructuring of Neuronal Circuits during Functional Reorganization of Adult Visual Cortex." *Nature Neuroscience* 11 (10) (October): 1162–1167. doi:10.1038/nn.2181.
- Kennedy, Matthew J, Ian G Davison, Camenzind G Robinson, and Michael D Ehlers. 2010. "Syntaxin-4 Defines a Domain for Activity-Dependent Exocytosis in Dendritic Spines." *Cell* 141 (3) (April 30): 524–535. doi:10.1016/j.cell.2010.02.042.
- Kessel, M, F Schulze, M Fibi, and P Gruss. 1987. "Primary Structure and Nuclear Localization of a Murine Homeodomain Protein." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (15) (August): 5306–5310.
- Kessels, Helmut W, and Roberto Malinow. 2009. "Synaptic AMPA Receptor Plasticity and Behavior." *Neuron* 61 (3) (February 12): 340–350. doi:10.1016/j.neuron.2009.01.015.
- Kessels, Michael Manfred, Lukas Schwintzer, Dirk Schlobinski, and Britta Qualmann. "Controlling Actin Cytoskeletal Organization and Dynamics during Neuronal Morphogenesis." *European Journal of Cell Biology* 90, no. 11 (November 2011): 926–933. doi:10.1016/j.ejcb.2010.08.011.
- Kim, Albert H., Sidharth V. Puram, Parizad M. Bilimoria, Yoshiho Ikeuchi, Samantha Keough, Michael Wong, David Rowitch, and Azad Bonni. 2009. "A Centrosomal Cdc20-APC Pathway Controls Dendrite Morphogenesis in Postmitotic Neurons." *Cell* 136 (2) (January 23): 322–336. doi:10.1016/j.cell.2008.11.050.
- Kim, Eunjoon, and Morgan Sheng. 2004. "PDZ Domain Proteins of Synapses." *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (10) (October): 771–781. doi:10.1038/nrn1517.
- Kim, J H, D Liao, L F Lau, and R L Huganir. 1998. "SynGAP: A Synaptic RasGAP That Associates with the PSD-95/SAP90 Protein Family." *Neuron* 20 (4) (April): 683–691.
- Kim, Miri, Michel Bellini, and Stephanie Ceman. 2009. "Fragile X Mental Retardation Protein FMRP Binds mRNAs in the Nucleus." *Molecular and Cellular Biology* 29 (1) (January): 214–228. doi:10.1128/MCB.01377-08.
- Kim, Myoung-Hwan, Jeonghoon Choi, Jinhee Yang, Woosuk Chung, Ji-Hyun Kim, Sang Kyoo Paik, Karam Kim, *et al.* 2009. "Enhanced NMDA Receptor-Mediated Synaptic Transmission, Enhanced Long-Term Potentiation, and Impaired Learning and Memory in Mice Lacking IRSp53." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (5) (February 4): 1586–1595. doi:10.1523/JNEUROSCI.4306-08.2009.

- Kinoshita, Makoto, Christine M Field, Margaret L Coughlin, Aaron F Straight, and Timothy J Mitchison. 2002. "Self- and Actin-Templated Assembly of Mammalian Septins." *Developmental Cell* 3 (6) (December): 791–802.
- Kirkpatrick, Brian, Leyan Xu, Nicola Cascella, Yuji Ozeki, Akira Sawa, and Rosalinda C Roberts. 2006. "DISC1 Immunoreactivity at the Light and Ultrastructural Level in the Human Neocortex." *The Journal of Comparative Neurology* 497 (3) (July 20): 436–450. doi:10.1002/cne.21007.
- Klein, Rüdiger. 2009. "Bidirectional Modulation of Synaptic Functions by Eph/ephrin Signaling." *Nature Neuroscience* 12 (1) (January): 15–20. doi:10.1038/nn.2231.
- Knafo, Shira, and José A Esteban. 2012. "Common Pathways for Growth and for Plasticity." *Current Opinion in Neurobiology* 22 (3) (June): 405–411. doi:10.1016/j.conb.2012.02.008.
- Knafo, Shira, Cesar Venero, Paula Merino-Serrais, Isabel Fernaud-Espinosa, Juncal Gonzalez-Soriano, Isidro Ferrer, Gabriel Santpere, and Javier DeFelipe. 2009. "Morphological Alterations to Neurons of the Amygdala and Impaired Fear Conditioning in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease." *The Journal of Pathology* 219 (1) (September): 41–51. doi:10.1002/path.2565.
- Knobloch, Marlen, and Isabelle M Mansuy. 2008. "Dendritic Spine Loss and Synaptic Alterations in Alzheimer's Disease." *Molecular Neurobiology* 37 (1) (February): 73–82. doi:10.1007/s12035-008-8018-z.
- Koch, C, and A Zador. 1993. "The Function of Dendritic Spines: Devices Subserving Biochemical rather than Electrical Compartmentalization." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13 (2) (February): 413–422.
- Kohara, K, A Kitamura, M Morishima, and T Tsumoto. "Activity-Dependent Transfer of Brain-Derived Neurotrophic Factor to Postsynaptic Neurons." *Science (New York, N.Y.)* 291, no. 5512 (March 23, 2001): 2419–2423. doi:10.1126/science.1057415.
- Kojima, M, N Takei, T Numakawa, Y Ishikawa, S Suzuki, T Matsumoto, R Katoh-Semba, H Nawa, and H Hatanaka. "Biological Characterization and Optical Imaging of Brain-Derived Neurotrophic Factor-Green Fluorescent Protein Suggest an Activity-Dependent Local Release of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurites of Cultured Hippocampal Neurons." *Journal of Neuroscience Research* 64, no. 1 (April 1, 2001): 1–10.
- Kojima, Nobuhiko, and Tomoaki Shirao. 2007. "Synaptic Dysfunction and Disruption of Postsynaptic Drebrin-Actin Complex: A Study of Neurological Disorders Accompanied by Cognitive Deficits." *Neuroscience Research* 58 (1) (May): 1–5. doi:10.1016/j.neures.2007.02.003.
- Koleske, Anthony J. 2013. "Molecular Mechanisms of Dendrite Stability." *Nature Reviews. Neuroscience* 14 (8) (August): 536–550. doi:10.1038/nrn3486.
- Kolomeets, Natalya S, Diana D Orlovskaya, Valentina I Rachmanova, and Natalya A Uranova. 2005. "Ultrastructural Alterations in Hippocampal Mossy Fiber Synapses in Schizophrenia: A Postmortem Morphometric Study." *Synapse (New York, N.Y.)* 57 (1) (July): 47–55. doi:10.1002/syn.20153.
- Komiyama, Takaki, Lora B Sweeney, Oren Schuldiner, K Christopher Garcia, and Liqun Luo. 2007. "Graded Expression of Semaphorin-1a Cell-Autonomously Directs Dendritic Targeting of Olfactory Projection Neurons." *Cell* 128 (2) (January 26): 399–410. doi:10.1016/j.cell.2006.12.028.
- Kopeck, Charles D, Bo Li, Wei Wei, Jannic Boehm, and Roberto Malinow. 2006. "Glutamate Receptor Exocytosis and Spine Enlargement during Chemically Induced Long-Term Potentiation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (7) (February 15): 2000–2009. doi:10.1523/JNEUROSCI.3918-05.2006.
- Korkotian, Eduard, and Menahem Segal. 2007. "Morphological Constraints on Calcium Dependent Glutamate Receptor Trafficking into Individual Dendritic Spine." *Cell Calcium* 42 (1) (July): 41–57. doi:10.1016/j.ceca.2006.11.006.
- Kornberg, T, I Sidén, P O'Farrell, and M Simon. 1985. "The Engrailed Locus of Drosophila: In Situ Localization of Transcripts Reveals Compartment-Specific Expression." *Cell* 40 (1) (January): 45–53.
- Kornberg, T. 1981. "Compartments in the Abdomen of Drosophila and the Role of the Engrailed Locus." *Developmental Biology* 86 (2) (September): 363–372.
- Kosik, Kenneth S, Christine P Donahue, Inbal Israely, Xin Liu, and Tomoyo Ochiishi. 2005. "Delta-Catenin at the Synaptic-Adherens Junction." *Trends in Cell Biology* 15 (3) (March): 172–178. doi:10.1016/j.tcb.2005.01.004.
- Kosik, Kenneth S. 2006. "The Neuronal microRNA System." *Nature Reviews. Neuroscience* 7 (12) (December): 911–920. doi:10.1038/nrn2037.
- Kosik, Kenneth S. 2006. "The Neuronal microRNA System." *Nature Reviews. Neuroscience* 7 (12) (December): 911–920. doi:10.1038/nrn2037.
- Krab, Lianne C, Arja de Goede-Bolder, Femke K Aarsen, Saskia M F Pluijm, Marlies J Bouman, Jos N van der Geest, Maarten Lequin, et al. 2008. "Effect of Simvastatin on Cognitive Functioning in Children with Neurofibromatosis Type 1: A Randomized Controlled Trial." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 300 (3) (July 16): 287–294. doi:10.1001/jama.300.3.287.
- Kramár, Enikő A, Bin Lin, Christopher S Rex, Christine M Gall, and Gary Lynch. 2006. "Integrin-Driven Actin Polymerization Consolidates Long-Term Potentiation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (14)

(April 4): 5579–5584. doi:10.1073/pnas.0601354103.

Krapivinsky, Grigory, Igor Medina, Luba Krapivinsky, Svetlana Gapon, and David E Clapham. 2004. “SynGAP-MUPP1-CaMKII Synaptic Complexes Regulate p38 MAP Kinase Activity and NMDA Receptor-Dependent Synaptic AMPA Receptor Potentiation.” *Neuron* 43 (4) (August 19): 563–574. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.003.

Kristiansen, L V, M Beneyto, V Haroutunian, and J H Meador-Woodruff. 2006. “Changes in NMDA Receptor Subunits and Interacting PSD Proteins in Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex Indicate Abnormal Regional Expression in Schizophrenia.” *Molecular Psychiatry* 11 (8) (August): 737–747, 705. doi:10.1038/sj.mp.4001844.

Kubota, Y, and Y Kawaguchi. 1997. “Two Distinct Subgroups of Cholecystokinin-Immunoreactive Cortical Interneurons.” *Brain Research* 752 (1-2) (March 28): 175–183.

Kuemerle, B, H Zanjani, A Joyner, and K Herrup. 1997. “Pattern Deformities and Cell Loss in Engrailed-2 Mutant Mice Suggest Two Separate Patterning Events during Cerebellar Development.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (20) (October 15): 7881–7889.

Kuemerle, Barbara, Forrest Gulden, Natalie Cherosky, Elizabeth Williams, and Karl Herrup. 2007. “The Mouse Engrailed Genes: A Window into Autism.” *Behavioural Brain Research* 176 (1): 121–32. doi:10.1016/j.bbr.2006.09.009.

Kulkarni, Vaishali A, and Bonnie L Firestein. 2012. “The Dendritic Tree and Brain Disorders.” *Molecular and Cellular Neurosciences* 50 (1) (May): 10–20. doi:10.1016/j.mcn.2012.03.005.

Kumar, Rohan, Shaista Hayat, Paul Felts, Stephen Bunting, and Caroline Wigley. 2005. “Functional Differences and Interactions between Phenotypic Subpopulations of Olfactory Ensheathing Cells in Promoting CNS Axonal Regeneration.” *Glia* 50 (1) (April 1): 12–20. doi:10.1002/glia.20154.

Kushima, Itaru, Yukako Nakamura, Branko Aleksic, Masashi Ikeda, Yoshihito Ito, Tomoko Shiino, Tomo Okochi, *et al.* 2012. “Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes and Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility.” *Schizophrenia Bulletin* 38 (3) (May): 552–560. doi:10.1093/schbul/sbq118.

Kwon, Chang-Hyuk, Bryan W Luikart, Craig M Powell, Jing Zhou, Sharon A Matheny, Wei Zhang, Yanjiao Li, Suzanne J Baker, and Luis F Parada. 2006. “Pten Regulates Neuronal Arborization and Social Interaction in Mice.” *Neuron* 50 (3) (May 4): 377–388. doi:10.1016/j.neuron.2006.03.023.

Kwon, Hyung-Bae, and Bernardo L Sabatini. 2011. “Glutamate Induces de Novo Growth of Functional Spines in Developing Cortex.” *Nature* 474 (7349) (June 2): 100–104. doi:10.1038/nature09986.

Kwon, Munjin, Jose R Fernández, Gregory F Zegarek, Sean B Lo, and Bonnie L Firestein. 2011. “BDNF-Promoted Increases in Proximal Dendrites Occur via CREB-Dependent Transcriptional Regulation of Cypin.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (26) (June 29): 9735–9745. doi:10.1523/JNEUROSCI.6785-10.2011.

Lacor, Pascale N, Maria C Buniel, Paul W Furlow, Antonio Sanz Clemente, Pauline T Velasco, Margaret Wood, Kirsten L Viola, and William L Klein. 2007. “Abeta Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer’s Disease.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (4) (January 24): 796–807. doi:10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007.

Lafont, F, M Rouget, A Rousselet, C Valenza, and A Prochiantz. 1993. “Specific Responses of Axons and Dendrites to Cytoskeleton Perturbations: An in Vitro Study.” *Journal of Cell Science* 104 (Pt 2) (February): 433–443.

Lai, M M, J J Hong, A M Ruggiero, P E Burnett, V I Slepnev, P De Camilli, and S H Snyder. 1999. “The Calcineurin-Dynamin 1 Complex as a Calcium Sensor for Synaptic Vesicle Endocytosis.” *The Journal of Biological Chemistry* 274 (37) (September 10): 25963–25966.

Lambert de Rouvroit, C, and A M Goffinet. 2001. “Neuronal Migration.” *Mechanisms of Development* 105 (1-2) (July): 47–56.

Lambert de Rouvroit, C, and A M Goffinet. 2001. “Neuronal Migration.” *Mechanisms of Development* 105 (1-2) (July): 47–56.

Landis, D M, and T S Reese. “Structure of the Purkinje Cell Membrane in Staggerer and Weaver Mutant Mice.” *The Journal of Comparative Neurology* 171, no. 2 (January 15, 1977): 247–260. doi:10.1002/cne.901710208.

Larramendi, L M. 1969. “Electron Microscopic Studies of Cerebellar Interneurons.” *UCLA Forum in Medical Sciences* 11: 289–307.

László, A, E Horváth, E Eck, and M Fekete. 1994. “Serum Serotonin, Lactate and Pyruvate Levels in Infantile Autistic Children.” *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 229 (1-2) (September): 205–207.

Law, Amanda J, Cynthia Shannon Weickert, Thomas M Hyde, Joel E Kleinman, and Paul J Harrison. 2004. “Reduced Spinophilin but Not Microtubule-Associated Protein 2 Expression in the Hippocampal Formation in Schizophrenia and Mood Disorders: Molecular Evidence for a Pathology of Dendritic Spines.” *The American Journal of Psychiatry* 161 (10) (October): 1848–1855. doi:10.1176/appi.ajp.161.10.1848.

Law, Amanda J, Joel E Kleinman, Daniel R Weinberger, and Cynthia Shannon Weickert. 2007. “Disease-Associated Intronic Variants in the ErbB4 Gene Are Related to Altered ErbB4 Splice-Variant Expression in the Brain in Schizophrenia.” *Human Molecular Genetics* 16 (2) (January 15): 129–141. doi:10.1093/hmg/ddl449.

- Lawrence, P A, and G Morata. 1976. "Compartments in the Wing of *Drosophila*: A Study of the Engrailed Gene." *Developmental Biology* 50 (2) (June): 321–337.
- Lawrence, P A, and G Struhl. 1982. "Further Studies of the Engrailed Phenotype in *Drosophila*." *The EMBO Journal* 1 (7): 827–833.
- Le Pen, Gwen  lle, Laure Sonnier, Andreas Hartmann, Jean-Charles Bizot, Fabrice Trovero, Marie-Odile Krebs, and Alain Prochiantz. 2008. "Progressive Loss of Dopaminergic Neurons in the Ventral Midbrain of Adult Mice Heterozygote for Engrailed-1: A New Genetic Model for Parkinson's Disease?" *Parkinsonism & Related Disorders* 14 Suppl 2: S107–111. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.04.007.
- Le Roux, I, A H Joliot, E Bloch-Gallego, A Prochiantz, and M Volovitch. 1993. "Neurotrophic Activity of the Antennapedia Homeodomain Depends on Its Specific DNA-Binding Properties." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (19) (October 1): 9120–9124.
- Le Roux, I, S Duharcourt, M Volovitch, A Prochiantz, and E Ronchi. 1995. "Promoter-Specific Regulation of Gene Expression by an Exogenously Added Homedomain That Promotes Neurite Growth." *FEBS Letters* 368 (2) (July 17): 311–314.
- Lebeau, Genevi  ve, Marjolaine Maher-Laporte, Lisa Topolnik, Charles E Laurent, Wayne Sossin, Luc Desgroseillers, and Jean-Claude Lacaille. 2008. "Staufen1 Regulation of Protein Synthesis-Dependent Long-Term Potentiation and Synaptic Function in Hippocampal Pyramidal Cells." *Molecular and Cellular Biology* 28 (9) (May): 2896–2907. doi:10.1128/MCB.01844-07.
- Lee, H, F Jiang, Q Wang, S V Nicosia, J Yang, B Su, and W Bai. 2000. "MEKK1 Activation of Human Estrogen Receptor Alpha and Stimulation of the Agonistic Activity of 4-Hydroxytamoxifen in Endometrial and Ovarian Cancer Cells." *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 14 (11) (November): 1882–1896. doi:10.1210/mend.14.11.0554.
- Lee, T, C Winter, S S Marticke, A Lee, and L Luo. "Essential Roles of *Drosophila* RhoA in the Regulation of Neuroblast Proliferation and Dendritic but Not Axonal Morphogenesis." *Neuron* 25, no. 2 (February 2000): 307–316.
- Leemhuis, Jost, Stephanie Boutillier, Holger Barth, Thomas J Feuerstein, Carsten Brock, Bernd N  rnberg, Klaus Aktories, and Dieter K Meyer. "Rho GTPases and Phosphoinositide 3-Kinase Organize Formation of Branched Dendrites." *The Journal of Biological Chemistry* 279, no. 1 (January 2, 2004): 585–596. doi:10.1074/jbc.M307066200.
- Leemhuis, Jost, Stephanie Boutillier, Holger Barth, Thomas J Feuerstein, Carsten Brock, Bernd N  rnberg, Klaus Aktories, and Dieter K Meyer. 2004. "Rho GTPases and Phosphoinositide 3-Kinase Organize Formation of Branched Dendrites." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (1) (January 2): 585–596. doi:10.1074/jbc.M307066200.
- Lendvai, B, E A Stern, B Chen, and K Svoboda. 2000. "Experience-Dependent Plasticity of Dendritic Spines in the Developing Rat Barrel Cortex in Vivo." *Nature* 404 (6780) (April 20): 876–881. doi:10.1038/35009107.
- Lensink, M F, B Christiaens, J Vandekerckhove, A Prochiantz, and M Rosseneu. 2005. "Penetratin-Membrane Association: W48/R52/W56 Shield the Peptide from the Aqueous Phase." *Biophysical Journal* 88 (2) (February): 939–952. doi:10.1529/biophysj.104.052787.
- Lesaffre, Brigitte, Alain Joliot, Alain Prochiantz, and Michel Volovitch. 2007. "Direct Non-Cell Autonomous Pax6 Activity Regulates Eye Development in the Zebrafish." *Neural Development* 22, no. 2: 2. doi:10.1186/1749-8104-22-2.
- Levine, M, and T Hoey. 1988. "Homeobox Proteins as Sequence-Specific Transcription Factors." *Cell* 55 (4) (November 18): 537–540.
- Levine, M, G M Rubin, and R Tjian. 1984. "Human DNA Sequences Homologous to a Protein Coding Region Conserved between Homeotic Genes of *Drosophila*." *Cell* 38 (3) (October): 667–673.
- Lewis, E B. 1978. "A Gene Complex Controlling Segmentation in *Drosophila*." *Nature* 276 (5688) (December 7): 565–570.
- Li, Jianxue, Marc R Pelletier, Jose-Luis Perez Velazquez, and Peter L Carlen. 2002. "Reduced Cortical Synaptic Plasticity and GluR1 Expression Associated with Fragile X Mental Retardation Protein Deficiency." *Molecular and Cellular Neurosciences* 19 (2) (February): 138–151. doi:10.1006/mcne.2001.1085.
- Li, Ning, Chun-Tao Zhao, Ying Wang, and Xiao-Bing Yuan. 2010. "The Transcription Factor Cux1 Regulates Dendritic Morphology of Cortical Pyramidal Neurons." *PloS One* 5 (5): e10596. doi:10.1371/journal.pone.0010596.
- Li, Shaomin, Soyon Hong, Nina E Shepardson, Dominic M Walsh, Ganesh M Shankar, and Dennis Selkoe. 2009. "Soluble Oligomers of Amyloid Beta Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake." *Neuron* 62 (6) (June 25): 788–801. doi:10.1016/j.neuron.2009.05.012.
- Li, Weidong, Yijun Cui, Steven A Kushner, Robert A M Brown, J David Jentsch, Paul W Frankland, Tyrone D Cannon, and Alcino J Silva. 2005. "The HMG-CoA Reductase Inhibitor Lovastatin Reverses the Learning and Attention Deficits in a Mouse Model of Neurofibromatosis Type 1." *Current Biology: CB* 15 (21) (November 8): 1961–1967. doi:10.1016/j.cub.2005.09.043.
- Li, Weidong, Yu Zhou, J David Jentsch, Robert A M Brown, Xiaoli Tian, Dan Ehninger, William Hennah, et al. 2007. "Specific Developmental Disruption of Disrupted-in-Schizophrenia-1 Function Results in Schizophrenia-Related Phenotypes in Mice." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (46) (November 13): 18280–18285. doi:10.1073/pnas.0706900104.
- Li, Zheng, Ken-Ichi Okamoto, Yasunori Hayashi, and Morgan Sheng. 2004. "The Importance of Dendritic Mitochondria in the

