

Les mécanismes de la mémoire

SERGE LAROCHE

La mémoire est l'une des composantes essentielles de l'intelligence. La façon dont les souvenirs sont «imprimés» dans le cerveau se précise : chaque souvenir est associé à un assemblage spécifique, mais remodelable, de neurones.

Les organismes vivants acquièrent, conservent et utilisent tout un ensemble d'informations ou de connaissances traitées et stockées par le système nerveux : il n'y a pas de cognition ni d'intelligence sans mémoire. Grâce à la mémoire, le passé guide notre perception du présent et nous permet d'anticiper et de nous adapter. Toutefois, la mémoire n'est pas un enregistrement passif des expériences vécues. La machine neuronale est créatrice d'information : le souvenir que nous avons d'un événement est empreint d'impressions ou d'images qui reflètent notre interprétation de cet événement et notre propre histoire, auxquelles s'ajoutent les signaux élémentaires transmis par nos sens. Ainsi, notre mémoire renferme non seulement nos perceptions, nos actions et leurs buts, mais aussi nos sentiments, notre imagination et le cheminement même de notre pensée. L'ensemble des expériences emmagasinées dans le cerveau est la marque de notre identité.

Quelle est la nature des représentations mnésiques? Quels mécanismes président à leur construction, à leur stockage et à leur évocation? Quel est le support neuronal et quelle est l'organisation de la mémoire? Progressivement, les mécanismes de la mémoire se précisent. Les études neuropsychologiques de personnes dont le cerveau est lésé, ainsi que les nouvelles techniques d'imagerie qui montrent le cerveau humain en activité ont battu en brèche les anciennes théories de la mémoire.

On distingue aujourd'hui la mémoire à court terme, la mémoire de travail, et la mémoire à long terme. La mémoire à court terme est une sorte de bloc-notes où sont stockées les informations utiles pour une durée limitée. C'est cette mémoire qui est défaillante quand on oublie le numéro de téléphone tout juste

lu dans l'annuaire, ou quand on cherche ses clés ou l'endroit où l'on a garé sa voiture. Des déficits sélectifs de la mémoire à court terme, sans perturbation de la capacité à former des souvenirs à long terme, sont parfois observés à la suite d'une commotion cérébrale ou chez des personnes qui ont des lésions de certaines régions du cortex.

La mémoire plurielle

Plusieurs aires du cortex préfrontal participent à la gestion d'un système de mémoire de travail qui permet de maintenir temporairement une représentation active de l'information et de la manipuler pour l'utiliser immédiatement. Un tel système, essentiel pour le raisonnement et la planification de l'action, résulte du fonctionnement coordonné de plusieurs aires cérébrales qui assurent des opérations mnésiques spécifiques. James Haxby et ses collègues de l'Institut américain de la santé (NIH), à Bethesda, ont mesuré l'activation du cerveau par imagerie par résonance magnétique ; ils ont montré qu'une petite région du cortex, le sillon frontal supérieur, est temporairement activée tant que des informations spatiales persistent dans la mémoire de travail ;

une autre région, dans le cortex frontal inférieur gauche, est activée par des visages. Certains neurones du cortex préfrontal sont activés lors de l'«arrivée» de l'information, et ils restent actifs aussi longtemps que l'information doit être maintenue en mémoire de travail ; une interruption fortuite de cette activation par un élément perturbateur efface immédiatement l'information.

Certaines zones du cortex préfrontal jouent aussi un rôle fondamental dans l'élaboration et la préparation de plans d'action différés. Par ses connexions avec les aires corticales motrices, le cortex préfrontal joue le rôle d'un centre exécutif permettant la planification de l'action et l'adaptation

1. LA MÉMORISATION D'UN SOUVENIR résulte de modifications des connexions au sein de réseaux de neurones activés par un signal. Lorsqu'une information est traitée, des protéines et des gènes sont activés dans les neurones postsynaptiques (à droite). Des protéines sont produites, acheminées vers les connexions établies entre les neurones pré- et postsynaptiques. Ces protéines servent au renforcement des synapses, les sites de communication entre neurones, et à la construction de nouvelles synapses. Lors de la mémorisation d'un souvenir, un réseau spécifique de neurones s'élabore dans diverses structures cérébrales, l'hippocampe notamment, puis le souvenir se grave de la même façon dans le cortex, le lieu de stockage définitif des souvenirs.