- Morphogenesis and Plasticity of Spines and Synapses." *Cell* 119 (6): 873–87. doi:10.1016/j.cell.2004.11.003.
- Li, Z., L Van Aelst, and H T Cline. 2000. "Rho GTPases Regulate Distinct Aspects of Dendritic Arbor Growth in *Xenopus* Central Neurons in Vivo." *Nature Neuroscience* 3 (3) (March): 217–225. doi:10.1038/72920.
- Ling, Shuo-Chien, Peter S Fahrner, William T Greenough, and Vladimir I Gelfand. 2004. "Transport of *Drosophila* Fragile X Mental Retardation Protein-Containing Ribonucleoprotein Granules by Kinesin-1 and Cytoplasmic Dynein." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (50) (December 14): 17428–17433. doi:10.1073/pnas.0408114101.
- Linke, R, E Soriano, and M Frotscher. "Transient Dendritic Appendages on Differentiating Septohippocampal Neurons Are Not the Sites of Synaptogenesis." *Brain Research. Developmental Brain Research* 83, no. 1 (November 18, 1994): 67–78.
- Lisman, J E, and A M Zhabotinsky. 2001. "A Model of Synaptic Memory: A CaMKII/PP1 Switch That Potentiates Transmission by Organizing an AMPA Receptor Anchoring Assembly." *Neuron* 31 (2) (August 2): 191–201.
- Litterman, Nadia, Yoshiho Ikeuchi, Gilbert Gallardo, Brenda C O'Connell, Mathew E Sowa, Steven P Gygi, J Wade Harper, and Azad Bonni. 2011. "An OBSL1-Cul7Fbxw8 Ubiquitin Ligase Signaling Mechanism Regulates Golgi Morphology and Dendrite Patterning." *PLoS Biology* 9 (5) (May): e1001060. doi:10.1371/journal.pbio.1001060.
- Litterman, Nadia, Yoshiho Ikeuchi, Gilbert Gallardo, Brenda C O'Connell, Mathew E Sowa, Steven P Gygi, J Wade Harper, and Azad Bonni. 2011. "An OBSL1-Cul7Fbxw8 Ubiquitin Ligase Signaling Mechanism Regulates Golgi Morphology and Dendrite Patterning." *PLoS Biology* 9 (5) (May): e1001060. doi:10.1371/journal.pbio.1001060.
- Liu, Qing-Song, Qiwu Xu, Jian Kang, and Maiken Nedergaard. 2004. "Astrocyte Activation of Presynaptic Metabotropic Glutamate Receptors Modulates Hippocampal Inhibitory Synaptic Transmission." *Neuron Glia Biology* 1 (4) (November): 307–316. doi:10.1017/S1740925X05000190.
- Logan, C, H F Willard, J M Rommens, and A L Joyner. 1989. "Chromosomal Localization of the Human Homeo Box-Containing Genes, EN1 and EN2." *Genomics* 4 (2) (February): 206–209.
- Logan, C, M C Hanks, S Noble-Topham, D Nallainathan, N J Provart, and A L Joyner. 1992. "Cloning and Sequence Comparison of the Mouse, Human, and Chicken Engrailed Genes Reveal Potential Functional Domains and Regulatory Regions." *Developmental Genetics* 13 (5): 345–358. doi:10.1002/dvg.1020130505.
- Lohmann, Christian, and Tobias Bonhoeffer. 2008. "A Role for Local Calcium Signaling in Rapid Synaptic Partner Selection by Dendritic Filopodia." *Neuron* 59 (2) (July 31): 253–260. doi:10.1016/j.neuron.2008.05.025.
- López-Lastra, Marcelo, Andrea Rivas, and María Inés Barriá. 2005. "Protein Synthesis in Eukaryotes: The Growing Biological Relevance of Cap-Independent Translation Initiation." *Biological Research* 38 (2-3): 121–146.
- Lucas, W J, S Bouché-Pillon, D P Jackson, L Nguyen, L Baker, B Ding, and S Hake. 1995. "Selective Trafficking of KNOTTED1 Homeodomain Protein and Its mRNA through Plasmodesmata." *Science (New York, N.Y.)* 270 (5244) (December 22): 1980–1983.
- Lucić, Vladan, Ting Yang, Gabriele Schweikert, Friedrich Förster, and Wolfgang Baumeister. 2005. "Morphological Characterization of Molecular Complexes Present in the Synaptic Cleft." *Structure (London, England: 1993)* 13 (3) (March): 423–434. doi:10.1016/j.str.2005.02.005.
- Luikart, Bryan W, Eric Schnell, Eric K Washburn, Aesoon L Bensen, Kenneth R Tovar, and Gary L Westbrook. 2011. "Pten Knockdown in Vivo Increases Excitatory Drive onto Dentate Granule Cells." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (11) (March 16): 4345–4354. doi:10.1523/JNEUROSCI.0061-11.2011.
- Luo, L, T K Hensch, L Ackerman, S Barbel, L Y Jan, and Y N Jan. 1996. "Differential Effects of the Rac GTPase on Purkinje Cell Axons and Dendritic Trunks and Spines." *Nature* 379 (6568) (February 29): 837–840. doi:10.1038/379837a0.
- Luo, Liqun. "Actin Cytoskeleton Regulation in Neuronal Morphogenesis and Structural Plasticity." *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 18 (2002): 601–635. doi:10.1146/annurev.cellbio.18.031802.150501.
- Luo, Liqun. 2002. "Actin Cytoskeleton Regulation in Neuronal Morphogenesis and Structural Plasticity." *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 18: 601–635. doi:10.1146/annurev.cellbio.18.031802.150501.
- Lüscher, C, R A Nicoll, R C Malenka, and D Muller. 2000. "Synaptic Plasticity and Dynamic Modulation of the Postsynaptic Membrane." *Nature Neuroscience* 3 (6) (June): 545–550. doi:10.1038/75714.
- Lytton, W W, and T J Sejnowski. 1991. "Simulations of Cortical Pyramidal Neurons Synchronized by Inhibitory Interneurons." *Journal of Neurophysiology* 66 (3) (September): 1059–1079.
- Ma, Tao, Charles A Hoeffler, Helen Wong, Cynthia A Massaad, Ping Zhou, Costantino Iadecola, Michael P Murphy, Robia G Pautler, and Eric Klann. 2011. "Amyloid β -Induced Impairments in Hippocampal Synaptic Plasticity Are Rescued by Decreasing Mitochondrial Superoxide." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (15) (April 13): 5589–5595. doi:10.1523/JNEUROSCI.6566-10.2011.
- Ma, Tao, Mimi A Trinh, Alyse J Wexler, Clarisse Bourbon, Evelina Gatti, Philippe Pierre, Douglas R Cavener, and Eric Klann. 2013. "Suppression of eIF2 α Kinases Alleviates Alzheimer's Disease-Related Plasticity and Memory Deficits." *Nature Neuroscience* 16 (9) (September): 1299–1305. doi:10.1038/nn.3486.

- Maccioni, Ricardo B, Manuel Lavados, Marta Guillón, Cristina Mujica, Ruben Bosch, Gustavo Farías, and Patricio Fuentes. 2006. "Anomalous Phosphorylated Tau and Abeta Fragments in the CSF Correlates with Cognitive Impairment in MCI Subjects." *Neurobiology of Aging* 27 (2) (February): 237–244. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.011.
- Macfarlane, W M, C M McKinnon, Z A Felton-Edkins, H Cragg, R F James, and K Docherty. 1999. "Glucose Stimulates Translocation of the Homeodomain Transcription Factor PDX1 from the Cytoplasm to the Nucleus in Pancreatic Beta-Cells." *The Journal of Biological Chemistry* 274 (2) (January 8): 1011–1016.
- Magleby, K L, and J E Zengel. 1982. "A Quantitative Description of Stimulation-Induced Changes in Transmitter Release at the Frog Neuromuscular Junction." *The Journal of General Physiology* 80 (4) (October): 613–638.
- Maizel, A, O Bensaude, A Prochiantz, and A Joliot. 1999. "A Short Region of Its Homeodomain Is Necessary for Engrailed Nuclear Export and Secretion." *Development (Cambridge, England)* 126 (14) (June): 3183–3190.
- Maizel, Alexis, Michel Tassetto, Odile Filhol, Claude Cochet, Alain Prochiantz, and Alain Joliot. 2002. "Engrailed Homeoprotein Secretion Is a Regulated Process." *Development (Cambridge, England)* 129 (15): 3545–53.
- Majewska, A, E Brown, J Ross, and R Yuste. 2000. "Mechanisms of Calcium Decay Kinetics in Hippocampal Spines: Role of Spine Calcium Pumps and Calcium Diffusion through the Spine Neck in Biochemical Compartmentalization." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (5) (March 1): 1722–1734.
- Majewska, Ania K, Jessica R Newton, and Mriganka Sur. "Remodeling of Synaptic Structure in Sensory Cortical Areas in Vivo." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26, no. 11 (March 15, 2006): 3021–3029. doi:10.1523/JNEUROSCI.4454-05.2006.
- Majewska, Ania, and Mriganka Sur. 2003. "Motility of Dendritic Spines in Visual Cortex in Vivo: Changes during the Critical Period and Effects of Visual Deprivation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (26) (December 23): 16024–16029. doi:10.1073/pnas.2636949100.
- Makino, Yuichi, Richard C Johnson, Yilin Yu, Kogo Takamiya, and Richard L Huganir. 2011. "Enhanced Synaptic Plasticity in Mice with Phosphomimetic Mutation of the GluA1 AMPA Receptor." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20): 8450–55. doi:10.1073/pnas.1105261108.
- Malenka, R C, and R A Nicoll. 1999. "Long-Term Potentiation--a Decade of Progress?" *Science (New York, N.Y.)* 285 (5435) (September 17): 1870–1874.
- Maletic-Savatic, M, R Malinow, and K Svoboda. 1999. "Rapid Dendritic Morphogenesis in CA1 Hippocampal Dendrites Induced by Synaptic Activity." *Science (New York, N.Y.)* 283 (5409) (March 19): 1923–1927.
- Malinow, Roberto, and Robert C Malenka. 2002. "AMPA Receptor Trafficking and Synaptic Plasticity." *Annual Review of Neuroscience* 25: 103–126. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758.
- Mann, R S, and M Affolter. 1998. "Hox Proteins Meet More Partners." *Current Opinion in Genetics & Development* 8 (4) (August): 423–429.
- Mann, R S, and S K Chan. 1996. "Extra Specificity from Extradenticle: The Partnership between HOX and PBX/EXD Homeodomain Proteins." *Trends in Genetics: TIG* 12 (7) (July): 258–262.
- Mann, R S. 1995. "The Specificity of Homeotic Gene Function." *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 17 (10) (October): 855–863. doi:10.1002/bies.950171007.
- Maravall, Miguel, Ingrid Y Y Koh, W Brent Lindquist, and Karel Svoboda. 2004. "Experience-Dependent Changes in Basal Dendritic Branching of Layer 2/3 Pyramidal Neurons during a Critical Period for Developmental Plasticity in Rat Barrel Cortex." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (6) (June): 655–664. doi:10.1093/cercor/bhh026.
- Mariani, J, F Crepel, K Mikoshiba, J P Changeux, and C Sotelo. "Anatomical, Physiological and Biochemical Studies of the Cerebellum from Reeler Mutant Mouse." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 281, no. 978 (November 2, 1977): 1–28.
- Marie, B, J P Bacon, and J M Blagburn. 2000. "Double-Stranded RNA Interference Shows That Engrailed Controls the Synaptic Specificity of Identified Sensory Neurons." *Current Biology: CB* 10 (5) (March 9): 289–292.
- Marín, Oscar. 2012. "Interneuron Dysfunction in Psychiatric Disorders." *Nature Reviews. Neuroscience* 13 (2) (February): 107–120. doi:10.1038/nrn3155.
- Markham, J A, and E Fiková. "Actin Filament Organization within Dendrites and Dendritic Spines during Development." *Brain Research* 392, no. 1–2 (June 1986): 263–269.
- Marrs, G S, S H Green, and M E Dailey. "Rapid Formation and Remodeling of Postsynaptic Densities in Developing Dendrites." *Nature Neuroscience* 4, no. 10 (October 2001): 1006–1013. doi:10.1038/nn717.
- Martineau, Magalie, Gérard Baux, and Jean-Pierre Mothet. 2006. "Gliotransmission at Central Glutamatergic Synapses: D-Serine

- on Stage." *Journal of Physiology, Paris* 99 (2-3) (May): 103–110. doi:10.1016/j.jphysparis.2005.12.011.
- Mates, S L, and J S Lund. "Spine Formation and Maturation of Type 1 Synapses on Spiny Stellate Neurons in Primate Visual Cortex." *The Journal of Comparative Neurology* 221, no. 1 (November 20, 1983): 91–97. doi:10.1002/cne.902210107.
- Matsuki, Tohru, Russell T Matthews, Jonathan A Cooper, Marcel P van der Brug, Mark R Cookson, John A Hardy, Eric C Olson, and Brian W Howell. 2010. "Reelin and stk25 Have Opposing Roles in Neuronal Polarization and Dendritic Golgi Deployment." *Cell* 143 (5) (November 24): 826–836. doi:10.1016/j.cell.2010.10.029.
- Matsuno, Hitomi, Shigeo Okabe, Masayoshi Mishina, Toshio Yanagida, Kensaku Mori, and Yoshihiro Yoshihara. 2006. "Telencephalin Slows Spine Maturation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (6) (February 8): 1776–1786. doi:10.1523/JNEUROSCI.2651-05.2006.
- Matsuoka, Y, C A Hughes, and V Bennett. 1996. "Adducin Regulation. Definition of the Calmodulin-Binding Domain and Sites of Phosphorylation by Protein Kinases A and C." *The Journal of Biological Chemistry* 271 (41) (October 11): 25157–25166.
- Matsuzaki, M, G C Ellis-Davies, T Nemoto, Y Miyashita, M Iino, and H Kasai. 2001. "Dendritic Spine Geometry Is Critical for AMPA Receptor Expression in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons." *Nature Neuroscience* 4 (11) (November): 1086–1092. doi:10.1038/nn736.
- Matsuzaki, Masanori, Naoki Honkura, Graham C R Ellis-Davies, and Haruo Kasai. 2004. "Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines." *Nature* 429 (6993) (June 17): 761–766. doi:10.1038/nature02617.
- Matsuzaki, Masanori. 2007. "Factors Critical for the Plasticity of Dendritic Spines and Memory Storage." *Neuroscience Research* 57 (1) (January): 1–9. doi:10.1016/j.neures.2006.09.017.
- Matter, Cheryl, Mochtar Pribadi, Xin Liu, and Joshua T Trachtenberg. 2009. "Delta-Catenin Is Required for the Maintenance of Neural Structure and Function in Mature Cortex in Vivo." *Neuron* 64 (3) (November 12): 320–327. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.026.
- Matus, A, H Brinkhaus, and U Wagner. 2000. "Actin Dynamics in Dendritic Spines: A Form of Regulated Plasticity at Excitatory Synapses." *Hippocampus* 10 (5): 555–560. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<555::AID-HIPO5>3.0.CO;2-Z.
- Matus, A, H Brinkhaus, and U Wagner. 2000. "Actin Dynamics in Dendritic Spines: A Form of Regulated Plasticity at Excitatory Synapses." *Hippocampus* 10 (5): 555–560. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<555::AID-HIPO5>3.0.CO;2-Z.
- Matus, A. 2000. "Actin-Based Plasticity in Dendritic Spines." *Science (New York, N.Y.)* 290 (5492) (October 27): 754–758.
- Mauceri, Daniela, Flaminio Cattabeni, Monica Di Luca, and Fabrizio Gardoni. 2004. "Calcium/calmodulin-Dependent Protein Kinase II Phosphorylation Drives Synapse-Associated Protein 97 into Spines." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (22) (May 28): 23813–23821. doi:10.1074/jbc.M402796200.
- Maynard, Kristen R, and Elke Stein. 2012. "DSCAM Contributes to Dendrite Arborization and Spine Formation in the Developing Cerebral Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (47) (November 21): 16637–16650. doi:10.1523/JNEUROSCI.2811-12.2012.
- McAllister, A K, D C Lo, and L C Katz. "Neurotrophins Regulate Dendritic Growth in Developing Visual Cortex." *Neuron* 15, no. 4 (October 1995): 791–803.
- McAllister, A K, D C Lo, and L C Katz. 1995. "Neurotrophins Regulate Dendritic Growth in Developing Visual Cortex." *Neuron* 15 (4) (October): 791–803.
- McAllister, A K, L C Katz, and D C Lo. "Opposing Roles for Endogenous BDNF and NT-3 in Regulating Cortical Dendritic Growth." *Neuron* 18, no. 5 (May 1997): 767–778.
- McAllister, A K, L C Katz, and D C Lo. 1997. "Opposing Roles for Endogenous BDNF and NT-3 in Regulating Cortical Dendritic Growth." *Neuron* 18 (5) (May): 767–778.
- McClellan, Jon, and Mary-Claire King. 2010. "Genomic Analysis of Mental Illness: A Changing Landscape." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 303 (24) (June 23): 2523–2524. doi:10.1001/jama.2010.869.
- McGeachie, Andrew B, Lorenzo A Cingolani, and Yukiko Goda. 2011. "Stabilising Influence: Integrins in Regulation of Synaptic Plasticity." *Neuroscience Research* 70 (1) (May): 24–29. doi:10.1016/j.neures.2011.02.006.
- McGinnis, W, and R Krumlauf. 1992. "Homeobox Genes and Axial Patterning." *Cell* 68 (2) (January 24): 283–302.
- McGinnis, W, C P Hart, W J Gehring, and F H Ruddle. 1984. "Molecular Cloning and Chromosome Mapping of a Mouse DNA Sequence Homologous to Homeotic Genes of Drosophila." *Cell* 38 (3) (October): 675–680.
- McLaughlin, Todd, and Dennis D M O'Leary. 2005. "Molecular Gradients and Development of Retinotopic Maps." *Annual Review of Neuroscience* 28: 327–355. doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135714.
- McMahon, A P, A L Joyner, A Bradley, and J A McMahon. 1992. "The Midbrain-Hindbrain Phenotype of Wnt-1/Wnt-1 Mice Results from Stepwise Deletion of Engrailed-Expressing Cells by 9.5 Days Postcoitum." *Cell* 69 (4) (May 15): 581–595.
- McMahon, A P, A L Joyner, A Bradley, and J A McMahon. 1992. "The Midbrain-Hindbrain Phenotype of Wnt-1/Wnt-1 Mice Results from Stepwise Deletion of Engrailed-Expressing Cells by 9.5 Days Postcoitum." *Cell* 69 (4) (May 15): 581–595.
- Mehraein, P, M Yamada, and E Tarnowska-Dzidusko. 1975. "Quantitative Study on Dendrites and Dendritic Spines in Alzheimer's

Disease and Senile Dementia." *Advances in Neurology* 12: 453–458.

Meng, Yanghong, Yu Zhang, Vitali Tregoubov, Christopher Janus, Luis Cruz, Mike Jackson, Wei Yang Lu, *et al.* "Abnormal Spine Morphology and Enhanced LTP in LIMK-1 Knockout Mice." *Neuron* 35, no. 1 (July 3, 2002): 121–133.

Menna, Elisabetta, Andrea Disanza, Cinzia Cagnoli, Ursula Schenk, Giuliana Gelsomino, Emanuela Frittoli, Maud Hertzog, *et al.* 2009. "Eps8 Regulates Axonal Filopodia in Hippocampal Neurons in Response to Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)." *PLoS Biology* 7 (6) (June 30): e1000138. doi:10.1371/journal.pbio.1000138.

Merrick, William C. 2004. "Cap-Dependent and Cap-Independent Translation in Eukaryotic Systems." *Gene* 332 (May 12): 1–11. doi:10.1016/j.gene.2004.02.051.

Merrill, Michelle A, Zulfiqar Malik, Zeynep Akyol, Jason A Bartos, A Soren Leonard, Andy Hudmon, Madeline A Shea, and Johannes W Hell. 2007. "Displacement of Alpha-Actinin from the NMDA Receptor NR1 C0 Domain By Ca²⁺/calmodulin Promotes CaMKII Binding." *Biochemistry* 46 (29) (July 24): 8485–8497. doi:10.1021/bi0623025.

Mestrallet C A, « Homeostasis of dendritic spines in hippocampal CA1 cells », University College London, 2011. <http://discovery.ucl.ac.uk/1335903/1/1335903.pdf>

Michaluk, Piotr, Marcin Wawrzyniak, Przemyslaw Alot, Marcin Szczot, Paulina Wyrembek, Katarzyna Mercik, Nikolay Medvedev, *et al.* 2011. "Influence of Matrix Metalloproteinase MMP-9 on Dendritic Spine Morphology." *Journal of Cell Science* 124 (Pt 19) (October 1): 3369–3380. doi:10.1242/jcs.090852.

Miles, R, K Tóth, A I Gulyás, N Hájos, and T F Freund. 1996. "Differences between Somatic and Dendritic Inhibition in the Hippocampus." *Neuron* 16 (4) (April): 815–823.

Millar, J Kirsty, Sheila Christie, and David J Porteous. 2003. "Yeast Two-Hybrid Screens Implicate DISC1 in Brain Development and Function." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 311 (4) (November 28): 1019–1025.

Millen, K J, W Wurst, K Herrup, and A L Joyner. 1994. "Abnormal Embryonic Cerebellar Development and Patterning of Postnatal Foliation in Two Mouse Engrailed-2 Mutants." *Development (Cambridge, England)* 120 (3) (March): 695–706.

Miller, D M, 3rd, and C J Niemeyer. 1995. "Expression of the Unc-4 Homeoprotein in *Caenorhabditis Elegans* Motor Neurons Specifies Presynaptic Input." *Development (Cambridge, England)* 121 (9) (September): 2877–2886.

Miller, M, and A Peters. "Maturation of Rat Visual Cortex. II. A Combined Golgi-Electron Microscope Study of Pyramidal Neurons." *The Journal of Comparative Neurology* 203, no. 4 (December 20, 1981): 555–573. doi:10.1002/cne.902030402.

Miller, M. W. in *Development and Maturation of Cerebral Cortex* (eds Peters, A. & Jones, E. G.) 133–166 (Plenum, New York, 1988).

Milunsky, J, X L Huang, H E Wyandt, and A Milunsky. 1999. "Schizophrenia Susceptibility Gene Locus at Xp22.3." *Clinical Genetics* 55 (6) (June): 455–460.

Mitsuyama, Fuyuki, Gen Niimi, Kunio Kato, Kazushige Hirosawa, Katsuhiko Mikoshiba, Masato Okuya, Kostadin Karagiozov, *et al.* 2008. "Redistribution of Microtubules in Dendrites of Hippocampal CA1 Neurons after Tetanic Stimulation during Long-Term Potentiation." *Italian Journal of Anatomy and Embryology = Archivio Italiano Di Anatomia Ed Embriologia* 113 (1) (March): 17–27.

Miyazaki, Hideyuki, Masakazu Yamazaki, Hiroshi Watanabe, Tomohiko Maehama, Takeaki Yokozeki, and Yasunori Kanaho. 2005. "The Small GTPase ADP-Ribosylation Factor 6 Negatively Regulates Dendritic Spine Formation." *FEBS Letters* 579 (30) (December 19): 6834–6838. doi:10.1016/j.febslet.2005.11.022.

Mogha, A., Guariglia, S. R., Debata, P. R., Wen, G. Y., & Banerjee, P. (2012). Serotonin 1A receptor-mediated signaling through ERK and PKC α is essential for normal synaptogenesis in neonatal mouse hippocampus. *Translational Psychiatry*, 2, e66. doi:10.1038/tp.2011.58

Montalbano, A, G Baj, D Papadia, E Tongiorgi, and M Sciancalepore. 2013. "Blockade of BDNF Signaling Turns Chemically-Induced Long-Term Potentiation into Long-Term Depression." *Hippocampus* (May 15). doi:10.1002/hipo.22144.

Montesinos, M L, I Foucher, M Conradt, G Mainguy, L Robel, A Prochiantz, and M Volovitch. 2001. "The Neuronal Microtubule-Associated Protein 1B Is under Homeoprotein Transcriptional Control." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (10) (May 15): 3350–3359.

Morabito, Maria A, Morgan Sheng, and Li-Huei Tsai. "Cyclin-Dependent Kinase 5 Phosphorylates the N-Terminal Domain of the Postsynaptic Density Protein PSD-95 in Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24, no. 4 (January 28, 2004): 865–876. doi:10.1523/JNEUROSCI.4582-03.2004.

Morata, G, T Kornberg, and P A Lawrence. 1983. "The Phenotype of Engrailed Mutations in the Antenna of *Drosophila*." *Developmental Biology* 99 (1) (September): 27–33.

Mori, Yasunori, Takahide Matsui, Yutaka Furutani, Yoshihiro Yoshihara, and Mitsunori Fukuda. 2012. "Small GTPase Rab17 Regulates Dendritic Morphogenesis and Postsynaptic Development of Hippocampal Neurons." *The Journal of Biological Chemistry* 287 (12) (March 16): 8963–8973. doi:10.1074/jbc.M111.314385.

Moutin, Enora, Fabrice Raynaud, Laurent Fagni, and Julie Perroy. 2012. "GKAP-DLC2 Interaction Organizes the Postsynaptic

- Scaffold Complex to Enhance Synaptic NMDA Receptor Activity." *Journal of Cell Science* 125 (Pt 8) (April 15): 2030–2040. doi:10.1242/jcs.098160.
- Mugat, Bruno, Marie-Laure Parmentier, Nathalie Bonneaud, Ho Yin Edwin Chan, and Florence Maschat. 2008. "Protective Role of Engrailed in a Drosophila Model of Huntington's Disease." *Human Molecular Genetics* 17 (22) (November 15): 3601–3616. doi:10.1093/hmg/ddn255.
- Muhle, Rebecca, Stephanie V Trentacoste, and Isabelle Rapin. 2004. "The Genetics of Autism." *Pediatrics* 113 (5) (May): e472–486.
- Mullan, M, F Crawford, K Axelman, H Houlden, L Lilius, B Winblad, and L Lannfelt. "A Pathogenic Mutation for Probable Alzheimer's Disease in the APP Gene at the N-Terminus of Beta-Amyloid." *Nature Genetics* 1, no. 5 (August 1992): 345–347. doi:10.1038/ng0892-345.
- Munafò, Marcus R, Angela S Attwood, and Jonathan Flint. 2008. "Neuregulin 1 Genotype and Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 34 (1) (January): 9–12. doi:10.1093/schbul/sbm129.
- Murai, Keith K, Louis N Nguyen, Fumitoshi Irie, Yu Yamaguchi, and Elena B Pasquale. 2003. "Control of Hippocampal Dendritic Spine Morphology through Ephrin-A3/EphA4 Signaling." *Nature Neuroscience* 6 (2) (February): 153–160. doi:10.1038/nn994.
- Murakoshi, Hideji, and Ryohei Yasuda. 2012. "Postsynaptic Signaling during Plasticity of Dendritic Spines." *Trends in Neurosciences* 35 (2) (February): 135–143. doi:10.1016/j.tins.2011.12.002.
- Murakoshi, Hideji, Hong Wang, and Ryohei Yasuda. 2011. "Local, Persistent Activation of Rho GTPases during Plasticity of Single Dendritic Spines." *Nature* 472 (7341) (April 7): 100–104. doi:10.1038/nature09823.
- Murphy, D D, N B Cole, V Greenberger, and M Segal. 1998. "Estradiol Increases Dendritic Spine Density by Reducing GABA Neurotransmission in Hippocampal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (7) (April 1): 2550–2559.
- Nagappan, Guhan, and Bai Lu. 2005. "Activity-Dependent Modulation of the BDNF Receptor TrkB: Mechanisms and Implications." *Trends in Neurosciences* 28 (9) (September): 464–471. doi:10.1016/j.tins.2005.07.003.
- Nägerl, U Valentin, German Köstinger, John C Anderson, Kevan A C Martin, and Tobias Bonhoeffer. "Protracted Synaptogenesis after Activity-Dependent Spinogenesis in Hippocampal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27, no. 30 (July 25, 2007): 8149–8156. doi:10.1523/JNEUROSCI.0511-07.2007.
- Nägerl, U Valentin, Katrin I Willig, Birka Hein, Stefan W Hell, and Tobias Bonhoeffer. 2008. "Live-Cell Imaging of Dendritic Spines by STED Microscopy." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (48) (December 2): 18982–18987. doi:10.1073/pnas.0810028105.
- Nägerl, U. Valentin, and Tobias Bonhoeffer. 2010. "Imaging Living Synapses at the Nanoscale by STED Microscopy." *The Journal of Neuroscience* 30 (28) (July 14): 9341–9346. doi:10.1523/JNEUROSCI.0990-10.2010.
- Naisbitt, S, E Kim, R J Weinberg, A Rao, F C Yang, A M Craig, and M Sheng. 1997. "Characterization of Guanylate Kinase-Associated Protein, a Postsynaptic Density Protein at Excitatory Synapses That Interacts Directly with Postsynaptic Density-95/synapse-Associated Protein 90." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (15) (August 1): 5687–5696.
- Nakagawa, Terunaga, John A Engler, and Morgan Sheng. 2004. "The Dynamic Turnover and Functional Roles of Alpha-Actinin in Dendritic Spines." *Neuropharmacology* 47 (5) (October): 734–745. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.07.022.
- Nakamura, Fumio, Kozue Ugajin, Naoya Yamashita, Takako Okada, Yutaka Uchida, Masahiko Taniguchi, Toshio Ohshima, and Yoshio Goshima. 2009. "Increased Proximal Bifurcation of CA1 Pyramidal Apical Dendrites in sema3A Mutant Mice." *The Journal of Comparative Neurology* 516 (5) (October 10): 360–375. doi:10.1002/cne.22125.
- Nakamura, Yasuko, Catherine L Wood, Andrew P Patton, Nadia Jaafari, Jeremy M Henley, Jack R Mellor, and Jonathan G Hanley. 2011. "PICK1 Inhibition of the Arp2/3 Complex Controls Dendritic Spine Size and Synaptic Plasticity." *The EMBO Journal* 30 (4) (February 16): 719–730. doi:10.1038/emboj.2010.357.
- Nakayama, A Y, and L Luo. 2000. "Intracellular Signaling Pathways That Regulate Dendritic Spine Morphogenesis." *Hippocampus* 10 (5): 582–586. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<582::AID-HIPO8>3.0.CO;2-K.
- Nakayama, A Y, M B Harms, and L Luo. 2000. "Small GTPases Rac and Rho in the Maintenance of Dendritic Spines and Branches in Hippocampal Pyramidal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (14) (July 15): 5329–5338.
- Nakayama, A Y, M B Harms, and L Luo. 2000. "Small GTPases Rac and Rho in the Maintenance of Dendritic Spines and Branches in Hippocampal Pyramidal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (14) (July 15): 5329–5338.
- Napoli, Ilaria, Valentina Mercaldo, Pietro Pilo Boyl, Boris Eleuteri, Francesca Zalfa, Silvia De Rubeis, Daniele Di Marino, et al. 2008. "The Fragile X Syndrome Protein Represses Activity-Dependent Translation through CYFIP1, a New 4E-BP." *Cell* 134 (6)

(September 19): 1042–1054. doi:10.1016/j.cell.2008.07.031.

Nédélec, Stéphane, Isabelle Foucher, Isabelle Brunet, Colette Bouillot, Alain Prochiantz, and Alain Trembleau. 2004. “Emx2 Homeodomain Transcription Factor Interacts with Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E (eIF4E) in the Axons of Olfactory Sensory Neurons.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (29) (July 20): 10815–10820. doi:10.1073/pnas.0403824101.

Nestor, Michael W, Xiang Cai, Michele R Stone, Robert J Bloch, and Scott M Thompson. 2011. “The Actin Binding Domain of β I-Spectrin Regulates the Morphological and Functional Dynamics of Dendritic Spines.” *PloS One* 6 (1): e16197. doi:10.1371/journal.pone.0016197.

Newey, Sarah E, Vanisree Velamoor, Eve-Ellen Govek, and Linda Van Aelst. “Rho GTPases, Dendritic Structure, and Mental Retardation.” *Journal of Neurobiology* 64, no. 1 (July 2005): 58–74. doi:10.1002/neu.20153.

Newpher, Thomas M, and Michael D Ehlers. 2009. “Spine Microdomains for Postsynaptic Signaling and Plasticity.” *Trends in Cell Biology* 19 (5) (May): 218–227. doi:10.1016/j.tcb.2009.02.004.

Nicodemus, Kristin K, Amanda J Law, Eugenia Radulescu, Augustin Luna, Bhaskar Kolachana, Radhakrishna Vakkalanka, Dan Rujescu, *et al.* 2010. “Biological Validation of Increased Schizophrenia Risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 Epistasis via Functional Neuroimaging in Healthy Controls.” *Archives of General Psychiatry* 67 (10) (October): 991–1001. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.117.

Nicodemus, Kristin K, Amanda J Law, Eugenia Radulescu, Augustin Luna, Bhaskar Kolachana, Radhakrishna Vakkalanka, Dan Rujescu, *et al.* 2010. “Biological Validation of Increased Schizophrenia Risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 Epistasis via Functional Neuroimaging in Healthy Controls.” *Archives of General Psychiatry* 67 (10) (October): 991–1001. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.117.

Niessing, Dierk, Stephen Blanke, and Herbert Jäckle. 2002. “Bicoid Associates with the 5' -Cap-Bound Complex of Caudal mRNA and Represses Translation.” *Genes & Development* 16 (19) (October 1): 2576–2582. doi:10.1101/gad.240002.

Niisato, Emi, Jun Nagai, Naoya Yamashita, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Yoshio Goshima, and Toshio Ohshima. 2012. “CRMP4 Suppresses Apical Dendrite Bifurcation of CA1 Pyramidal Neurons in the Mouse Hippocampus.” *Developmental Neurobiology* 72 (11) (November): 1447–1457. doi:10.1002/dneu.22007.

Nimchinsky, E A, A M Oberlander, and K Svoboda. 2001. “Abnormal Development of Dendritic Spines in FMR1 Knock-out Mice.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (14) (July 15): 5139–5146.

Nimchinsky, Esther A, Bernardo L Sabatini, and Karel Svoboda. 2002. “Structure and Function of Dendritic Spines.” *Annual Review of Physiology* 64: 313–353. doi:10.1146/annurev.physiol.64.081501.160008.

Nishida, E, S Maekawa, and H Sakai. 1984. “Cofilin, a Protein in Porcine Brain That Binds to Actin Filaments and Inhibits Their Interactions with Myosin and Tropomyosin.” *Biochemistry* 23 (22) (October 23): 5307–5313.

Nishida, Hideko, and Shigeo Okabe. 2007. “Direct Astrocytic Contacts Regulate Local Maturation of Dendritic Spines.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (2) (January 10): 331–340. doi:10.1523/JNEUROSCI.4466-06.2007.

Niu, Sanyong, Amy Renfro, Carlo C Quattrocchi, Michael Sheldon, and Gabriella D’Arcangelo. 2004. “Reelin Promotes Hippocampal Dendrite Development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 Pathway.” *Neuron* 41 (1) (January 8): 71–84.

Niu, Sanyong, Amy Renfro, Carlo C Quattrocchi, Michael Sheldon, and Gabriella D’Arcangelo. 2004. “Reelin Promotes Hippocampal Dendrite Development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 Pathway.” *Neuron* 41 (1) (January 8): 71–84.

Noguchi, Jun, Masanori Matsuzaki, Graham C Ellis-Davies, and Haruo Kasai. 2005. “Spine-Neck Geometry Determines NMDA Receptor-Dependent Ca²⁺ Signaling in Dendrites.” *Neuron* 46 (4) (May 19): 609–622. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.015.

Nowicki, Stephen T, Flora Tassone, Michele Y Ono, Jessica Ferranti, Marie Françoise Croquette, Beth Goodlin-Jones, and Randi J Hagerman. 2007. “The Prader-Willi Phenotype of Fragile X Syndrome.” *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP* 28 (2) (April): 133–138. doi:10.1097/01.DBP.0000267563.18952.c9.

Nuriya, Mutsuo, and Richard L Haganir. 2006. “Regulation of AMPA Receptor Trafficking by N-Cadherin.” *Journal of Neurochemistry* 97 (3) (May): 652–661. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03740.x.

Nwabuisi-Heath, Evelyn, G William Rebeck, Mary Jo Ladu, and Chunjiang Yu. 2013. “ApoE4 Delays Dendritic Spine Formation during Neuron Development and Accelerates Loss of Mature Spines in Vitro.” *ASN Neuro* (December 12). doi:10.1042/AN20130043.

O’Donnell, William T, and Stephen T Warren. 2002. “A Decade of Molecular Studies of Fragile X Syndrome.” *Annual Review of Neuroscience* 25: 315–338. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142909.

O’Roak, Brian J, and Matthew W State. 2008. “Autism Genetics: Strategies, Challenges, and Opportunities.” *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research* 1 (1) (February): 4–17. doi:10.1002/aur.3.

Ohkuma, Y, M Horikoshi, R G Roeder, and C Desplan. 1990. “Binding Site-Dependent Direct Activation and Repression of in Vitro Transcription by Drosophila Homeodomain Proteins.” *Cell* 61 (3) (May 4): 475–484.