SIGNAL DÉCLENCHANT

HIPPOCAMPE



du comportement aux informations, à mesure qu'elles se présentent. Cette fonction cognitive fondée sur l'analyse de la situation en cours joue un rôle fondamental dans l'élaboration de la pensée et de la représentation du monde.

Dans la plupart des cas, les mécanismes neurobiologiques de la mémoire à court terme n'assurent pas les opérations de stockage à long terme : la mémoire à court terme est plus un espace de travail qu'une passerelle entre les informations reçues et la mémoire à long terme. Certaines personnes atteintes de lésions cérébrales ont des déficits notables de la mémoire de travail, mais ne perdent pas la capacité d'élaborer de nouveaux souvenirs : le cerveau utilise des circuits différents pour ces deux types de mémoire. Pour autant, les souvenirs destinés à laisser une trace à long terme passent nécessairement par l'espace de la mémoire à court terme, puis subissent un ensemble de mécanismes de consolidation et de maturation qui, chez l'homme, prennent parfois des années.

Les interactions des systèmes de mémoire de travail et de ceux de la mémoire à long terme sont plus dynamiques qu'on ne l'imaginait : les pre-

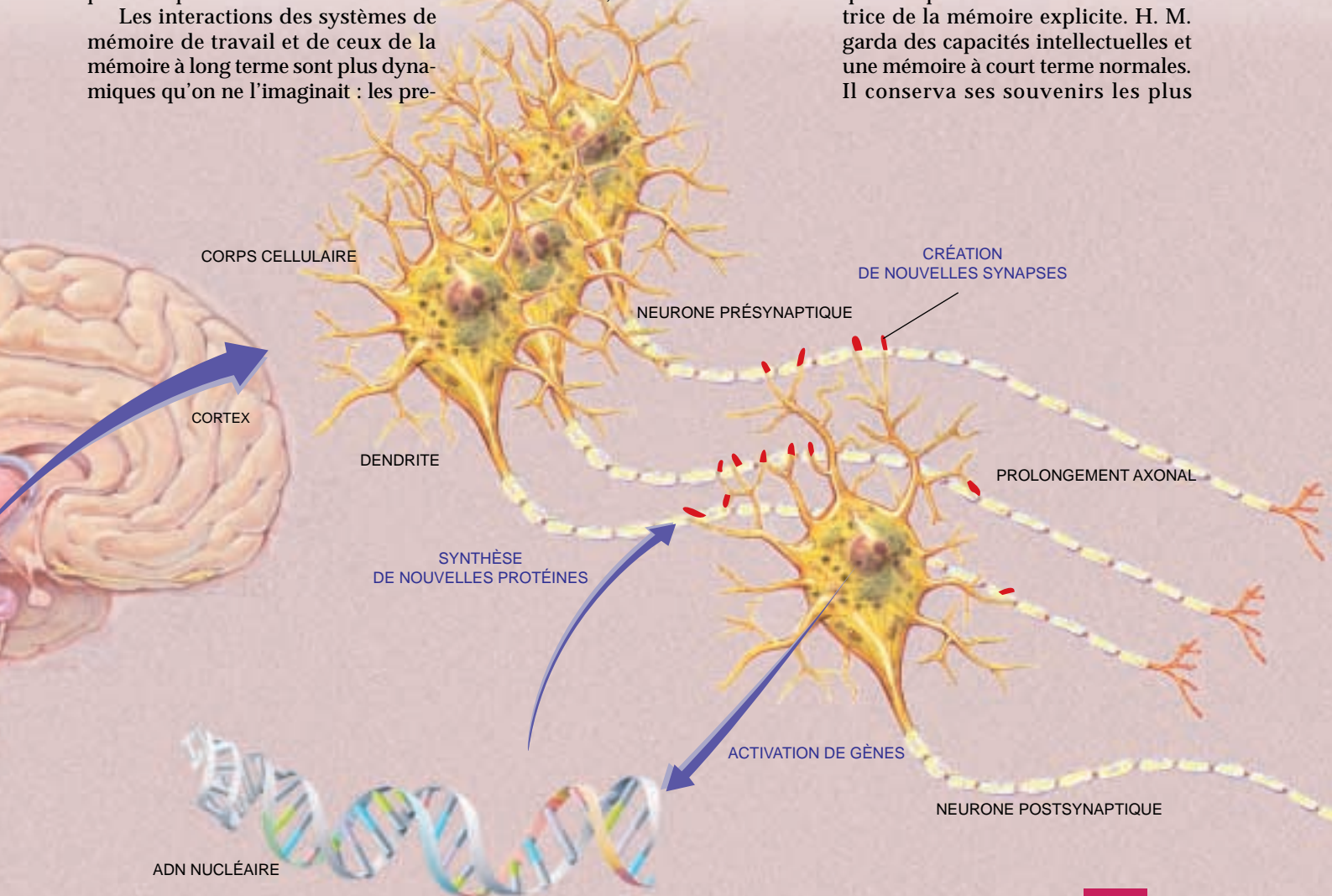
miers jouent un rôle dans la mémorisation à long terme en commandant notamment le stockage des souvenirs ; inversement, tout événement peut activer très rapidement des souvenirs à long terme, qui deviennent alors accessibles à la mémoire de travail, laquelle les utilise immédiatement ou remet à jour le stock des souvenirs.