Okabe, S, A Miwa, and H Okado. “Spine Formation and Correlated Assembly of Presynaptic and Postsynaptic Molecules.” *The*

- Okabe, S, and N Hirokawa. 1990. "Turnover of Fluorescently Labelled Tubulin and Actin in the Axon." *Nature* 343 (6257) (February 1): 479–482. doi:10.1038/343479a0.
- Okamoto, Ken-Ichi, Radhakrishnan Narayanan, Sang H Lee, Kazuyoshi Murata, and Yasunori Hayashi. 2007. "The Role of CaMKII as an F-Actin-Bundling Protein Crucial for Maintenance of Dendritic Spine Structure." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (15) (April 10): 6418– 6423. doi:10.1073/pnas.0701656104.
- Opazo, Patricio, and Daniel Choquet. 2011. "A Three-Step Model for the Synaptic Recruitment of AMPA Receptors." *Molecular and Cellular Neurosciences* 46 (1) (January): 1–8. doi:10.1016/j.mcn.2010.08.014.
- Opazo, Patricio, Matthieu Sainlos, and Daniel Choquet. 2012. "Regulation of AMPA Receptor Surface Diffusion by PSD-95 Slots." *Current Opinion in Neurobiology* 22 (3) (June): 453–460. doi:10.1016/j.conb.2011.10.010.
- Opazo, Patricio, Simon Labrecque, Cezar M Tigaret, Arnaud Frouin, Paul W Wiseman, Paul De Koninck, and Daniel Choquet. 2010. "CaMKII Triggers the Diffusional Trapping of Surface AMPARs through Phosphorylation of Stargazin." *Neuron* 67 (2) (July 29): 239–252. doi:10.1016/j.neuron.2010.06.007.
- Opazo, Patricio, Simon Labrecque, Cezar M Tigaret, Arnaud Frouin, Paul W Wiseman, Paul De Koninck, and Daniel Choquet. 2010. "CaMKII Triggers the Diffusional Trapping of Surface AMPARs through Phosphorylation of Stargazin." *Neuron* 67 (2) (July 29): 239–252. doi:10.1016/j.neuron.2010.06.007.
- Oray, Serkan, Ania Majewska, and Mriganka Sur. "Dendritic Spine Dynamics Are Regulated by Monocular Deprivation and Extracellular Matrix Degradation." *Neuron* 44, no. 6 (December 16, 2004): 1021–1030. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.001.
- Oray, Serkan, Ania Majewska, and Mriganka Sur. 2006. "Effects of Synaptic Activity on Dendritic Spine Motility of Developing Cortical Layer v Pyramidal Neurons." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 16 (5) (May): 730–741. doi:10.1093/cercor/bhj019.
- Osterweil, Emily K, Shih-Chieh Chuang, Alexander A Chubykin, Michael Sidorov, Riccardo Bianchi, Robert K S Wong, and Mark F Bear. 2013. "Lovastatin Corrects Excess Protein Synthesis and Prevents Epileptogenesis in a Mouse Model of Fragile X Syndrome." *Neuron* 77 (2) (January 23): 243–250. doi:10.1016/j.neuron.2012.01.034.
- Osterweil, Emily, David G Wells, and Mark S Mooseker. 2005. "A Role for Myosin VI in Postsynaptic Structure and Glutamate Receptor Endocytosis." *The Journal of Cell Biology* 168 (2) (January 17): 329–338. doi:10.1083/jcb.200410091.
- Ostroff, Linnaea E, John C Fiala, Brenda Allwardt, and Kristen M Harris. 2002. "Polyribosomes Redistribute from Dendritic Shafts into Spines with Enlarged Synapses during LTP in Developing Rat Hippocampal Slices." *Neuron* 35 (3) (August 1): 535–545.
- Owen, Michael J, Michael C O'Donovan, and Paul J Harrison. 2005. "Schizophrenia: A Genetic Disorder of the Synapse?" *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330 (7484) (January 22): 158–159. doi:10.1136/bmj.330.7484.158.
- Pak, D T, S Yang, S Rudolph-Correia, E Kim, and M Sheng. 2001. "Regulation of Dendritic Spine Morphology by SPAR, a PSD-95-Associated RapGAP." *Neuron* 31 (2) (August 2): 289–303.
- Panatier, Aude, and Stephane H R Oliet. 2006. "Neuron-Glia Interactions in the Hypothalamus." *Neuron Glia Biology* 2 (1) (February): 51–58. doi:10.1017/S1740925X06000019.
- Paradee, W, H E Melikian, D L Rasmussen, A Kenneson, P J Conn, and S T Warren. 1999. "Fragile X Mouse: Strain Effects of Knockout Phenotype and Evidence Suggesting Deficient Amygdala Function." *Neuroscience* 94 (1): 185–192.
- Park, Mikyoung, Esther C Penick, Jeffrey G Edwards, Julie A Kauer, and Michael D Ehlers. 2004. "Recycling Endosomes Supply AMPA Receptors for LTP." *Science (New York, N.Y.)* 305 (5692) (September 24): 1972– 1975. doi:10.1126/science.1102026.
- Parnass, Z, A Tashiro, and R Yuste. "Analysis of Spine Morphological Plasticity in Developing Hippocampal Pyramidal Neurons." *Hippocampus* 10, no. 5 (2000): 561–568. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<561::AID-HIPO6>3.0.CO;2-X.
- Parri, H R, T M Gould, and V Crunelli. 2001. "Spontaneous Astrocytic Ca²⁺ Oscillations in Situ Drive NMDAR-Mediated Neuronal Excitation." *Nature Neuroscience* 4 (8) (August): 803–812. doi:10.1038/90507.
- Pascual, Olivier, Kristen B Casper, Cathryn Kubera, Jing Zhang, Raquel Revilla-Sanchez, Jai-Yoon Sul, Hajime Takano, Stephen J Moss, Ken McCarthy, and Philip G Haydon. 2005. "Astrocytic Purinergic Signaling Coordinates Synaptic Networks." *Science (New York, N.Y.)* 310 (5745) (October 7): 113–116. doi:10.1126/science.1116916.
- Pearson, Joseph C, Derek Lemons, and William McGinnis. 2005. "Modulating Hox Gene Functions during Animal Body Patterning." *Nature Reviews. Genetics* 6 (12) (December): 893–904. doi:10.1038/nrg1726.
- Peltenburg, L T, and C Murre. 1997. "Specific Residues in the Pbx Homeodomain Differentially Modulate the DNA-Binding Activity of Hox and Engrailed Proteins." *Development (Cambridge, England)* 124 (5) (March): 1089–1098.
- Penzes, P, R C Johnson, R Sattler, X Zhang, R L Huganir, V Kambampati, R E Mains, and B A Eipper. 2001. "The Neuronal Rho-GEF Kalirin-7 Interacts with PDZ Domain-Containing Proteins and Regulates Dendritic Morphogenesis." *Neuron* 29 (1) (January): 229–242.
- Penzes, Peter, Alexander Beeser, Jonathan Chernoff, Martin R Schiller, Betty A Eipper, Richard E Mains, and Richard L Huganir. 2003. "Rapid Induction of Dendritic Spine Morphogenesis by Trans-Synaptic ephrinB-EphB Receptor Activation of the Rho-GEF Kalirin." *Neuron* 37 (2) (January 23): 263–274.

- Penzes, Peter, and Igor Rafalovich. 2012. "Regulation of the Actin Cytoskeleton in Dendritic Spines." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 970: 81–95. doi:10.1007/978-3-7091-0932-8_4.
- Penzes, Peter, and Kelly A Jones. 2008. "Dendritic Spine Dynamics--a Key Role for Kalirin-7." *Trends in Neurosciences* 31 (8) (August): 419–427. doi:10.1016/j.tins.2008.06.001.
- Penzes, Peter, Andres Buonanno, Maria Passafaro, Carlo Sala, and Robert A Sweet. 2013. "Developmental Vulnerability of Synapses and Circuits Associated with Neuropsychiatric Disorders." *Journal of Neurochemistry* 126 (2) (July): 165–182. doi:10.1111/jnc.12261.
- Penzes, Peter, Michael E Cahill, Kelly A Jones, Jon-Eric VanLeeuwen, and Kevin M Woolfrey. 2011. "Dendritic Spine Pathology in Neuropsychiatric Disorders." *Nature Neuroscience* 14 (3) (March): 285–293. doi:10.1038/nn.2741.
- Perea, Gertrudis, and Alfonso Araque. 2007. "Astrocytes Potentiate Transmitter Release at Single Hippocampal Synapses." *Science (New York, N. Y.)* 317 (5841) (August 24): 1083–1086. doi:10.1126/science.1144640.
- Pérez-Otaño, Isabel, and Michael D Ehlers. 2005. "Homeostatic Plasticity and NMDA Receptor Trafficking." *Trends in Neurosciences* 28 (5) (May): 229–238. doi:10.1016/j.tins.2005.03.004.
- Peris, Leticia, Michael Wagenbach, Laurence Lafanechère, Jacques Brocard, Ayana T Moore, Frank Kozielski, Didier Job, Linda Wordeman, and Annie Andrieux. "Motor-Dependent Microtubule Disassembly Driven by Tubulin Tyrosination." *The Journal of Cell Biology* 185, no. 7 (June 29, 2009): 1159–1166. doi:10.1083/jcb.200902142.
- Perry, V Hugh, and Vincent O'Connor. 2008. "C1q: The Perfect Complement for a Synaptic Feast?" *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (11) (November): 807–811. doi:10.1038/nrn2394.
- Persico, Antonio M, and Thomas Bourgeron. 2006. "Searching for Ways out of the Autism Maze: Genetic, Epigenetic and Environmental Clues." *Trends in Neurosciences* 29 (7) (July): 349–358. doi:10.1016/j.tins.2006.05.010.
- Petratos, Steven, Qiao-Xin Li, Amee J George, Xu Hou, Megan L Kerr, Sharon E Unabia, Irene Hatzinisiriou, Danuta Maksel, Marie-Isabel Aguilar, and David H Small. 2008. "The Beta-Amyloid Protein of Alzheimer's Disease Increases Neuronal CRMP-2 Phosphorylation by a Rho-GTP Mechanism." *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 1) (January): 90–108. doi:10.1093/brain/awm260.
- Pfeiffer, Brad E, and Kimberly M Huber. 2006. "Current Advances in Local Protein Synthesis and Synaptic Plasticity." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (27) (July 5): 7147–7150. doi:10.1523/JNEUROSCI.1797-06.2006.
- Pfeiffer, Brad E, Tong Zang, Julia R Wilkerson, Makoto Taniguchi, Marina A Maksimova, Laura N Smith, Christopher W Cowan, and Kimberly M Huber. 2010. "Fragile X Mental Retardation Protein Is Required for Synapse Elimination by the Activity-Dependent Transcription Factor MEF2." *Neuron* 66 (2) (April 29): 191–197. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.017.
- Philpot, B D, A K Sekhar, H Z Shouval, and M F Bear. 2001. "Visual Experience and Deprivation Bidirectionally Modify the Composition and Function of NMDA Receptors in Visual Cortex." *Neuron* 29 (1) (January): 157–169.
- Philpot, Benjamin D, Juan S Espinosa, and Mark F Bear. 2003. "Evidence for Altered NMDA Receptor Function as a Basis for Metaplasticity in Visual Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (13) (July 2): 5583–5588.
- Philpot, Benjamin D, Kathleen K A Cho, and Mark F Bear. 2007. "Obligatory Role of NR2A for Metaplasticity in Visual Cortex." *Neuron* 53 (4) (February 15): 495–502. doi:10.1016/j.neuron.2007.01.027.
- Pinto, Dalila, Alistair T Pagnamenta, Lambertus Klei, Richard Anney, Daniele Merico, Regina Regan, Judith Conroy, et al. 2010. "Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders." *Nature* 466 (7304) (July 15): 368–372. doi:10.1038/nature09146.
- Pitler, T A, and B E Alger. 1992. "Postsynaptic Spike Firing Reduces Synaptic GABAA Responses in Hippocampal Pyramidal Cells." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (10) (October): 4122–4132.
- Pokorný, J, and T Yamamoto. "Postnatal Ontogenesis of Hippocampal CA1 Area in Rats. II. Development of Ultrastructure in Stratum Lacunosum and Moleculare." *Brain Research Bulletin* 7, no. 2 (August 1981): 121–130.
- Pollard, Thomas D, and Gary G Borisy. "Cellular Motility Driven by Assembly and Disassembly of Actin Filaments." *Cell* 112, no. 4 (February 21, 2003): 453–465.
- Poole, S J, L M Kauvar, B Drees, and T Kornberg. 1985. "The Engrailed Locus of Drosophila: Structural Analysis of an Embryonic Transcript." *Cell* 40 (1) (January): 37–43.
- Poot, M, J J van der Smagt, E H Brilstra, and T Bourgeron. 2011. "Disentangling the Myriad Genomics of Complex Disorders, Specifically Focusing on Autism, Epilepsy, and Schizophrenia." *Cytogenetic and Genome Research* 135 (3-4): 228–240. doi:10.1159/000334064.
- Porro, F, M Rosato-Siri, E Leone, L Costessi, A Iaconcig, E Tongiorgi, and A F Muro. 2010. "Beta-Adducin (Add2) KO Mice Show Synaptic Plasticity, Motor Coordination and Behavioral Deficits Accompanied by Changes in the Expression and Phosphorylation Levels of the Alpha- and Gamma-Adducin Subunits." *Genes, Brain, and Behavior* 9 (1) (February): 84–96. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00537.x.

- Portera-Cailliau, Carlos, David T Pan, and Rafael Yuste. 2003. "Activity-Regulated Dynamic Behavior of Early Dendritic Protrusions: Evidence for Different Types of Dendritic Filopodia." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (18) (August 6): 7129–7142.
- Prange, O, and T H Murphy. "Modular Transport of Postsynaptic Density-95 Clusters and Association with Stable Spine Precursors during Early Development of Cortical Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21, no. 23 (December 1, 2001): 9325–9333.
- Prange, Oliver, Tak Pan Wong, Kimberly Gerrow, Yu Tian Wang, and Alaa El-Husseini. 2004. "A Balance between Excitatory and Inhibitory Synapses Is Controlled by PSD-95 and Neuroligin." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (38) (September 21): 13915–13920. doi:10.1073/pnas.0405939101.
- Pun, Raymund Y K, Isaiah J Rolle, Candi L Lasarge, Bethany E Hosford, Jules M Rosen, Juli D Uhl, Sarah N Schmeltzer, *et al.* 2012. "Excessive Activation of mTOR in Postnatally Generated Granule Cells Is Sufficient to Cause Epilepsy." *Neuron* 75 (6) (September 20): 1022–1034. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.002.
- Puram, Sidharth V, Albert H Kim, Yoshiho Ikeuchi, Joshua T Wilson-Grady, Andreas Merdes, Steven P Gygi, and Azad Bonni. 2011. "A CaMKII β Signaling Pathway at the Centrosome Regulates Dendrite Patterning in the Brain." *Nature Neuroscience* 14 (8) (August): 973–983. doi:10.1038/nn.2857.
- Purpura, D P. "Dendritic Spine 'Dysgenesis' and Mental Retardation." *Science (New York, N.Y.)* 186, no. 4169 (December 20, 1974): 1126–1128.
- Qin, Mei, Julia Kang, Thomas V Burlin, Chunhui Jiang, and Carolyn Beebe Smith. 2005. "Postadolescent Changes in Regional Cerebral Protein Synthesis: An in Vivo Study in the FMR1 Null Mouse." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (20) (May 18): 5087–5095. doi:10.1523/JNEUROSCI.0093-05.2005.
- Quitsch, Arne, Kerstin Berhörster, Chong Wee Liew, Dietmar Richter, and Hans-Jürgen Kreienkamp. 2005. "Postsynaptic Shank Antagonizes Dendrite Branching Induced by the Leucine-Rich Repeat Protein Densin-180." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (2) (January 12): 479–487. doi:10.1523/JNEUROSCI.2699-04.2005.
- Rácz, Bence, and Richard J Weinberg. 2013. "Microdomains in Forebrain Spines: An Ultrastructural Perspective." *Molecular Neurobiology* 47 (1) (February): 77–89. doi:10.1007/s12035-012-8345-y.
- Radyushkin, K, K Hammerschmidt, S Boretius, F Varoqueaux, A El-Kordi, A Ronnenberg, D Winter, *et al.* 2009. "Neuroligin-3-Deficient Mice: Model of a Monogenic Heritable Form of Autism with an Olfactory Deficit." *Genes, Brain, and Behavior* 8 (4) (June): 416–425. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00487.x.
- Raemaekers, Tim, Aleksandar Peric, Pieter Baatsen, Ragna Sannerud, Ilse Declerck, Veerle Baert, Christine Michiels, and Wim Annaert. 2012. "ARF6-Mediated Endosomal Transport of Telencephalin Affects Dendritic Filopodia-to-Spine Maturation." *The EMBO Journal* 31 (15) (August 1): 3252–3269. doi:10.1038/emboj.2012.182.
- Rafiq, I, G da Silva Xavier, S Hooper, and G A Rutter. 2000. "Glucose-Stimulated Preproinsulin Gene Expression and Nuclear Trans-Location of Pancreatic Duodenum Homeobox-1 Require Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase but Not p38 MAPK/SAPK2." *The Journal of Biological Chemistry* 275 (21) (May 26): 15977–15984.
- Rakic, P, and R L Sidman. "Organization of Cerebellar Cortex Secondary to Deficit of Granule Cells in Weaver Mutant Mice." *The Journal of Comparative Neurology* 152, no. 2 (November 15, 1973): 133–161. doi:10.1002/cne.901520203.
- Rami, Guillaume, Olivier Caillard, Igor Medina, Christophe Pellegrino, Abdellatif Fattoum, Yezekiel Ben-Ari, and Lotfi Ferhat. 2006. "Change in the Shape and Density of Dendritic Spines Caused by Overexpression of Acidic Calponin in Cultured Hippocampal Neurons." *Hippocampus* 16 (2): 183–197. doi:10.1002/hipo.20145.
- Rao, A, and A M Craig. 2000. "Signaling between the Actin Cytoskeleton and the Postsynaptic Density of Dendritic Spines." *Hippocampus* 10 (5): 527–541. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<527::AID-HIPO3>3.0.CO;2-B.
- Rauch, Anita, Juliane Hoyer, Sabine Guth, Christiane Zweier, Cornelia Kraus, Christian Becker, Martin Zenker, *et al.* 2006. "Diagnostic Yield of Various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay or Mental Retardation." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 140 (19) (October 1): 2063–2074. doi:10.1002/ajmg.a.31416.
- Raymond, G V, M L Bauman, and T L Kemper. 1996. "Hippocampus in Autism: A Golgi Analysis." *Acta Neuropathologica* 91 (1): 117–119.
- Redmond, Lori, Amir H Kashani, and Anirvan Ghosh. "Calcium Regulation of Dendritic Growth via CaM Kinase IV and CREB-Mediated Transcription." *Neuron* 34, no. 6 (June 13, 2002): 999–1010.
- Redmond, Lori, Amir H Kashani, and Anirvan Ghosh. 2002. "Calcium Regulation of Dendritic Growth via CaM Kinase IV and CREB-Mediated Transcription." *Neuron* 34 (6) (June 13): 999–1010.
- Reichelt, K L. "[Biochemistry and psychophysiology of autistic syndromes]." *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 114, no. 12 (May 10, 1994): 1432–1434.
- Renner, Marianne L, Laurent Cognet, Brahim Lounis, Antoine Triller, and Daniel Choquet. 2009. "The Excitatory

- Postsynaptic Density Is a Size Exclusion Diffusion Environment." *Neuropharmacology* 56 (1) (January): 30–36. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.022.
- Renner, Marianne, Christian G Specht, and Antoine Triller. 2008. "Molecular Dynamics of Postsynaptic Receptors and Scaffold Proteins." *Current Opinion in Neurobiology* 18 (5) (October): 532–540. doi:10.1016/j.conb.2008.09.009.
- Renner, Marianne, Pascale N Lacor, Pauline T Velasco, Jian Xu, Anis Contractor, William L Klein, and Antoine Triller. 2010. "Deleterious Effects of Amyloid Beta Oligomers Acting as an Extracellular Scaffold for mGluR5." *Neuron* 66 (5) (June 10): 739–754. doi:10.1016/j.neuron.2010.04.029.
- Rivera, C, J Voipio, J A Payne, E Ruusuvuori, H Lahtinen, K Lamsa, U Pirvola, M Saarma, and K Kaila. 1999. "The K⁺/Cl⁻ Co-Transporter KCC2 Renders GABA Hyperpolarizing during Neuronal Maturation." *Nature* 397 (6716) (January 21): 251–255. doi:10.1038/16697.
- ROBERTS, E, and S FRANKEL. 1950. "Gamma-Aminobutyric Acid in Brain: Its Formation from Glutamic Acid." *The Journal of Biological Chemistry* 187 (1) (November): 55–63.
- Roberts, Todd F, Katherine A Tschida, Marguerita E Klein, and Richard Mooney. 2010. "Rapid Spine Stabilization and Synaptic Enhancement at the Onset of Behavioural Learning." *Nature* 463 (7283) (February 18): 948–952. doi:10.1038/nature08759.
- Robison, A J, Ryan K Bartlett, Martha A Bass, and Roger J Colbran. 2005. "Differential Modulation of Ca²⁺/calmodulin-Dependent Protein Kinase II Activity by Regulated Interactions with N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR2B Subunits and Alpha-Actinin." *The Journal of Biological Chemistry* 280 (47) (November 25): 39316–39323. doi:10.1074/jbc.M508189200.
- Rodriguez, Olga C, Andrew W Schaefer, Craig A Mandato, Paul Forscher, William M Bement, and Clare M Waterman-Storer. 2003. "Conserved Microtubule-Actin Interactions in Cell Movement and Morphogenesis." *Nature Cell Biology* 5 (7) (July): 599–609. doi:10.1038/ncb0703-599.
- Rogers, George W, Jr, Anton A Komar, and William C Merrick. 2002. "eIF4A: The Godfather of the DEAD Box Helicases." *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 72: 307–331.
- Romorini, Stefano, Giovanni Piccoli, Ming Jiang, Pasquale Grossano, Noemi Tonna, Maria Passafaro, Mingjie Zhang, and Carlo Sala. 2004. "A Functional Role of Postsynaptic Density-95-Guanylate Kinase-Associated Protein Complex in Regulating Shank Assembly and Stability to Synapses." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (42) (October 20): 9391–9404. doi:10.1523/JNEUROSCI.3314-04.2004.
- Ropers, H-Hilger, and Ben C J Hamel. 2005. "X-Linked Mental Retardation." *Nature Reviews. Genetics* 6 (1) (January): 46–57. doi:10.1038/nrg1501.
- Rosahl, T W, D Spillane, M Missler, J Herz, D K Selig, J R Wolff, R E Hammer, R C Malenka, and T C Südhof. 1995. "Essential Functions of Synapsins I and II in Synaptic Vesicle Regulation." *Nature* 375 (6531): 488–93. doi:10.1038/375488a0.
- Rose, Jacqueline, Shan-Xue Jin, and Ann Marie Craig. 2009. "Heterosynaptic Molecular Dynamics: Locally Induced Propagating Synaptic Accumulation of CaM Kinase II." *Neuron* 61 (3) (February 12): 351–358. doi:10.1016/j.neuron.2008.12.030.
- Rosso, Silvana B, Daniel Sussman, Anthony Wynshaw-Boris, and Patricia C Salinas. 2005. "Wnt Signaling through Dishevelled, Rac and JNK Regulates Dendritic Development." *Nature Neuroscience* 8 (1) (January): 34–42. doi:10.1038/nn1374.
- Rosso, Silvana B, Daniel Sussman, Anthony Wynshaw-Boris, and Patricia C Salinas. 2005. "Wnt Signaling through Dishevelled, Rac and JNK Regulates Dendritic Development." *Nature Neuroscience* 8 (1) (January): 34–42. doi:10.1038/nn1374.
- Roussignol, Gautier, Fabrice Ango, Stefano Romorini, Jian Cheng Tu, Carlo Sala, Paul F Worley, Joël Bockaert, and Laurent Fagni. 2005. "Shank Expression Is Sufficient to Induce Functional Dendritic Spine Synapses in Aspinous Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (14) (April 6): 3560–3570. doi:10.1523/JNEUROSCI.4354-04.2005.
- Ruan, Hongmei, Jian Li, Shuxun Ren, Jing Gao, Guangping Li, Rachel Kim, Hong Wu, and Yibin Wang. 2009. "Inducible and Cardiac Specific PTEN Inactivation Protects Ischemia/reperfusion Injury." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 46 (2) (February): 193–200. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.10.021.
- Rubenstein, J L R, and M M Merzenich. 2003. "Model of Autism: Increased Ratio of Excitation/inhibition in Key Neural Systems." *Genes, Brain, and Behavior* 2 (5) (October): 255–267.
- Ruddle, F.H., Hart, C.P., Rabin, M., Ferguson-Smith, A.C. & Pravtcheva, D. (1987). Comparative genetic analysis of human homeo-box genes in mouse and man. In *Human Genetics*, Vogel, F. & Sperling, K. (eds) p.419. Springer-Verlag: Berlin.
- Rudelli, R D, W T Brown, K Wisniewski, E C Jenkins, M Laure-Kamionowska, F Connell, and H M Wisniewski. 1985. "Adult Fragile X Syndrome. Clinico-Neuropathologic Findings." *Acta Neuropathologica* 67 (3-4): 289–295.
- Ruiz i Altaba, A, and D A Melton. 1989. "Interaction between Peptide Growth Factors and Homoeobox Genes in the Establishment of Antero-Posterior Polarity in Frog Embryos." *Nature* 341 (6237) (September 7): 33–38. doi:10.1038/341033a0.
- Ruiz-Medrano, Roberto, Beatriz Xoconostle-Cazares, and Friedrich Kragler. 2004. "The Plasmodesmatal Transport Pathway for Homeotic Proteins, Silencing Signals and Viruses." *Current Opinion in Plant Biology* 7 (6) (December): 641–650. doi:10.1016/j.pbi.2004.09.012.
- Rutherford, L C, S B Nelson, and G G Turrigiano. 1998. "BDNF Has Opposite Effects on the Quantal Amplitude of Pyramidal

Neuron and Interneuron Excitatory Synapses." *Neuron* 21 (3) (September): 521–530.

Ryu, Jubin, Lidong Liu, Tak Pan Wong, Dong Chuan Wu, Alain Burette, Richard Weinberg, Yu Tian Wang, and Morgan Sheng. 2006. "A Critical Role for Myosin IIb in Dendritic Spine Morphology and Synaptic Function." *Neuron* 49 (2) (January 19): 175–182. doi:10.1016/j.neuron.2005.12.017.

Sabatini, Bernardo L, Thomas G Oertner, and Karel Svoboda. 2002. "The Life Cycle of Ca(2+) Ions in Dendritic Spines." *Neuron* 33 (3) (January 31): 439–452.

Saemundsen, Evald, Petur Ludvigsson, Ingibjorg Hilmarsdottir, and Vilhjalmur Rafnsson. 2007. "Autism Spectrum Disorders in Children with Seizures in the First Year of Life - a Population-Based Study." *Epilepsia* 48 (9) (September): 1724–1730. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01150.x.

Saito, Y, F Murakami, W J Song, K Okawa, K Shimono, and H Katsumaru. "Developing Corticorubral Axons of the Cat Form Synapses on Filopodial Dendritic Protrusions." *Neuroscience Letters* 147, no. 1 (November 23, 1992): 81–84.

Saito, Y, W J Song, and F Murakami. "Preferential Termination of Corticorubral Axons on Spine-like Dendritic Protrusions in Developing Cat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17, no. 22 (November 15, 1997): 8792–8803.

Sakurai, Y. 1994. "Involvement of Auditory Cortical and Hippocampal Neurons in Auditory Working Memory and Reference Memory in the Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (5 Pt 1) (May): 2606–2623.

Sakurai, Y. 1994. "Involvement of Auditory Cortical and Hippocampal Neurons in Auditory Working Memory and Reference Memory in the Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (5 Pt 1) (May): 2606–2623.

Sala, C, V Piëch, N R Wilson, M Passafaro, G Liu, and M Sheng. 2001. "Regulation of Dendritic Spine Morphology and Synaptic Function by Shank and Homer." *Neuron* 31 (1) (July 19): 115–130.

Sala, Carlo, Kensuke Futai, Kenji Yamamoto, Paul F Worley, Yasunori Hayashi, and Morgan Sheng. 2003. "Inhibition of Dendritic Spine Morphogenesis and Synaptic Transmission by Activity-Inducible Protein Homer1a." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (15) (July 16): 6327–6337.

Sala, Carlo, Kensuke Futai, Kenji Yamamoto, Paul F Worley, Yasunori Hayashi, and Morgan Sheng. 2003. "Inhibition of Dendritic Spine Morphogenesis and Synaptic Transmission by Activity-Inducible Protein Homer1a." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (15) (July 16): 6327–6337.

Salama-Cohen, Patricia, María-Angeles Arévalo, Jochen Meier, Rosemarie Grantyn, and Alfredo Rodríguez- Tébar. 2005. "NGF Controls Dendrite Development in Hippocampal Neurons by Binding to p75NTR and Modulating the Cellular Targets of Notch." *Molecular Biology of the Cell* 16 (1) (January): 339–347. doi:10.1091/mbc.E04-05-0438.

Salanova, V, O Markand, and R Worth. 2005. "Temporal Lobe Epilepsy: Analysis of Failures and the Role of Reoperation." *Acta Neurologica Scandinavica* 111 (2) (February): 126–133. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00371.x.

Saneyoshi, Ayako, and Chikashi Michimata. 2009. "Lateralized Effects of Categorical and Coordinate Spatial Processing of Component Parts on the Recognition of 3D Non-Nameable Objects." *Brain and Cognition* 71 (3) (December): 181–186. doi:10.1016/j.bandc.2009.09.001.

Santini, Emanuela, and Eric Klann. 2011. "Dysregulated mTORC1-Dependent Translational Control: From Brain Disorders to Psychoactive Drugs." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5: 76. doi:10.3389/fnbeh.2011.00076.

Sato, Atsushi, Shinya Kasai, Toshiyuki Kobayashi, Yukio Takamatsu, Okio Hino, Kazutaka Ikeda, and Masashi Mizuguchi. 2012. "Rapamycin Reverses Impaired Social Interaction in Mouse Models of Tuberous Sclerosis Complex." *Nature Communications* 3: 1292. doi:10.1038/ncomms2295.

Satoh, Daisuke, Daichi Sato, Taiichi Tsuyama, Motoki Saito, Hiroyuki Ohkura, Melissa M Rolls, Fuyuki Ishikawa, and Tadashi Uemura. "Spatial Control of Branching within Dendritic Arbors by Dynein-Dependent Transport of Rab5-Endosomes." *Nature Cell Biology* 10, no. 10 (October 2008): 1164–1171. doi:10.1038/ncb1776.

Savtchenko, Leonid P, and Dmitri A Rusakov. 2007. "The Optimal Height of the Synaptic Cleft." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (6) (February 6): 1823–1828. doi:10.1073/pnas.0606636104.

Scheiffele, P, J Fan, J Choih, R Fetter, and T Serafini. 2000. "Neuroigin Expressed in Nonneuronal Cells Triggers Presynaptic Development in Contacting Axons." *Cell* 101 (6) (June 9): 657–669.

Schell, M J, M E Molliver, and S H Snyder. 1995. "D-Serine, an Endogenous Synaptic Modulator: Localization to Astrocytes and Glutamate-Stimulated Release." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (9) (April 25): 3948–3952.

Schillen, T B, and P König. 1994. "Binding by Temporal Structure in Multiple Feature Domains of an Oscillatory Neuronal Network." *Biological Cybernetics* 70 (5): 397–405.

Schmidt, Enrico K, Giovanna Clavarino, Maurizio Ceppi, and Philippe Pierre. 2009. "SUNSET, a Nonradioactive Method to

Monitor Protein Synthesis." *Nature Methods* 6 (4) (April): 275–277. doi:10.1038/nmeth.1314.

Schmidt, Roman, Christian A Wurm, Stefan Jakobs, Johann Engelhardt, Alexander Egner, and Stefan W Hell. 2008. "Spherical Nanosized Focal Spot Unravels the Interior of Cells." *Nature Methods* 5 (6) (June): 539–544. doi:10.1038/nmeth.1214.

Schratt, Gerhard M, Fabian Tuebing, Elizabeth A Nigh, Christina G Kane, Mary E Sabatini, Michael Kiebler, and Michael E Greenberg. 2006. "A Brain-Specific microRNA Regulates Dendritic Spine Development." *Nature* 439 (7074) (January 19): 283–289. doi:10.1038/nature04367.

Schubert, Vanessa, Jorge Santos Da Silva, and Carlos G Dotti. 2006. "Localized Recruitment and Activation of RhoA Underlies Dendritic Spine Morphology in a Glutamate Receptor-Dependent Manner." *The Journal of Cell Biology* 172 (3) (January 30): 453–467. doi:10.1083/jcb.200506136.

Schumann, Cynthia Mills, Julia Hamstra, Beth L Goodlin-Jones, Linda J Lotspeich, Hower Kwon, Michael H Buonocore, Cathy R Lammers, Allan L Reiss, and David G Amaral. 2004. "The Amygdala Is Enlarged in Children but Not Adolescents with Autism; the Hippocampus Is Enlarged at All Ages." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (28) (July 14): 6392–6401. doi:10.1523/JNEUROSCI.1297-04.2004.

Schütt, Janin, Katrin Falley, Dietmar Richter, Hans-Jürgen Kreienkamp, and Stefan Kindler. 2009. "Fragile X Mental Retardation Protein Regulates the Levels of Scaffold Proteins and Glutamate Receptors in Postsynaptic Densities." *The Journal of Biological Chemistry* 284 (38) (September 18): 25479–25487. doi:10.1074/jbc.M109.042663.

Scott, Ethan K, John E Reuter, and Liqun Luo. 2003. "Small GTPase Cdc42 Is Required for Multiple Aspects of Dendritic Morphogenesis." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (8) (April 15): 3118–3123.

Scott, M R, R Köhler, D Foster, and S B Prusiner. 1992. "Chimeric Prion Protein Expression in Cultured Cells and Transgenic Mice." *Protein Science: A Publication of the Protein Society* 1 (8) (August): 986–997. doi:10.1002/pro.5560010804.

Seeman, Philip. 2009. "Glutamate and Dopamine Components in Schizophrenia." *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 34 (2) (March): 143.

Sekino, Yuko, Nobuhiko Kojima, and Tomoaki Shirao. 2007. "Role of Actin Cytoskeleton in Dendritic Spine Morphogenesis." *Neurochemistry International* 51 (2-4) (September): 92–104. doi:10.1016/j.neuint.2007.04.029.

Selemon, L D, and P S Goldman-Rakic. 1999. "The Reduced Neuropil Hypothesis: A Circuit Based Model of Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 45 (1) (January 1): 17–25.

Selemon, L D, and P S Goldman-Rakic. 1999. "The Reduced Neuropil Hypothesis: A Circuit Based Model of Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 45 (1) (January 1): 17–25.

Sen, B, A Surindro Singh, S Sinha, A Chatterjee, S Ahmed, S Ghosh, and R Usha. 2010. "Family-Based Studies Indicate Association of Engrailed 2 Gene with Autism in an Indian Population." *Genes, Brain, and Behavior* 9 (2) (March 1): 248–255. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00556.x.

Serrano, N, H W Brock, C Demeret, J M Dura, N B Randsholt, T B Kornberg, and F Maschat. 1995. "Polyhomeotic Appears to Be a Target of Engrailed Regulation in Drosophila." *Development (Cambridge, England)* 121 (6) (June): 1691–1703.

Serrano, N, and F Maschat. 1998. "Molecular Mechanism of Polyhomeotic Activation by Engrailed." *The EMBO Journal* 17 (13): 3704–13. doi:10.1093/emboj/17.13.3704.

Sgadò, Paola, Giovanni Provenzano, Erik Dassi, Valentina Adami, Giulia Zunino, Sacha Genovesi, Simona Casarosa, and Yuri Bozzi. 2013. "Transcriptome Profiling in Engrailed-2 Mutant Mice Reveals Common Molecular Pathways Associated with Autism Spectrum Disorders." *Molecular Autism* 4 (1) (December 19): 51. doi:10.1186/2040-2392-4-51.

Sgadò, Paola, Sacha Genovesi, Anna Kalinovskiy, Giulia Zunino, Francesca Macchi, Manuela Allegra, Elisa Murenu, et al. 2013. "Loss of GABAergic Neurons in the Hippocampus and Cerebral Cortex of Engrailed-2 Null Mutant Mice: Implications for Autism Spectrum Disorders." *Experimental Neurology* 247 (September): 496–505. doi:10.1016/j.expneurol.2013.01.021.

Shankar, Ganesh M, Brenda L Bloodgood, Matthew Townsend, Dominic M Walsh, Dennis J Selkoe, and Bernardo L Sabatini. 2007. "Natural Oligomers of the Alzheimer Amyloid-Beta Protein Induce Reversible Synapse Loss by Modulating an NMDA-Type Glutamate Receptor-Dependent Signaling Pathway." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (11) (March 14): 2866–2875. doi:10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007.

Shankar, Ganesh M, Shaomin Li, Tapan H Mehta, Amaya Garcia-Munoz, Nina E Shepardson, Imelda Smith, Francesca M Brett, et al. 2008. "Amyloid-Beta Protein Dimers Isolated Directly from Alzheimer's Brains Impair Synaptic Plasticity and Memory." *Nature Medicine* 14 (8) (August): 837–842. doi:10.1038/nm1782.

Shelly, Maya, Laura Cancedda, Byung Kook Lim, Andrei T Popescu, Pei-lin Cheng, Hongfeng Gao, and Mu-ming Poo. 2011. "Semaphorin3A Regulates Neuronal Polarization by Suppressing Axon Formation and Promoting Dendrite Growth." *Neuron* 71 (3) (August 11): 433–446. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.041.

Shelly, Maya, Laura Cancedda, Byung Kook Lim, Andrei T Popescu, Pei-lin Cheng, Hongfeng Gao, and Mu-ming Poo. 2011. "Semaphorin3A Regulates Neuronal Polarization by Suppressing Axon Formation and Promoting Dendrite Growth." *Neuron* 71 (3) (August 11): 433–446. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.041.

Shen, K, and T Meyer. 1999. "Dynamic Control of CaMKII Translocation and Localization in Hippocampal Neurons by NMDA

Receptor Stimulation." *Science (New York, N.Y.)* 284 (5411) (April 2): 162–166.

Sheng, Morgan, and Casper C Hoogenraad. 2007. "The Postsynaptic Architecture of Excitatory Synapses: A More Quantitative View." *Annual Review of Biochemistry* 76: 823–847. doi:10.1146/annurev.biochem.76.060805.160029.

Sheng, Morgan, and Myung Jong Kim. 2002. "Postsynaptic Signaling and Plasticity Mechanisms." *Science (New York, N.Y.)* 298 (5594) (October 25): 776–780. doi:10.1126/science.1075333.

Shi, S H, Y Hayashi, R S Petralia, S H Zaman, R J Wenthold, K Svoboda, and R Malinow. 1999. "Rapid Spine Delivery and Redistribution of AMPA Receptors after Synaptic NMDA Receptor Activation." *Science (New York, N.Y.)* 284 (5421) (June 11): 1811–1816.

Siegel, Gabriele, Gregor Obernosterer, Roberto Fiore, Martin Oehmen, Silvia Bicker, Mette Christensen, Sharof Khudayberdiev, et al. 2009. "A Functional Screen Implicates microRNA-138-Dependent Regulation of the Depalmitoylation Enzyme APT1 in Dendritic Spine Morphogenesis." *Nature Cell Biology* 11 (6) (June): 705–716. doi:10.1038/ncb1876.

Siekevitz, P. 1985. "The Postsynaptic Density: A Possible Role in Long-Lasting Effects in the Central Nervous System." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82 (10) (May): 3494–3498.

Silberberg, Gilad, Ariel Darvasi, Ronit Pinkas-Kramarski, and Ruth Navon. 2006. "The Involvement of ErbB4 with Schizophrenia: Association and Expression Studies." *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 141B (2) (March 5): 142–148. doi:10.1002/ajmg.b.30275.

Sillitoe, Roy V, Daniel Stephen, Zhimin Lao, and Alexandra L Joyner. "Engrailed Homeobox Genes Determine the Organization of Purkinje Cell Sagittal Stripe Gene Expression in the Adult Cerebellum." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28, no. 47 (November 19, 2008): 12150–12162. doi:10.1523/JNEUROSCI.2059-08.2008.

Sillitoe, Roy V, Michael W Vogel, and Alexandra L Joyner. "Engrailed Homeobox Genes Regulate Establishment of the Cerebellar Afferent Circuit Map." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30, no. 30 (July 28, 2010): 10015–10024. doi:10.1523/JNEUROSCI.0653-10.2010.

Simon, Horst H, Christian Scholz, and Dennis D M O'Leary. "Engrailed Genes Control Developmental Fate of Serotonergic and Noradrenergic Neurons in Mid- and Hindbrain in a Gene Dose-Dependent Manner." *Molecular and Cellular Neurosciences* 28, no. 1 (January 2005): 96–105. doi:10.1016/j.mcn.2004.08.016.