La mémoire à long terme repose aussi sur plusieurs systèmes distincts. Ainsi, les recherches récentes en psychologie cognitive ont montré qu'il existe une mémoire implicite et une mémoire explicite. La mémoire implicite concerne les habiletés motrices, verbales ou cognitives : quand on acquiert une expérience et qu'on la renouvelle ultérieurement, la mémoire implicite facilite la performance sans qu'il soit nécessaire de faire appel à son souvenir conscient. La mémoire explicite est elle-même subdivisée en mémoire sémantique, c'est-à-dire la mémoire des faits et des connaissances générales, et en mémoire épisodique, ou mémoire des événements, contenant les éléments

du passé individuel (que l'on pourrait qualifier de mémoire autobiographique). Par exemple, quand on se souvient que la *Femme à l'ombrelle* de Claude Monet est au musée d'Orsay, on se sert de sa mémoire sémantique ; mais, quand on se souvient des circonstances où l'on a vu le tableau pour la première fois (avec qui l'on était, le temps qu'il faisait, ce que l'on a fait ensuite, etc.), on utilise sa mémoire épisodique.

Les circuits de la mémoire

On a commencé à comprendre qu'il existe plusieurs types de mémoire et qu'elles reposent sur des circuits neurobiologiques distincts en 1953 : pour soulager une personne épileptique – H. M. – de sa maladie, un chirurgien réalisa une ablation partielle des régions temporales gauche et droite, qui contiennent une structure sous-corticale, l'hippocampe. La lésion de l'hippocampe et des régions avoisinantes soulagea l'épilepsie, mais elle provoqua une perte immédiate et dévastatrice de la mémoire explicite. H. M. garda des capacités intellectuelles et une mémoire à court terme normales. Il conserva ses souvenirs les plus



anciens, mais perdit ceux des années qui avaient précédé l'opération. Enfin, après l'opération, il perdit toute capacité de former de nouveaux souvenirs.

En revanche, sa mémoire implicite, nécessaire pour apprendre comment réaliser certaines tâches, est relativement préservée : quand on lui demande de dessiner les contours d'une étoile sans croiser les lignes, en regardant la figure et ses mains dans un miroir (une tâche que la plupart des participants aux tests trouvent difficile), ses performances sont normales et s'améliorent chaque jour. Pourtant, d'un jour à l'autre, il oublie qu'il a déjà pratiqué cette tâche et ne conserve pas de souvenirs conscients de l'expérience. Il ne se souvient ni du nom ni du visage des infirmières ou des médecins qu'il côtoie tous les jours.