Singh, V K, E A Singh, and R P Warren. 1997. "Hyperserotoninemia and Serotonin Receptor Antibodies in Children with Autism but Not Mental Retardation." *Biological Psychiatry* 41 (6) (March 15): 753–755. doi:10.1016/S0006-3223(96)00522-7.

Slepnev, V I, G C Ochoa, M H Butler, D Grabs, and P De Camilli. 1998. "Role of Phosphorylation in Regulation of the Assembly of Endocytic Coat Complexes." *Science (New York, N.Y.)* 281 (5378) (August 7): 821–824.

Smart, F M, and S Halpain. 2000. "Regulation of Dendritic Spine Stability." *Hippocampus* 10 (5): 542–554. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<542::AID-HIPO4>3.0.CO;2-7.

Smith, Y, R M Villalba, and D V Raju. 2009. "Striatal Spine Plasticity in Parkinson's Disease: Pathological or Not?" *Parkinsonism & Related Disorders* 15 Suppl 3 (December): S156–161. doi:10.1016/S1353-8020(09)70805-3.

Sobczyk, Aleksander, and Karel Svoboda. 2007. "Activity-Dependent Plasticity of the NMDA-Receptor Fractional Ca²⁺ Current." *Neuron* 53 (1) (January 4): 17–24. doi:10.1016/j.neuron.2006.11.016.

Soderling, Scott H, Eric S Guire, Stefanie Kaech, Jon White, Fang Zhang, Kevin Schutz, Lorene K Langeberg, Gary Banker, Jacob Raber, and John D Scott. 2007. "A WAVE-1 and WRP Signaling Complex Regulates Spine Density, Synaptic Plasticity, and Memory." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (2) (January 10): 355–365. doi:10.1523/JNEUROSCI.3209-06.2006.

Sohal, Vikaas S, Feng Zhang, Ofer Yizhar, and Karl Deisseroth. 2009. "Parvalbumin Neurons and Gamma Rhythms Enhance Cortical Circuit Performance." *Nature* 459 (7247) (June 4): 698–702. doi:10.1038/nature07991.

Sokol, D K, B Maloney, J M Long, B Ray, and D K Lahiri. 2011. "Autism, Alzheimer Disease, and Fragile X: APP, FMRP, and mGluR5 Are Molecular Links." *Neurology* 76 (15) (April 12): 1344–1352. doi:10.1212/WNL.0b013e3182166dc7.

Solano, Pascal Jean, Bruno Mugat, David Martin, Franck Girard, Jean-Marc Huibant, Conchita Ferraz, Bernard Jacq, Jacques Demaille, and Florence Maschat. 2003. "Genome-Wide Identification of in Vivo Drosophila Engrailed-Binding DNA Fragments and Related Target Genes." *Development (Cambridge, England)* 130 (7) (April): 1243–1254.

Song, Insuk, and Richard L Huganir. 2002. "Regulation of AMPA Receptors during Synaptic Plasticity." *Trends in Neurosciences* 25 (11) (November): 578–588.

Song, J Y, K Ichtchenko, T C Südhof, and N Brose. 1999. "Neurologin 1 Is a Postsynaptic Cell-Adhesion Molecule of Excitatory Synapses." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (3) (February 2): 1100–1105.

Sonnier, Laure, Gwenaëlle Le Pen, Andreas Hartmann, Jean-Charles Bizot, Fabrice Trovero, Marie-Odile Krebs, and Alain Prochiantz. 2007. "Progressive Loss of Dopaminergic Neurons in the Ventral Midbrain of Adult Mice Heterozygote for

- Engrailed-1." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (5) (January 31): 1063–1071. doi:10.1523/JNEUROSCI.4583-06.2007.
- Sorra, KE, and KM Harris. 2000. "Overview on the Structure, Composition, Function, Development, and Plasticity of Hippocampal Dendritic Spines." *Hippocampus* 10 (5): 501–511. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:5<501::AID-HIPO1>3.0.CO;2-T.
- Sotelo, C. "Anatomical, Physiological and Biochemical Studies of the Cerebellum from Mutant Mice. II. Morphological Study of Cerebellar Cortical Neurons and Circuits in the Weaver Mouse." *Brain Research* 94, no. 1 (August 22, 1975): 19–44.
- Sotelo, C. "Formation of Presynaptic Dendrites in the Rat Cerebellum Following Neonatal X-Irradiation." *Neuroscience* 2, no. 2 (1977): 275–283.
- Sotelo, C. "Purkinje Cell Ontogeny: Formation and Maintenance of Spines." *Progress in Brain Research* 48 (1978): 149–170. doi:10.1016/S0079-6123(08)61021-3.
- Spacek, J, and K M Harris. 1997. "Three-Dimensional Organization of Smooth Endoplasmic Reticulum in Hippocampal CA1 Dendrites and Dendritic Spines of the Immature and Mature Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (1) (January 1): 190–203.
- Spatazza, Julien, Elizabeth Di Lullo, Alain Joliot, Edmond Dupont, Kenneth L Moya, and Alain Prochiantz. 2013. "Homeoprotein Signaling in Development, Health, and Disease: A Shaking of Dogmas Offers Challenges and Promises from Bench to Bed." *Pharmacological Reviews* 65 (1) (January): 90–104. doi:10.1124/pr.112.006577.
- Spatazza, Julien, Henry H C Lee, Ariel A Di Nardo, Lorenzo Tibaldi, Alain Joliot, Takao K Hensch, and Alain Prochiantz. 2013. "Choroid-Plexus-Derived Otx2 Homeoprotein Constrains Adult Cortical Plasticity." *Cell Reports* 3 (6) (June 27): 1815–1823. doi:10.1016/j.celrep.2013.05.014.
- Spires, T. L., Molnár, Z., Kind, P. C., Cordery, P. M., Upton, A. L., Blakemore, C., & Hannan, A. J. (2005). Activity-dependent regulation of synapse and dendritic spine morphology in developing barrel cortex requires phospholipase C-beta1 signalling. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(4), 385–393. doi:10.1093/cercor/bhh141
- Spruston, Nelson. 2008. "Pyramidal Neurons: Dendritic Structure and Synaptic Integration." *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (3) (March): 206–221. doi:10.1038/nrn2286.
- Staley, K J, B L Soldo, and W R Proctor. 1995. "Ionic Mechanisms of Neuronal Excitation by Inhibitory GABAA Receptors." *Science (New York, N.Y.)* 269 (5226) (August 18): 977–981.
- Star, Erin N, David J Kwiatkowski, and Venkatesh N Murthy. 2002. "Rapid Turnover of Actin in Dendritic Spines and Its Regulation by Activity." *Nature Neuroscience* 5 (3) (March): 239–246. doi:10.1038/nn811.
- Steen, R Grant, Courtney Mull, Robert McClure, Robert M Hamer, and Jeffrey A Lieberman. 2006. "Brain Volume in First-Episode Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 188 (June): 510–518. doi:10.1192/bjp.188.6.510.
- Stefansson, Hreinn, Jane Sarginson, Augustine Kong, Phil Yates, Valgerdur Steinthorsdottir, Einar Gudfinnsson, Steinunn Gunnarsdottir, et al. 2003. "Association of Neuregulin 1 with Schizophrenia Confirmed in a Scottish Population." *American Journal of Human Genetics* 72 (1) (January): 83–87.
- Steiner, Pascal, Michael J Higley, Weifeng Xu, Brian L Czervionke, Robert C Malenka, and Bernardo L Sabatini. 2008. "Destabilization of the Postsynaptic Density by PSD-95 Serine 73 Phosphorylation Inhibits Spine Growth and Synaptic Plasticity." *Neuron* 60 (5) (December 10): 788–802. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.014.
- Stellwagen, David, and Robert C Malenka. 2006. "Synaptic Scaling Mediated by Glial TNF-Alpha." *Nature* 440 (7087) (April 20): 1054–1059. doi:10.1038/nature04671.
- Stellwagen, David, Eric C Beattie, Jae Y Seo, and Robert C Malenka. 2005. "Differential Regulation of AMPA Receptor and GABA Receptor Trafficking by Tumor Necrosis Factor-Alpha." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (12) (March 23): 3219–3228. doi:10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005.
- Stettler, Olivier, Rajiv L Joshi, Andrea Wizenmann, Jürgen Reingruber, David Holcman, Colette Bouillot, François Castagner, Alain Prochiantz, and Kenneth L Moya. 2012. "Engrailed Homeoprotein Recruits the Adenosine A1 Receptor to Potentiate Ephrin A5 Function in Retinal Growth Cones." *Development (Cambridge, England)* 139 (1) (January): 215–224. doi:10.1242/dev.063875.
- Su, Susan C, and Li-Huei Tsai. 2011. "Cyclin-Dependent Kinases in Brain Development and Disease." *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 27: 465–491. doi:10.1146/annurev-cellbio-092910-154023.
- Sudo, Haruka, and Peter W Baas. 2010. "Acetylation of Microtubules Influences Their Sensitivity to Severing by Katanin in Neurons and Fibroblasts." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (21) (May 26): 7215–7226. doi:10.1523/JNEUROSCI.0048-10.2010.
- Sugiyama, Sayaka, Alain Prochiantz, and Takao K Hensch. 2009. "From Brain Formation to Plasticity: Insights on Otx2 Homeoprotein." *Development, Growth & Differentiation* 51 (3) (April): 369–377. doi:10.1111/j.1440-169X.2009.01093.x.
- Sugiyama, Sayaka, Ariel A Di Nardo, Shinichi Aizawa, Isao Matsuo, Michel Volovitch, Alain Prochiantz, and Takao K Hensch.

2008. "Experience-Dependent Transfer of Otx2 Homeoprotein into the Visual Cortex Activates Postnatal Plasticity." *Cell* 134 (3) (August 8): 508–520. doi:10.1016/j.cell.2008.05.054.
- Sundin, O H, H G Busse, M B Rogers, L J Gudas, and G Eichele. 1990. "Region-Specific Expression in Early Chick and Mouse Embryos of Ghox-Lab and Hox 1.6, Vertebrate Homeobox-Containing Genes Related to Drosophila Labial." *Development (Cambridge, England)* 108 (1) (January): 47–58.
- Sweet, Eric S, Michelle L Previtera, Jose R Fernández, Erik I Charych, Chia-Yi Tseng, Munjin Kwon, Valentin Starovoytov, James Q Zheng, and Bonnie L Firestein. 2011. "PSD-95 Alters Microtubule Dynamics via an Association with EB3." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (3) (January 19): 1038–1047. doi:10.1523/JNEUROSCI.1205-10.2011.
- Sweet, Robert A, Sarah E Bergen, Zhuoxin Sun, Michael J Marcsisin, Allan R Sampson, and David A Lewis. 2007. "Anatomical Evidence of Impaired Feedforward Auditory Processing in Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 61 (7) (April 1): 854–864. doi:10.1016/j.biopsych.2006.07.033.
- Swerdlow, Russell H, Jeffrey M Burns, and Shaharyar M Khan. 2010. "The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 20 Suppl 2: S265–279. doi:10.3233/JAD-2010-100339.
- Swindale, N V. 1981. "Patches in Monkey Visual Cortex." *Nature* 293 (5833) (October 15): 509–510.
- Szebenyi, Györgyi, Flavia Bollati, Mariano Bisbal, Shelley Sheridan, Laura Faas, Robin Wray, Scott Haferkamp, Sapril Nguyen, Alfredo Caceres, and Scott T Brady. "Activity-Driven Dendritic Remodeling Requires Microtubule-Associated Protein 1A." *Current Biology: CB* 15, no. 20 (October 25, 2005): 1820–1826. doi:10.1016/j.cub.2005.08.069.
- Szepesi, Zsuzsanna, Monika Bijata, Blazej Rusczycki, Leszek Kaczmarek, and Jakub Wlodarczyk. 2013. "Matrix Metalloproteinases Regulate the Formation of Dendritic Spine Head Protrusions during Chemically Induced Long-Term Potentiation." *PloS One* 8 (5): e63314. doi:10.1371/journal.pone.0063314.
- Tabuchi, Katsuhiko, Jacqueline Blundell, Mark R Etherton, Robert E Hammer, Xinran Liu, Craig M Powell, and Thomas C Südhof. 2007. "A Neuroligin-3 Mutation Implicated in Autism Increases Inhibitory Synaptic Transmission in Mice." *Science (New York, N.Y.)* 318 (5847) (October 5): 71–76. doi:10.1126/science.1146221.
- Tackenberg, C, A Ghori, and R Brandt. 2009. "Thin, Stubby or Mushroom: Spine Pathology in Alzheimer's Disease." *Current Alzheimer Research* 6 (3) (June): 261–268.
- Tada, Tomoko, and Morgan Sheng. 2006. "Molecular Mechanisms of Dendritic Spine Morphogenesis." *Current Opinion in Neurobiology* 16 (1) (February): 95–101. doi:10.1016/j.conb.2005.12.001.
- Tai, Chin-Yin, Shresh P Mysore, Cindy Chiu, and Erin M Schuman. 2007. "Activity-Regulated N-Cadherin Endocytosis." *Neuron* 54 (5) (June 7): 771–785. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.013.
- Takahashi, Hideto, Toshiyuki Mizui, and Tomoaki Shirao. 2006. "Down-Regulation of Drebrin A Expression Suppresses Synaptic Targeting of NMDA Receptors in Developing Hippocampal Neurons." *Journal of Neurochemistry* 97 Suppl 1 (April): 110–115. doi:10.1111/j.1471-4159.2005.03536.x.
- Takahashi, Hideto, Yuko Sekino, Satoshi Tanaka, Toshiyuki Mizui, Shoji Kishi, and Tomoaki Shirao. 2003. "Drebrin-Dependent Actin Clustering in Dendritic Filopodia Governs Synaptic Targeting of Postsynaptic Density-95 and Dendritic Spine Morphogenesis." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (16) (July 23): 6586–6595.
- Takahashi, Reisuke H, Claudia G Almeida, Patrick F Kearney, Fangmin Yu, Michael T Lin, Teresa A Milner, and Gunnar K Gouras. 2004. "Oligomerization of Alzheimer's Beta-Amyloid within Processes and Synapses of Cultured Neurons and Brain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (14) (April 7): 3592–3599. doi:10.1523/JNEUROSCI.5167-03.2004.
- Takai, Y, T Sasaki, and T Matozaki. 2001. "Small GTP-Binding Proteins." *Physiological Reviews* 81 (1) (January): 153–208.
- Takumi, Y, A Matsubara, E Rinvik, and O P Ottersen. 1999. "The Arrangement of Glutamate Receptors in Excitatory Synapses." *Annals of the New York Academy of Sciences* 868 (April 30): 474–482.
- Tam, Gloria W C, Louie N van de Lagemaat, Richard Redon, Karen E Strathdee, Mike D R Croning, Mary P Malloy, Walter J Muir, et al. 2010. "Confirmed Rare Copy Number Variants Implicate Novel Genes in Schizophrenia." *Biochemical Society Transactions* 38 (2) (April): 445–451. doi:10.1042/BST0380445.
- Tan, Wei, Yanhong Wang, Bert Gold, Jingshan Chen, Michael Dean, Paul J Harrison, Daniel R Weinberger, and Amanda J Law. 2007. "Molecular Cloning of a Brain-Specific, Developmentally Regulated Neuregulin 1 (NRG1) Isoform and Identification of a Functional Promoter Variant Associated with Schizophrenia." *The Journal of Biological Chemistry* 282 (33) (August 17): 24343–24351. doi:10.1074/jbc.M702953200.
- Tanaka, Jun-Ichi, Yoshihiro Horiike, Masanori Matsuzaki, Takashi Miyazaki, Graham C R Ellis-Davies, and Haruo Kasai. 2008. "Protein Synthesis and Neurotrophin-Dependent Structural Plasticity of Single Dendritic Spines." *Science (New York, N.Y.)* 319 (5870) (March 21): 1683–1687. doi:10.1126/science.1152864.
- Tashiro, A, A Minden, and R Yuste. 2000. "Regulation of Dendritic Spine Morphology by the Rho Family of Small GTPases:

Antagonistic Roles of Rac and Rho." *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 10 (10) (October):927–938.

Tatavarty, Vedakumar, Eun-Ji Kim, Vladimir Rodionov, and Ji Yu. 2009. "Investigating Sub-Spine Actin Dynamics in Rat Hippocampal Neurons with Super-Resolution Optical Imaging." *PloS One* 4 (11): e7724. doi:10.1371/journal.pone.0007724.

Teng, J, Y Takei, A Harada, T Nakata, J Chen, and N Hirokawa. 2001. "Synergistic Effects of MAP2 and MAP1B Knockout in Neuronal Migration, Dendritic Outgrowth, and Microtubule Organization." *The Journal of Cell Biology* 155 (1) (October 1): 65–76. doi:10.1083/jcb.200106025.

Terabayashi, Takeshi, Tomohiko J Itoh, Hideki Yamaguchi, Yuta Yoshimura, Yosuke Funato, Shigeo Ohno, and Hiroaki Miki. 2007. "Polarity-Regulating Kinase Partitioning-Defective 1/microtubule Affinity-Regulating Kinase 2 Negatively Regulates Development of Dendrites on Hippocampal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (48) (November 28): 13098–13107. doi:10.1523/JNEUROSCI.3986-07.2007.

Terabayashi, Takeshi, Tomohiko J Itoh, Hideki Yamaguchi, Yuta Yoshimura, Yosuke Funato, Shigeo Ohno, and Hiroaki Miki. 2007. "Polarity-Regulating Kinase Partitioning-Defective 1/microtubule Affinity-Regulating Kinase 2 Negatively Regulates Development of Dendrites on Hippocampal Neurons." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (48) (November 28): 13098–13107. doi:10.1523/JNEUROSCI.3986-07.2007.

Terry-Lorenzo, Ryan T, David W Roadcap, Takeshi Otsuka, Thomas A Blanpied, Pedro L Zamorano, Craig C Garner, Shirish Shenolikar, and Michael D Ehlers. 2005. "Neurabin/protein Phosphatase-1 Complex Regulates Dendritic Spine Morphogenesis and Maturation." *Molecular Biology of the Cell* 16 (5) (May): 2349–2362. doi:10.1091/mbc.E04-12-1054.

Terry, R D, E Masliah, D P Salmon, N Butters, R DeTeresa, R Hill, L A Hansen, and R Katzman. 1991. "Physical Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer's Disease: Synapse Loss Is the Major Correlate of Cognitive Impairment." *Annals of Neurology* 30 (4) (October): 572–580. doi:10.1002/ana.410300410.

Thalhammer, Agnes, York Rudhard, Cezar M Tigaret, Kirill E Volynski, Dmitri A Rusakov, and Ralf Schoepfer. 2006. "CaMKII Translocation Requires Local NMDA Receptor-Mediated Ca²⁺ Signaling." *The EMBO Journal* 25 (24): 5873–5883. doi:10.1038/sj.emboj.7601420.

Thomas, N S, A J Sharp, C E Browne, D Skuse, C Hardie, and N R Dennis. 1999. "Xp Deletions Associated with Autism in Three Females." *Human Genetics* 104 (1) (January): 43–48.

Thompson, K S, J M Blagburn, C R Gibbon, and J P Bacon. 1992. "Correlation of Filiform Hair Position with Sensory Afferent Morphology and Synaptic Connections in the Second Instar Cockroach." *The Journal of Comparative Neurology* 320 (2) (June 8): 213–227. doi:10.1002/cne.903200206.

Threadgill, R, K Bobb, and A Ghosh. 1997. "Regulation of Dendritic Growth and Remodeling by Rho, Rac, and Cdc42." *Neuron* 19 (3) (September): 625–634.

Tian, Li, Michael Stefanidakis, Lin Ning, Philippe Van Lint, Henrietta Nyman-Huttunen, Claude Libert, Shigeyoshi Itohar, Masayoshi Mishina, Heikki Rauvala, and Carl G Gahmberg. 2007. "Activation of NMDA Receptors Promotes Dendritic Spine Development through MMP-Mediated ICAM-5 Cleavage." *The Journal of Cell Biology* 178 (4) (August 13): 687–700. doi:10.1083/jcb.200612097.

Togashi, Hideru, Kentaro Abe, Akira Mizoguchi, Kanna Takaoka, Osamu Chisaka, and Masatoshi Takeichi. "Cadherin Regulates Dendritic Spine Morphogenesis." *Neuron* 35, no. 1 (July 3, 2002): 77–89.

Toledo-Rodriguez, Maria, Philip Goodman, Milena Illic, Caizhi Wu, and Henry Markram. 2005. "Neuropeptide and Calcium-Binding Protein Gene Expression Profiles Predict Neuronal Anatomical Type in the Juvenile Rat." *The Journal of Physiology* 567 (Pt 2) (September 1): 401–413. doi:10.1113/jphysiol.2005.089250.

Tolias, Kimberley F, Jay B Bikoff, Alain Burette, Suzanne Paradis, Dana Harrar, Sohail Tavazoie, Richard J Weinberg, and Michael E Greenberg. 2005. "The Rac1-GEF Tiam1 Couples the NMDA Receptor to the Activity-Dependent Development of Dendritic Arbors and Spines." *Neuron* 45 (4) (February 17): 525–538. doi:10.1016/j.neuron.2005.01.024.

Tolias, Kimberley F, Jay B Bikoff, Christina G Kane, Christos S Tolias, Linda Hu, and Michael E Greenberg. 2007. "The Rac1 Guanine Nucleotide Exchange Factor Tiam1 Mediates EphB Receptor-Dependent Dendritic Spine Development." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (17) (April 24): 7265–7270. doi:10.1073/pnas.0702044104.

Tolwani, R J, P S Buckmaster, S Varma, J M Cosgaya, Y Wu, C Suri, and E M Shooter. 2002. "BDNF Overexpression Increases Dendrite Complexity in Hippocampal Dentate Gyrus." *Neuroscience* 114 (3): 795–805.

Tomasoni, Romana, Daniele Repetto, Raffaella Morini, Chiara Elia, Fabrizio Gardoni, Monica Di Luca, Emilia Turco, Paola Defilippi, and Michela Matteoli. 2013. "SNAP-25 Regulates Spine Formation through Postsynaptic Binding to p140Cap." *Nature Communications* 4: 2136. doi:10.1038/ncomms3136.

Toni, N, P A Buchs, I Nikonenko, P Povilaitite, L Parisi, and D Muller. 2001. "Remodeling of Synaptic Membranes after Induction of Long-Term Potentiation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (16) (August 15): 6245–6251.

Tønnesen, Jan, Fabien Nadrigny, Katrin I Willig, Roland Wedlich-Söldner, and U Valentin Nägerl. 2011. "Two-Color STED Microscopy of Living Synapses Using a Single Laser-Beam Pair." *Biophysical Journal* 101 (10) (November 16): 2545–2552. doi:10.1016/j.bpj.2011.10.011.

- Topisirovic, Ivan, Biljana Culjkovic, Natalie Cohen, Jacqueline M Perez, Lucy Skrabanek, and Katherine L B Borden. 2003. "The Proline-Rich Homeodomain Protein, PRH, Is a Tissue-Specific Inhibitor of eIF4E-Dependent Cyclin D1 mRNA Transport and Growth." *The EMBO Journal* 22 (3) (February 3): 689–703. doi:10.1093/emboj/cdj069.
- Torero Ibad, Raoul, Jinguen Rhee, Sarah Mrejen, Valérie Forster, Serge Picaud, Alain Prochiantz, and Kenneth L Moya. 2011. "Otx2 Promotes the Survival of Damaged Adult Retinal Ganglion Cells and Protects against Excitotoxic Loss of Visual Acuity in Vivo." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (14) (April 6): 5495–5503. doi:10.1523/JNEUROSCI.0187-11.2011.
- Tortosa, Elena, Carolina Montenegro-Venegas, Marion Benoist, Steffen Härtel, Christian González-Billault, Jose A Esteban, and Jesús Avila. 2011. "Microtubule-Associated Protein 1B (MAP1B) Is Required for Dendritic Spine Development and Synaptic Maturation." *The Journal of Biological Chemistry* 286 (47) (November 25): 40638–40648. doi:10.1074/jbc.M111.271320.
- Trachtenberg, Joshua T, Brian E Chen, Graham W Knott, Guoping Feng, Joshua R Sanes, Egbert Welker, and Karel Svoboda. 2002. "Long-Term in Vivo Imaging of Experience-Dependent Synaptic Plasticity in Adult Cortex." *Nature* 420 (6917) (December 19): 788–794. doi:10.1038/nature01273.
- Tran, Thanh H, Xiurong Wang, Carol Browne, Yunyu Zhang, Martina Schinke, Seigo Izumo, and Mark Burcin. 2009. "Wnt3a-Induced Mesoderm Formation and Cardiomyogenesis in Human Embryonic Stem Cells." *Stem Cells (Dayton, Ohio)* 27 (8) (August): 1869–1878. doi:10.1002/stem.95.
- Tran, Tracy S, Maria E Rubio, Roger L Clem, Dontais Johnson, Lauren Case, Marc Tessier-Lavigne, Richard L Huganir, David D Ginty, and Alex L Kolodkin. 2009. "Secreted Semaphorins Control Spine Distribution and Morphogenesis in the Postnatal CNS." *Nature* 462 (7276) (December 24): 1065–1069. doi:10.1038/nature08628.
- Traub, R D, and R Miles. 1991. "Multiple Modes of Neuronal Population Activity Emerge after Modifying Specific Synapses in a Model of the CA3 Region of the Hippocampus." *Annals of the New York Academy of Sciences* 627: 277–290.
- Tremblay, Marie-Ève, Rebecca L Lowery, and Ania K Majewska. 2010. "Microglial Interactions with Synapses Are Modulated by Visual Experience." *PLoS Biology* 8 (11): e1000527. doi:10.1371/journal.pbio.1000527.
- Triller, Antoine, and Daniel Choquet. 2005. "Surface Trafficking of Receptors between Synaptic and Extrasynaptic Membranes: And yet They Do Move!" *Trends in Neurosciences* 28 (3) (March): 133–139. doi:10.1016/j.tins.2005.01.001.
- Tripathi, P P, P Sgadò, M Scali, C Viaggi, S Casarosa, H H Simon, F Vaglini, G U Corsini, and Y Bozzi. 2009. "Increased Susceptibility to Kainic Acid-Induced Seizures in Engrailed-2 Knockout Mice." *Neuroscience* 159 (2) (March 17): 842–849. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.01.007.
- Tsai, Nien-Pei, Julia R Wilkerson, Weirui Guo, Marina A Maksimova, George N DeMartino, Christopher W Cowan, and Kimberly M Huber. 2012. "Multiple Autism-Linked Genes Mediate Synapse Elimination via Proteasomal Degradation of a Synaptic Scaffold PSD-95." *Cell* 151 (7) (December 21): 1581–1594. doi:10.1016/j.cell.2012.11.040.
- Tsuriel, Shlomo, Ran Geva, Pedro Zamorano, Thomas Dresbach, Tobias Boeckers, Eckart D Gundelfinger, Craig C Garner, and Noam E Ziv. 2006. "Local Sharing as a Predominant Determinant of Synaptic Matrix Molecular Dynamics." *PLoS Biology* 4 (9) (September): e271. doi:10.1371/journal.pbio.0040271.
- Turrigiano, G G, K R Leslie, N S Desai, L C Rutherford, and S B Nelson. 1998. "Activity-Dependent Scaling of Quantal Amplitude in Neocortical Neurons." *Nature* 391 (6670) (February 26): 892–896. doi:10.1038/36103.
- Turrigiano, Gina G, and Sacha B Nelson. 2004. "Homeostatic Plasticity in the Developing Nervous System." *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (2) (February): 97–107. doi:10.1038/nrn1327.
- Uchihara, T, H K el Hachimi, C Duyckaerts, J F Foncin, P E Fraser, L Levesque, P H St George-Hyslop, and J J Hauw. 1996. "Widespread Immunoreactivity of Presenilin in Neurons of Normal and Alzheimer's Disease Brains: Double-Labeling Immunohistochemical Study." *Acta Neuropathologica* 92 (4) (October): 325–330.
- Ultanir, Sila K, Nicholas T Hertz, Guangnan Li, Woo-Ping Ge, Alma L Burlingame, Samuel J Pleasure, Kevan M Shokat, Lily Yeh Jan, and Yuh-Nung Jan. 2012. "Chemical Genetic Identification of NDR1/2 Kinase Substrates AAK1 and Rabin8 Uncovers Their Roles in Dendrite Arborization and Spine Development." *Neuron* 73 (6) (March 22): 1127–1142. doi:10.1016/j.neuron.2012.01.019.
- Vaillant, Andrew R, Patrizia Zanassi, Gregory S Walsh, Anne Aumont, Angel Alonso, and Freda D Miller. "Signaling Mechanisms Underlying Reversible, Activity-Dependent Dendrite Formation." *Neuron* 34, no. 6 (June 13, 2002): 985–998.
- Vallee, R B, N E Faulkner, and C Y Tai. 2000. "The Role of Cytoplasmic Dynein in the Human Brain Developmental Disease Lissencephaly." *Biochimica et Biophysica Acta* 1496 (1) (March 17): 89–98.
- Valtorta, F, N Iezzi, F Benfenati, B Lu, M M Poo, and P Greengard. 1995. "Accelerated Structural Maturation Induced by Synapsin I at Developing Neuromuscular Synapses of *Xenopus laevis*." *The European Journal of Neuroscience* 7 (2): 261–70.
- Van der Vaart, Babet, Wilhelmina E van Riel, Harinath Doodhi, Josta T Kevenaar, Eugene A Katrukha, Laura Gumy, Benjamin P Bouchet, et al. 2013. "CFEOM1-Associated Kinesin KIF21A Is a Cortical Microtubule Growth Inhibitor." *Developmental Cell* 27 (2) (October 28): 145–160. doi:10.1016/j.devcel.2013.09.010.
- Van Dijk, M A, and C Murre. 1994. "Extradenticle Raises the DNA Binding Specificity of Homeotic Selector Gene Products." *Cell* 78 (4) (August 26): 617–624.

- Van Spronsen, Myrrhe, and Casper C Hoogenraad. 2010. "Synapse Pathology in Psychiatric and Neurologic Disease." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 10 (3) (May): 207–214. doi:10.1007/s11910-010-0104-8.
- Van Woerden, Geeske M, Karen D Harris, Mohammad Reza Hojjati, Richard M Gustin, Shenfeng Qiu, Rogerio de Avila Freire, Yong-hui Jiang, Ype Elgersma, and Edwin J Weeber. 2007. "Rescue of Neurological Deficits in a Mouse Model for Angelman Syndrome by Reduction of alphaCaMKII Inhibitory Phosphorylation." *Nature Neuroscience* 10 (3) (March): 280–282. doi:10.1038/nn1845.
- Vaughn, J E, C K Henrikson, and J A Grieshaber. "A Quantitative Study of Synapses on Motor Neuron Dendritic Growth Cones in Developing Mouse Spinal Cord." *The Journal of Cell Biology* 60, no. 3 (March 1974): 664–672.
- Vaughn, J E. 1989. "Fine Structure of Synaptogenesis in the Vertebrate Central Nervous System." *Synapse (New York, N.Y.)* 3 (3): 255–285. doi:10.1002/syn.890030312.
- Vaughn, J E. 1989. "Fine Structure of Synaptogenesis in the Vertebrate Central Nervous System." *Synapse (New York, N.Y.)* 3 (3): 255–285. doi:10.1002/syn.890030312.
- Vazquez, Luis E, Hong-Jung Chen, Irina Sokolova, Irene Knuesel, and Mary B Kennedy. 2004. "SynGAP Regulates Spine Formation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (40) (October 6): 8862–8872. doi:10.1523/JNEUROSCI.3213-04.2004.
- Verbich, David, George A Prenosil, Philip K-Y Chang, Keith K Murai, and R Anne McKinney. 2012. "Glial Glutamate Transport Modulates Dendritic Spine Head Protrusions in the Hippocampus." *Glia* 60 (7) (July): 1067–1077. doi:10.1002/glia.22335.
- Verkerk, A J, M Pieretti, J S Sutcliffe, Y H Fu, D P Kuhl, A Pizzuti, O Reiner, S Richards, M F Victoria, and F P Zhang. 1991. "Identification of a Gene (FMR-1) Containing a CGG Repeat Coincident with a Breakpoint Cluster Region Exhibiting Length Variation in Fragile X Syndrome." *Cell* 65 (5) (May 31): 905–914.
- Verkhatsky, Alexei. 2005. "Physiology and Pathophysiology of the Calcium Store in the Endoplasmic Reticulum of Neurons." *Physiological Reviews* 85 (1) (January): 201–279. doi:10.1152/physrev.00004.2004.
- Vessey, John P, and Daniela Karra. 2007. "More than Just Synaptic Building Blocks: Scaffolding Proteins of the Post-Synaptic Density Regulate Dendritic Patterning." *Journal of Neurochemistry* 102 (2) (July): 324–332. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04662.x.
- Vessey, John P, Paolo Macchi, Joel M Stein, Martin Mikl, Kelvin N Hawker, Petra Vogelsang, Krzysztof Wiczeorek, et al. "A Loss of Function Allele for Murine Stauf1 Leads to Impairment of Dendritic Stauf1- RNP Delivery and Dendritic Spine Morphogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, no. 42 (October 21, 2008): 16374–16379. doi:10.1073/pnas.0804583105.
- Vetter, P, A Roth, and M Häusser. 2001. "Propagation of Action Potentials in Dendrites Depends on Dendritic Morphology." *Journal of Neurophysiology* 85 (2) (February): 926–937.
- Vodrazka, Peter, Alexander Korostylev, Alexandra Hirschberg, Jakub M Swiercz, Thomas Worzfeld, Suhua Deng, Pietro Fazzari, Luca Tamagnone, Stefan Offermanns, and Rohini Kuner. 2009. "The Semaphorin 4D- Plexin-B Signalling Complex Regulates Dendritic and Axonal Complexity in Developing Neurons via Diverse Pathways." *The European Journal of Neuroscience* 30 (7) (October): 1193–1208. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06934.x.
- Vodrazka, Peter, Alexander Korostylev, Alexandra Hirschberg, Jakub M Swiercz, Thomas Worzfeld, Suhua Deng, Pietro Fazzari, Luca Tamagnone, Stefan Offermanns, and Rohini Kuner. 2009. "The Semaphorin 4D- Plexin-B Signalling Complex Regulates Dendritic and Axonal Complexity in Developing Neurons via Diverse Pathways." *The European Journal of Neuroscience* 30 (7) (October): 1193–1208. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06934.x.
- Waagepetersen, H S, U Sonnewald, G Gegelashvili, O M Larsson, and A Schousboe. 2001. "Metabolic Distinction between Vesicular and Cytosolic GABA in Cultured GABAergic Neurons Using ¹³C Magnetic Resonance Spectroscopy." *Journal of Neuroscience Research* 63 (4) (February 15): 347–355.
- Walsh, G S, K M Krol, K A Crutcher, and M D Kawaja. 1999. "Enhanced Neurotrophin-Induced Axon Growth in Myelinated Portions of the CNS in Mice Lacking the p75 Neurotrophin Receptor." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19 (10) (May 15): 4155–4168.
- Wang, Dan Ohtan, Kelsey C Martin, and R Suzanne Zukin. 2010. "Spatially Restricting Gene Expression by Local Translation at Synapses." *Trends in Neurosciences* 33 (4) (April): 173–182. doi:10.1016/j.tins.2010.01.005.
- Wang, H, and J J Wagner. 1999. "Priming-Induced Shift in Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus." *Journal of Neurophysiology* 82 (4) (October): 2024–2028.
- Wang, Xiao-bin, Ozlem Bozdagi, Jessica S Nikitczuk, Zu Wei Zhai, Qiang Zhou, and George W Huntley. 2008. "Extracellular Proteolysis by Matrix Metalloproteinase-9 Drives Dendritic Spine Enlargement and Long-Term Potentiation Coordinately." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (49) (December 9): 19520–19525. doi:10.1073/pnas.0807248105.
- Wang, Xiaoting, Michael E Cahill, Craig T Werner, Daniel J Christoffel, Sam A Golden, Zhong Xie, Jessica A Loweth, et al. 2013. "Kalirin-7 Mediates Cocaine-Induced AMPA Receptor and Spine Plasticity, Enabling Incentive Sensitization."

- The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (27) (July 3): 11012–11022. doi:10.1523/JNEUROSCI.1097-13.2013.
- Wang, Yun, Anirudh Gupta, Maria Toledo-Rodriguez, Cai Zhi Wu, and Henry Markram. 2002. "Anatomical, Physiological, Molecular and Circuit Properties of Nest Basket Cells in the Developing Somatosensory Cortex." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 12 (4) (April): 395–410.
- Watt, A J, M C van Rossum, K M MacLeod, S B Nelson, and G G Turrigiano. 2000. "Activity Coregulates Quantal AMPA and NMDA Currents at Neocortical Synapses." *Neuron* 26 (3) (June): 659–670.
- Wayman, Gary A, Soren Impey, Daniel Marks, Takeo Saneyoshi, Wilmon F Grant, Victor Derkach, and Thomas R Soderling. "Activity-Dependent Dendritic Arborization Mediated by CaM-Kinase I Activation and Enhanced CREB-Dependent Transcription of Wnt-2." *Neuron* 50, no. 6 (June 15, 2006): 897–909. doi:10.1016/j.neuron.2006.05.008.
- Wayman, Gary A, Soren Impey, Daniel Marks, Takeo Saneyoshi, Wilmon F Grant, Victor Derkach, and Thomas R Soderling. 2006. "Activity-Dependent Dendritic Arborization Mediated by CaM-Kinase I Activation and Enhanced CREB-Dependent Transcription of Wnt-2." *Neuron* 50 (6) (June 15): 897–909. doi:10.1016/j.neuron.2006.05.008.
- Wegner, Adam M, Caroline A Nebhan, Lan Hu, Devi Majumdar, Kristen M Meier, Alissa M Weaver, and Donna J Webb. 2008. "N-Wasp and the arp2/3 Complex Are Critical Regulators of Actin in the Development of Dendritic Spines and Synapses." *The Journal of Biological Chemistry* 283 (23) (June 6): 15912–15920. doi:10.1074/jbc.M801555200.
- Weimann, J M, Y A Zhang, M E Levin, W P Devine, P Brûlet, and S K McConnell. 1999. "Cortical Neurons Require Otx1 for the Refinement of Exuberant Axonal Projections to Subcortical Targets." *Neuron* 24 (4) (December): 819–831.
- Westmark, Cara J, and James S Malter. 2007. "FMRP Mediates mGluR5-Dependent Translation of Amyloid Precursor Protein." *PLoS Biology* 5 (3) (March): e52. doi:10.1371/journal.pbio.0050052.
- White, J G, E Southgate, and J N Thomson. 1992. "Mutations in the *Caenorhabditis elegans* Unc-4 Gene Alter the Synaptic Input to Ventral Cord Motor Neurons." *Nature* 355 (6363) (February 27): 838–841. doi:10.1038/355838a0.
- Wilson, D S, B Guenther, C Desplan, and J Kuriyan. 1995. "High Resolution Crystal Structure of a Paired (Pax) Class Cooperative Homeodomain Dimer on DNA." *Cell* 82 (5) (September 8): 709–719.
- Wilson, D, G Sheng, T Lecuit, N Dostatni, and C Desplan. 1993. "Cooperative Dimerization of Paired Class Homeo Domains on DNA." *Genes & Development* 7 (11) (November): 2120–2134.
- Winder, D G, and J D Sweatt. 2001. "Roles of Serine/threonine Phosphatases in Hippocampal Synaptic Plasticity." *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (7) (July): 461–474. doi:10.1038/35081514.
- Wizenmann, Andrea, Isabelle Brunet, Joyce S Y Lam, Laure Sonnier, Marine Beurdeley, Konstantinos Zarbalis, Daniela Weisenhorn-Vogt, et al. 2009. "Extracellular Engrailed Participates in the Topographic Guidance of Retinal Axons in Vivo." *Neuron* 64 (3) (November 12): 355–366. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.018.
- Wlodarczyk, Jakub, Irina Mukhina, Leszek Kaczmarek, and Alexander Dityatev. 2011. "Extracellular Matrix Molecules, Their Receptors, and Secreted Proteases in Synaptic Plasticity." *Developmental Neurobiology* 71 (11) (November): 1040–1053. doi:10.1002/dneu.20958.
- Wong, R. O. L., R. M. Yamawaki, and C. J. Shatz. 1992. "Synaptic Contacts and the Transient Dendritic Spines of Developing Retinal Ganglion Cells." *The European Journal of Neuroscience* 4 (12): 1387–1397.
- Wong, W T, and R O Wong. 2000. "Rapid Dendritic Movements during Synapse Formation and Rearrangement." *Current Opinion in Neurobiology* 10 (1) (February): 118–124.
- Wright, C. V., E. A. Morita, D. J. Wilkin, and E. M. De Robertis. 1990. "The *Xenopus* XIHbox 6 Homeo Protein, a Marker of Posterior Neural Induction, Is Expressed in Proliferating Neurons." *Development* 109 (1) (May 1): 225–234.
- Wu, G Y, D J Zou, I Rajan, and H Cline. 1999. "Dendritic Dynamics in Vivo Change during Neuronal Maturation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 19 (11) (June 1): 4472–4483.
- Wu, Hai-Yan, Eloise Hudry, Tadafumi Hashimoto, Kishore Kuchibhotla, Anete Rozkalne, Zhanyun Fan, Tara Spires-Jones, et al. 2010. "Amyloid Beta (A β) Induces the Morphological Neurodegenerative Triad of Spine Loss, Dendritic Simplification, and Neuritic Dystrophies through Calcineurin (CaN) Activation." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (7) (February 17): 2636–2649. doi:10.1523/JNEUROSCI.4456-09.2010.
- Wu, J Y, and E Roberts. 1974. "Properties of Brain L-Glutamate Decarboxylase: Inhibition Studies." *Journal of Neurochemistry* 23 (4) (October): 759–767.
- Wurst, W., A. B. Auerbach, and A. L. Joyner. 1994. "Multiple Developmental Defects in Engrailed-1 Mutant Mice: An Early Mid-Hindbrain Deletion and Patterning Defects in Forelimbs and Sternum." *Development* 120 (7) (July 1): 2065–2075.
- Wyszynski, M, J Lin, A Rao, E Nigh, A H Beggs, A M Craig, and M Sheng. 1997. "Competitive Binding of Alpha-Actinin and Calmodulin to the NMDA Receptor." *Nature* 385 (6615) (January 30): 439–442. doi:10.1038/385439a0.
- Xie, Zhong, Deepak P Srivastava, Huzefa Photowala, Li Kai, Michael E Cahill, Kevin M Woolfrey, Cassandra Y Shum, D James Surmeier, and Peter Penzes. 2007. "Kalirin-7 Controls Activity-Dependent Structural and Functional Plasticity of Dendritic Spines." *Neuron* 56 (4) (November 21): 640–656. doi:10.1016/j.neuron.2007.10.005.