Aujourd'hui, on sait que l'hippocampe et certaines régions du lobe temporal sont indispensables à la formation de souvenirs explicites et à leur conservation (de quelques mois à quelques années) ; puis ces souvenirs sont éventuellement stockés de façon permanente dans les régions corticales. Rappelons que les neurones de l'hippocampe, par exemple, ont des prolongements qui leur permettent de communiquer avec les neurones de zones cérébrales très éloignées, par exemple avec ceux du cortex. Le néostriatum, un ensemble de boucles sous-cortico-frontales, les circuits du cervelet et ceux de l'amygdale (une structure proche de l'hippocampe, qui joue un rôle fondamental dans les conditionnements émotionnels) parti-

cipent à l'élaboration de différentes formes de mémoire implicite.

«La» mémoire est ainsi constituée de plusieurs systèmes qui traitent et stockent des composantes spécifiques de l'information. Dans les conditions normales, ces sous-systèmes fonctionnent en étroite collaboration, un même événement pouvant avoir un contenu sémantique et un contenu épisodique, et une même information pouvant être représentée sous forme explicite et sous forme implicite.

De nombreuses régions du cerveau traitent différentes dimensions des informations et les mettent en mémoire sous plusieurs contenus, mais ces régions sont assemblées en réseaux temporaires ou permanents, sur lesquels reposent le souvenir dans sa globalité.

Comment les souvenirs s'impriment-ils dans le cerveau? Quelle est la nature physique des traces mnésiques et quels sont les mécanismes qui président à leur construction, à leur stockage et à leur évocation? Comment apprenons-nous et comment nous souvenons-nous? Certains mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire se révèlent progressivement.

Le support neuronal des souvenirs

Quand un neurone émet une décharge spécifique à l'évocation d'un souvenir ou à la présentation d'un mot ou d'un visage, doit-on en conclure que ce neurone est le siège d'une mémoire rudi-

mentaire? L'hypothèse d'une mémoire endoneuronale et celle d'un codage chimique sous forme de molécules de mémoire ont été abandonnées.

En fait, chaque neurone reçoit des informations de milliers d'autres neurones par l'intermédiaire de plusieurs milliers de connexions synaptiques, réparties le long de ses dendrites (voir la figure 3). La décharge spécifique d'un neurone en réaction à un stimulus donné ne reflète que les propriétés des circuits où il se trouve, et le support physique des représentations stockées en mémoire est réparti au sein de vastes réseaux de neurones d'une extrême complexité.

La mémoire résulte de variations d'activités neuronales dans des réseaux où chaque souvenir correspond à une configuration unique d'activité spatio-temporelle de neurones interconnectés. Les événements environnants sont codés dans les aires sensorielles sous forme de configurations de décharges neuronales qui se propagent vers les aires associatives, qui font le lien entre des informations de natures différentes ; elles y constituent une collection de représentations, plus ou moins abstraites, capables de coordonner les unités responsables des programmes moteurs.

Grâce à des électrodes implantées dans le cerveau d'un animal, on peut suivre la construction des traces mnésiques. Par exemple, pour tester l'acquisition d'une mémoire associative chez le rat, on couple systématiquement un stimulus sensoriel, un son d'une fréquence donnée, à un choc électrique bref et peu intense. Le rat acquiert rapidement une connaissance de la relation entre ces deux événements : il construit une représentation de cette association où le son annonce le choc.

Les travaux de Norman Weinberger, à l'Université de Californie, et de Jean-Marc Edeline, dans notre laboratoire, montrent que, dans ce type d'apprentissage, certains neurones des voies sensorielles du traitement de l'information auditive modifient leur activité : ils sont «réaccordés» à la fréquence du stimulus et réagissent à ce son de façon plus intense qu'à tout autre son d'une autre fréquence. Nous avons montré qu'au début de l'apprentissage, les neurones de l'hippocampe ne sont pas activés par un son, mais que, progressivement, ils réagissent en émettant des bouffées d'impulsions



Serge Laroché

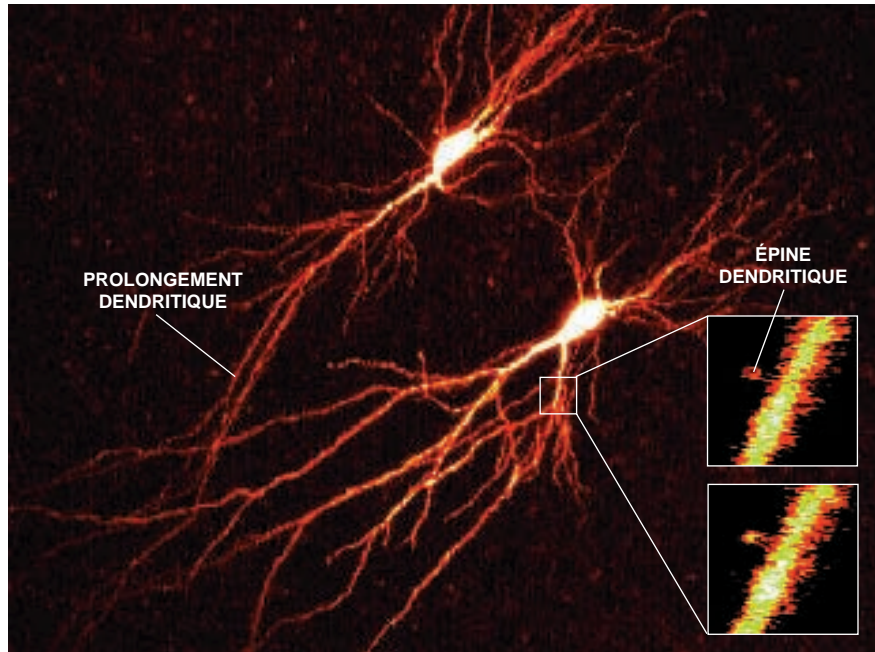
2. DANS UN LABYRINTHE, un rat construit une carte cognitive de son environnement, où sont mémorisées les relations spatiales entre les éléments remarquables, par exemple entre la photographie sur le mur et d'autres indices de la pièce où ont lieu les expériences.

électriques nommées potentiels d'action. Cette réponse neuronale, sélective du stimulus signifiant, se construit en quelques essais, parallèlement à l'apprentissage. Plusieurs mois après, les neurones restent capables de réagir au même son : les neurones de l'hippocampe conservent une mémoire à long terme de l'association apprise. Le codage des composantes implicites et émotionnelles de telles associations est réalisé par des circuits du cervelet et par des circuits liant le thalamus et les noyaux amygdaliens.

La mémoire spatiale, très étudiée chez l'animal, est un autre exemple de mémoire explicite. Lorsqu'il se déplace, l'animal construit une carte cognitive de son environnement qui lui permet de se représenter simultanément les relations spatiales entre différents points remarquables. Cette carte, construite grâce à l'intégration des informations sensorielles acquises successivement au cours des déplacements, fournit un cadre de référence où les objets, le sujet lui-même et tout emplacement, occupé ou non, sont localisés.

En 1971, John O'Keefe et ses collègues de l'Université de Londres ont découvert, dans l'hippocampe, des neurones qui sont spécifiquement activés lorsqu'un animal passe par une position particulière de l'environnement. Ces neurones, nommés les neurones de lieu, sont très nombreux dans l'hippocampe. Certains ont de petits champs spatiaux et codent des emplacements extrêmement précis, d'autres sont activés sur des zones plus larges de l'environnement, qui se recouvrent partiellement. De nombreuses recherches ont montré que les décharges des neurones de lieu ne dépendent pas d'un indice particulier de l'environnement, mais d'une combinaison spatiale ordonnée d'informations extérieures, telles les caractéristiques de la pièce de l'expérience et des objets qui s'y trouvent.

L'ensemble des neurones qui déchargent dans les différents lieux d'un même environnement formerait un réseau unique représentant cette structure spatiale, et la propagation de l'activité dans ce réseau (par l'intermédiaire des multiples connexions entre neurones) ferait «défiler» la représentation de l'espace au cours des déplacements. Qui plus est, après apprentissage, les décharges sélectives des neurones de lieu persistent en l'ab-



3. L'ACTIVATION DE DEUX NEURONES a été visualisée après injection d'un marqueur fluorescent des ions calcium. L'image d'une portion de dendrite avant activation synaptique (le cartouche en haut à droite) et pendant l'activation (le cartouche en bas à droite) montre l'élévation transitoire de la concentration en ions calcium (en jaune) dans une épine dendritique et dans un prolongement. Les ions calcium activent la synthèse de diverses protéines utilisées pour le renforcement des synapses (la photographie, dont le grossissement est égal à 2 000, est de Nigel Emptage, Alan Fine et Timothy Bliss, de l'Institut britannique de la recherche médicale, à Londres).

sence d'indices (par exemple, dans l'obscurité), à condition que l'animal ait vu ces indices au moment de son entrée dans la chambre d'expérience, c'est-à-dire qu'il connaisse son orientation initiale.