- Xu, B, K Zang, N L Ruff, Y A Zhang, S K McConnell, M P Stryker, and L F Reichardt. "Cortical Degeneration in the Absence of Neurotrophin Signaling: Dendritic Retraction and Neuronal Loss after Removal of the Receptor TrkB." *Neuron* 26, no. 1 (April 2000): 233–245.
- Xu, Tonghui, Xinzhu Yu, Andrew J Perlik, Willie F Tobin, Jonathan A Zweig, Kelly Tennant, Theresa Jones, and Yi Zuo. 2009. "Rapid Formation and Selective Stabilization of Synapses for Enduring Motor Memories." *Nature* 462 (7275) (December 17): 915–919. doi:10.1038/nature08389.
- Yacoubian, T A, and D C Lo. 2000. "Truncated and Full-Length TrkB Receptors Regulate Distinct Modes of Dendritic Growth." *Nature Neuroscience* 3 (4) (April): 342–349. doi:10.1038/73911.
- Yamagata, Yoko, Shizuka Kobayashi, Tatsuya Umeda, Akihiro Inoue, Hiroyuki Sakagami, Masahiro Fukaya, Masahiko Watanabe, et al. 2009. "Kinase-Dead Knock-in Mouse Reveals an Essential Role of Kinase Activity of Ca²⁺/calmodulin-Dependent Protein Kinase IIalpha in Dendritic Spine Enlargement, Long-Term Potentiation, and Learning." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (23) (June 10): 7607–7618. doi:10.1523/JNEUROSCI.0707-09.2009.
- Yamashita, T, K L Tucker, and Y A Barde. 1999. "Neurotrophin Binding to the p75 Receptor Modulates Rho Activity and Axonal Outgrowth." *Neuron* 24 (3) (November): 585–593.
- Yan, J, G Oliveira, A Coutinho, C Yang, J Feng, C Katz, J Sram, et al. 2005. "Analysis of the Neuroligin 3 and 4 Genes in Autism and Other Neuropsychiatric Patients." *Molecular Psychiatry* 10 (4) (April): 329–332. doi:10.1038/sj.mp.4001629.
- Yang, Pinchen, Bih-Ching Shu, Joachim Franz Hallmayer, and For-Wey Lung. 2010. "Intronic Single Nucleotide Polymorphisms of Engrailed Homeobox 2 Modulate the Disease Vulnerability of Autism in a Han Chinese Population." *Neuropsychobiology* 62 (2): 104–115. doi:10.1159/000315441.
- Yang, Pinchen, For-Wey Lung, Yuh-Jyh Jong, Hsin-Yi Hsieh, Chung-Ling Liang, and Suh-Hang Hank Juo. 2008. "Association of the Homeobox Transcription Factor Gene ENGRAILED 2 with Autistic Disorder in Chinese Children." *Neuropsychobiology* 57 (1-2): 3–8. doi:10.1159/000123115.
- Yang, Yunlei, Wooping Ge, Yiren Chen, Zhijun Zhang, Wanhua Shen, Chienping Wu, Muming Poo, and Shumin Duan. 2003. "Contribution of Astrocytes to Hippocampal Long-Term Potentiation through Release of D-Serine." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (25) (December 9): 15194–15199. doi:10.1073/pnas.2431073100.
- Yasuda, Ryohei, and Hideji Murakoshi. 2011. "The Mechanisms Underlying the Spatial Spreading of Signaling Activity." *Current Opinion in Neurobiology* 21 (2) (April): 313–321. doi:10.1016/j.conb.2011.02.008.
- Ye, Bing, Ye Zhang, Wei Song, Susan H Younger, Lily Yeh Jan, and Yuh Nung Jan. "Growing Dendrites and Axons Differ in Their Reliance on the Secretory Pathway." *Cell* 130, no. 4 (August 24, 2007): 717–729. doi:10.1016/j.cell.2007.06.032.
- Ye, Bing, Ye Zhang, Wei Song, Susan H Younger, Lily Yeh Jan, and Yuh Nung Jan. 2007. "Growing Dendrites and Axons Differ in Their Reliance on the Secretory Pathway." *Cell* 130 (4) (August 24): 717–729. doi:10.1016/j.cell.2007.06.032.
- Ylinen, A, A Bragin, Z Nádasdy, G Jandó, I Szabó, A Sik, and G Buzsáki. 1995. "Sharp Wave-Associated High-Frequency Oscillation (200 Hz) in the Intact Hippocampus: Network and Intracellular Mechanisms." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (1 Pt 1) (January): 30–46.
- Yonezawa, N, E Nishida, and H Sakai. 1985. "pH Control of Actin Polymerization by Cofilin." *The Journal of Biological Chemistry* 260 (27) (November 25): 14410–14412.
- Yoon, Byung C, Hosung Jung, Asha Dwivedy, Catherine M O'Hare, Krishna H Zivraj, and Christine E Holt. 2012. "Local Translation of Extranuclear Lamin B Promotes Axon Maintenance." *Cell* 148 (4) (February 17): 752–764. doi:10.1016/j.cell.2011.11.064.
- Youn, HyeSook, Inhae Ji, Hanlee P Ji, William R Markesbery, and Tae H Ji. 2007. "Under-Expression of Kalirin-7 Increases iNOS Activity in Cultured Cells and Correlates to Elevated iNOS Activity in Alzheimer's Disease Hippocampus." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 12 (3) (November): 271–281.
- Yuste, Rafael. 2011. "Dendritic Spines and Distributed Circuits." *Neuron* 71 (5) (September 8): 772–781. doi:10.1016/j.neuron.2011.07.024.
- Yuwiler, A, J C Shih, C H Chen, E R Ritvo, G Hanna, G W Ellison, and B H King. 1992. "Hyperserotoninemia and Antiserotonin Antibodies in Autism and Other Disorders." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 22 (1) (March): 33–45.
- Zalfa, Francesca, Salvatore Adinolfi, Iaria Napoli, Eva Kühn-Hölsken, Henning Urlaub, Tilman Achsel, Annalisa Pastore, and Claudia Bagni. 2005. "Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) Binds Specifically to the Brain Cytoplasmic RNAs BC1/BC200 via a Novel RNA-Binding Motif." *The Journal of Biological Chemistry* 280 (39) (September 30): 33403–33410. doi:10.1074/jbc.M504286200.
- Zamanillo, D, R Sprengel, O Hvalby, V Jensen, N Burnashev, A Rozov, K M Kaiser, et al. 1999. "Importance of AMPA Receptors for Hippocampal Synaptic Plasticity but Not for Spatial Learning." *Science (New York, N.Y.)* 284 (5421) (June 11): 1805–1811.
- Zempel, Hans, Edda Thies, Eckhard Mandelkow, and Eva-Maria Mandelkow. 2010. "Aβeta Oligomers Cause Localized Ca²⁺ Elevation, Missorting of Endogenous Tau into Dendrites, Tau Phosphorylation, and Destruction of Microtubules and Spines." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (36) (September 8): 11938–11950. doi:10.1523/

JNEUROSCI.2357-10.2010.

- Zhang, Chen, Jeff M Milunsky, Stephanie Newton, Jaewon Ko, Geping Zhao, Tom A Maher, Helen Tager-Flusberg, *et al.* 2009. "A Neuroligin-4 Missense Mutation Associated with Autism Impairs Neuroligin-4 Folding and Endoplasmic Reticulum Export." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (35) (September 2): 10843–10854. doi:10.1523/JNEUROSCI.1248-09.2009.
- Zhang, Huaye, Donna J Webb, Hannelore Asmussen, Shuang Niu, and Alan F Horwitz. "A GIT1/PIX/Rac/PAK Signaling Module Regulates Spine Morphogenesis and Synapse Formation through MLC." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25, no. 13 (March 30, 2005): 3379–3388. doi:10.1523/JNEUROSCI.3553-04.2005.
- Zhang, Peng, Pei-Chun Yu, Anthony H K Tsang, Yu Chen, Amy K Y Fu, Wing-Yu Fu, Kenny K Chung, and Nancy Y Ip. 2010. "S-Nitrosylation of Cyclin-Dependent Kinase 5 (cdk5) Regulates Its Kinase Activity and Dendrite Growth during Neuronal Development." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (43) (October 27): 14366–14370. doi:10.1523/JNEUROSCI.3899-10.2010.
- Zhang, Yun-wu, and Huaxi Xu. 2007. "Molecular and Cellular Mechanisms for Alzheimer's Disease: Understanding APP Metabolism." *Current Molecular Medicine* 7 (7) (November): 687–696.
- Zhao, Jiang, Yi Peng, Zhuo Xu, Rong-qing Chen, Qin-hua Gu, Zheng Chen, and Wei Lu. 2008. "Synaptic Metaplasticity through NMDA Receptor Lateral Diffusion." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (12) (March 19): 3060–3070. doi:10.1523/JNEUROSCI.5450-07.2008.
- Zhao, Lixia, Qiu-Lan Ma, Frédéric Calon, Marni E Harris-White, Fusheng Yang, Giselle P Lim, Takashi Morihara, *et al.* 2006. "Role of p21-Activated Kinase Pathway Defects in the Cognitive Deficits of Alzheimer Disease." *Nature Neuroscience* 9 (2) (February): 234–242. doi:10.1038/nn1630.
- Zhao, Ming-Gao, Hiroki Toyoda, Shanelle W Ko, Hoi-Ki Ding, Long-Jun Wu, and Min Zhuo. 2005. "Deficits in Trace Fear Memory and Long-Term Potentiation in a Mouse Model for Fragile X Syndrome." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (32) (August 10): 7385–7392. doi:10.1523/JNEUROSCI.1520-05.2005.
- Zhao, Qian, Tao Li, XinZhi Zhao, Ke Huang, Ti Wang, ZhiQiang Li, Jue Ji, *et al.* 2013. "Rare CNVs and Tag SNPs at 15q11.2 Are Associated with Schizophrenia in the Han Chinese Population." *Schizophrenia Bulletin* 39 (3) (May): 712–719. doi:10.1093/schbul/sbr197.
- Zheng, Yi, Jill Wildonger, Bing Ye, Ye Zhang, Angela Kita, Susan H Younger, Sabina Zimmerman, Lily Yeh Jan, and Yuh Nung Jan. "Dynein Is Required for Polarized Dendritic Transport and Uniform Microtubule Orientation in Axons." *Nature Cell Biology* 10, no. 10 (October 2008): 1172–1180. doi:10.1038/ncb1777.
- Zhong, Shan-chuan, Xing-shu Chen, Qi-yan Cai, Xue Luo, Xing-hua Chen, Jing Liu, and Zhong-xiang Yao. 2010. "Dynamic Expression and Heterogeneous Intracellular Location of En-1 during Late Mouse Embryonic Development." *Cells, Tissues, Organs* 191 (4): 289–300. doi:10.1159/000260063.
- Zhou, Jing, Jacqueline Blundell, Shiori Ogawa, Chang-Hyuk Kwon, Wei Zhang, Christopher Sinton, Craig M Powell, and Luis F Parada. 2009. "Pharmacological Inhibition of mTORC1 Suppresses Anatomical, Cellular, and Behavioral Abnormalities in Neural-Specific Pten Knock-out Mice." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (6) (February 11): 1773–1783. doi:10.1523/JNEUROSCI.5685-08.2009.
- Zhou, Qiang, Koichi J Homma, and Mu-ming Poo. 2004. "Shrinkage of Dendritic Spines Associated with Long-Term Depression of Hippocampal Synapses." *Neuron* 44 (5) (December 2): 749–757. doi:10.1016/j.neuron.2004.11.011.
- Zhu, J Julius, Yi Qin, Mingming Zhao, Linda Van Aelst, and Roberto Malinow. 2002. "Ras and Rap Control AMPA Receptor Trafficking during Synaptic Plasticity." *Cell* 110 (4) (August 23): 443–455.
- Zilberter, Y, K M Kaiser, and B Sakmann. 1999. "Dendritic GABA Release Depresses Excitatory Transmission between Layer 2/3 Pyramidal and Bitufted Neurons in Rat Neocortex." *Neuron* 24 (4) (December): 979–988.
- Zilberter, Y. 2000. "Dendritic Release of Glutamate Suppresses Synaptic Inhibition of Pyramidal Neurons in Rat Neocortex." *The Journal of Physiology* 528 (Pt 3) (November 1): 489–496.
- Zito, K, D Parnas, R D Fetter, E Y Isacoff, and C S Goodman. "Watching a Synapse Grow: Noninvasive Confocal Imaging of Synaptic Growth in Drosophila." *Neuron* 22, no. 4 (April 1999): 719–729.
- Ziv, N E, and S J Smith. 1996. "Evidence for a Role of Dendritic Filopodia in Synaptogenesis and Spine Formation." *Neuron* 17 (1) (July): 91–102.
- Zoghbi, Huda Y. 2003. "Postnatal Neurodevelopmental Disorders: Meeting at the Synapse?" *Science (New York, N.Y.)* 302 (5646) (October 31): 826–830. doi:10.1126/science.1089071.
- Zuber, B., I. Nikonenko, P. Klauser, D. Muller, and J. Dubochet. 2005. "The Mammalian Central Nervous Synaptic Cleft Contains a High Density of Periodically Organized Complexes." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102 (52) (December 14): 19192–19197. doi:10.1073/pnas.0509527102.

Zucker, Robert S, and Wade G Regehr. 2002. "Short-Term Synaptic Plasticity." *Annual Review of Physiology* 64: 355–405. doi:10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547.

Zuo, Yi, Aerie Lin, Paul Chang, and Wen-Biao Gan. 2005. "Development of Long-Term Dendritic Spine Stability in Diverse Regions of Cerebral Cortex." *Neuron* 46 (2) (April 21): 181–189. doi:10.1016/j.neuron.2005.04.001.

Engrailed (En) est un facteur de transcription important pour la mise en place de la segmentation de l'embryon et du plan d'organisation antéro-postérieur. Comme d'autres membres de la famille des homéoprotéines, Engrailed peut aussi agir comme une molécule de signalisation extracellulaire, internalisable grâce à son domaine « pénétratine » et stimulant dans la cellule cible la transcription ou la traduction des ARNm. De cette façon, Engrailed guide les axones en modifiant la traduction dans le cône de croissance axonal et l'infusion cérébrale d'Engrailed protège les neurones dopaminergiques dans un modèle de la maladie de Parkinson en augmentant la traduction de protéines mitochondriales. Des troubles cognitifs et un déficit des interactions sociales ont été observés chez les souris $En1^{+/-}$ et les souris $En2^{-/-}$. Une augmentation de l'expression d'En2 a aussi été observée chez des patients atteints de troubles du spectre autistique. Néanmoins, le lien entre les modifications de l'expression d'Engrailed et l'autisme ne sont pas compris. L'objectif de cette thèse a été d'étendre notre connaissance des fonctions d'Engrailed dans une région télencéphalique où elle est *a priori* peu exprimée (l'hippocampe).

Nos résultats confirment l'expression d'En1 et En2 dans l'hippocampe mature et décrivent les variations de l'expression de ces gènes au cours du développement de cette structure. En1 et En2 présentent des patrons d'expression différents pendant la première semaine postnatale et chez l'adulte suggérant que des variations du dosage génique d'Engrailed sont liées à certaines phases du développement, en particulier au début de la synaptogenèse. Nous avons également découvert que dans les cultures de cellules d'hippocampe Engrailed est exprimé dans les neurones et que son expression est plus forte dans les neurones GABA-ergiques, notamment dans leurs prolongements dendritiques et axonaux. Nous avons constaté qu'un excès d'Engrailed (décrit dans certains cas de TSA) augmente la complexité dendritique ainsi que la densité des épines dendritiques plastiques mais sans augmenter parallèlement la formation de synapses matures excitatrices. Nous avons observé des variations de densité des épines dendritiques chez les souris $En2^{-/-}$ et les souris $En1^{+/-}$, ce qui confirme l'implication d'Engrailed dans leur formation ou leur stabilisation. Si dans nos conditions expérimentales l'excès d'Engrailed ne modifie pas la densité des synapses, un mutant d'Engrailed qui présente une interaction réduite avec eIF4E est moins efficace qu'Engrailed pour augmenter la densité des épines et diminue la densité des boutons présynaptiques et le *synaptic matching*. Ces résultats indiquent que l'interaction avec eIF4E régule au moins en partie les effets d'Engrailed sur la spinogénèse et suggèrent également une implication d'Engrailed dans la formation ou la stabilisation des boutons présynaptiques. Le rôle clef d'eIF4E dans la traduction permet de postuler que certains effets d'Engrailed observés dans notre étude pourraient dépendre de la synthèse protéique. Nos résultats montrent à cet égard qu'Engrailed augmente la synthèse protéique dans les neurones d'hippocampe. Cette traduction est différente de celle induite par la LTP chimique (LTPc) car insensible à l'action des oligomères synthétiques d'A β O, responsables sous leur forme naturelle de synaptopathies dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Engrailed permet également de restaurer la traduction défaillante de neurones issus de souris TG2576, modèles de la maladie d'Alzheimer.

Dans leur ensemble, nos résultats identifient Engrailed comme un nouvel acteur de la plasticité dendritique. Ils révèlent qu'un excès d'Engrailed au cours de la synaptogenèse modifie les caractéristiques des dendrites, une situation susceptible d'altérer les caractéristiques fonctionnelles du réseau dendritique dans une situation de surexpression pathologique de la protéine. Nos observations en ouvrant de nouvelles perspectives, peuvent contribuer à faire progresser notre compréhension des relations qui lient Engrailed à l'autisme. Elles jettent également les bases d'une relation potentiellement fructueuse entre les voies de signalisation d'Engrailed et du peptide amyloïde dans un contexte où les modulations de la synthèse protéique dans des conditions physiopathologiques pourraient être un levier thérapeutique.