Ainsi, la représentation neuronale peut être activée par ce que l'animal sait et a mémorisé de l'espace. De plus, il utilise cette représentation mnésique pour guider ses déplacements. Si chaque représentation spatiale utilise un grand nombre de neurones, un même neurone de l'hippocampe participe à plusieurs représentations spatiales dans des environnements différents, et à d'autres types de représentations, non spatiales.

Plasticité synaptique et formation des souvenirs

Ces exemples illustrent comment les neurobiologistes traquent les représentations mnésiques dans le cerveau et étudient leurs propriétés. Pourtant, il ne s'agit là que d'un état transitoire de mémoire : cette activité électrique évanescence ne constitue pas une trace stable à long terme, compatible avec la quasi-permanence des souvenirs. Les activités neuronales spécifiques de

chaque souvenir ne restent pas en permanence sous cet état : nous n'avons pas l'ensemble de nos souvenirs présents à l'esprit en même temps. En fait, les motifs d'activation neuronale forment la mémoire active, présente seulement au moment de la construction du souvenir, lorsque les événements déclencheurs se produisent, ou lors de son rappel et de son utilisation ultérieure. Que se passe-t-il entre les deux ? Comment un souvenir se maintient-il pendant des années, alors que l'activité neuronale qui représente ce souvenir a «disparu» ?

On a découvert que les expériences sensorielles laissent des traces dans le cerveau en modifiant l'efficacité des synapses entre neurones et la structure des réseaux neuronaux. Selon leur degré d'activation pendant l'expérience sensorielle, certaines synapses sont renforcées, d'autres affaiblies ou de nouveaux contacts synaptiques apparaissent : la configuration de ces changements synaptiques représente le souvenir de l'expérience.

Comme le psychologue canadien Donald Hebb l'avait supposé dès 1949, des modifications cellulaires gravent, puis stabilisent les réseaux, supports

de la trace mnésique. Ces mécanismes assurent un maintien stable de la trace en mémoire et permettent la restauration de l'activité neuronale spécifique lors du rappel du souvenir. Ainsi, lorsqu'un animal est à nouveau confronté à un environnement connu, les mêmes cellules de lieu sont activées aux mêmes emplacements que lors des visites précédentes.

Depuis quelques années, les preuves que la formation de traces mnésiques s'accompagne de remaniements synaptiques se sont accumulées. Tout commence en 1973, lorsque Timothy Bliss, à Londres, et Terje Lømo, à Oslo, découvrent que certaines synapses de l'hippocampe ont une remarquable plasticité, connue sous le nom de potentialisation à long terme. Chez l'animal adulte, une brève stimulation électrique à haute fréquence d'une voie nerveuse qui aboutit dans l'hippocampe provoque une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique, de telle sorte que les neurones cibles réagissent davantage à toute activation ultérieure des mêmes synapses. La potentialisation à long terme est un exemple de la plasticité neuronale : la seule activation d'un circuit pendant quelques dizaines de millisecondes (par des stimulations qui imitent les décharges spontanées des neurones) modifie les synapses de ce circuit pendant plusieurs semaines, voire des mois ou plus. Ainsi, les neurones conservent une trace de leur activation antérieure : le circuit est modifié. Un tel mécanisme sert de filtre pour rejeter les messages trop faibles et favorise les associations entre messages d'origines différentes dans le cerveau, mais qui convergent vers les mêmes neurones et les activent de façon synchrone. Un lien préférentiel – ou chemin spécifique – se crée durablement entre les neurones activés et leurs cibles.

Avec Valérie Doyère, nous avons mis en évidence une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique dans les circuits de l'hippocampe lors d'ap-

prentissages associatifs. Quand on bloque cette plasticité synaptique, les neurones de l'hippocampe ne modifient plus leur activité pour coder l'information mise en mémoire. De telles modifications synaptiques ont aussi été observées dans d'autres structures du cerveau (le cortex ou les noyaux amygdaliens), selon le type d'information à mémoriser.

D'après des études que nous avons réalisées, des phénomènes de dépression à long terme, réciproques de la potentialisation à long terme, se produisent également. Tout se passe comme si la potentialisation de certaines synapses pendant l'apprentissage s'accompagne de l'affaiblissement d'autres synapses. Un tel système de modification des synapses augmente notablement les configurations possibles, donc les capacités de stockage des réseaux neuronaux.

En outre, l'amplitude des modifications synaptiques, pendant l'apprentissage, est liée à la force du souvenir. Avec le temps, si les modifications synaptiques disparaissent, on observe un oubli de l'information mémorisée. L'évolution de ces modifications, dans un réseau neuronal spécifique, reflète la force et l'accessibilité d'un souvenir.

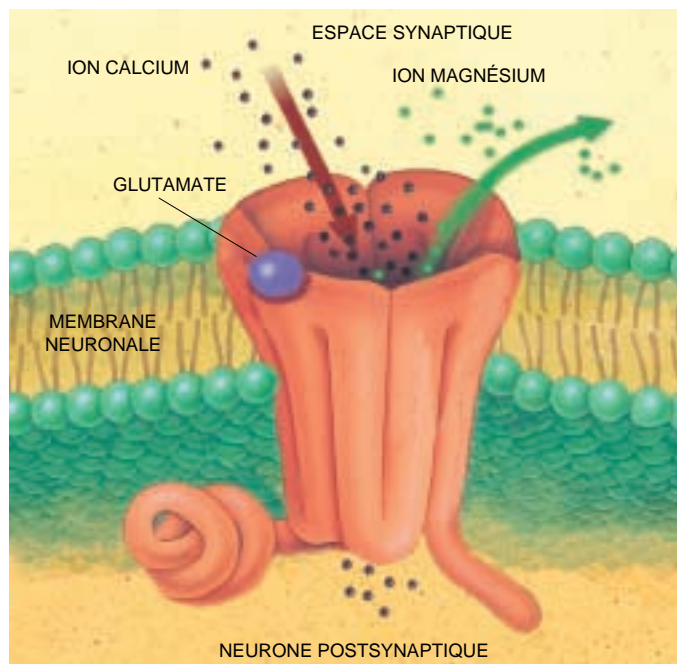
Mécanismes d'induction de la plasticité synaptique

On connaît, aujourd'hui, le mécanisme moléculaire qui déclenche ces modifications durables des synapses. La synapse a deux composantes : la terminaison du neurone présynaptique (le bouton terminal) et la membrane réceptrice du neurone cible postsynaptique. Quand un neurone est activé, le signal électrique transmis le long de l'axone atteint le bouton terminal, et une substance chimique contenue dans les vésicules synaptiques – un neurotransmetteur – est libéré dans l'espace synaptique. La plupart des synapses modifiables utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Une fois libéré dans la fente synaptique, le neurotransmetteur se fixe sur des récepteurs situés à la surface des épines dendritiques des neurones postsynaptiques ; le signal chimique est transformé en signal électrique, que transmet le neurone postsynaptique.

Plusieurs types de récepteurs du glutamate interviennent dans la transmission et la plasticité synaptique. Les récepteurs AMPA assurent la transmission synaptique rapide normale, permettant à l'influx nerveux de se propager de neurone en neurone.

Un autre type de récepteurs, le récepteur NMDA (voir la figure 4), commande spécifiquement la plasticité sur la majorité des voies qui fonctionnent avec le glutamate. Un bloquant spécifique des récepteurs NMDA ne modifie pas la transmission synaptique, mais empêche le déclenchement de la potentialisation à long terme. Dans les conditions normales, le récepteur NMDA est inactif ; il entre en jeu lorsque l'activité des neurones présynaptiques est élevée (libération importante de glutamate) et que les neurones postsynaptiques sont fortement dépolarisés (leur seuil critique d'activation est dépassé). Quand les récepteurs NMDA sont activés, le réseau neuronal est modifié.

Dans ce cas, le canal ionique associé au récep-



4. LE RÉCEPTEUR NMDA du glutamate (en orange) est associé à un canal ionique. Quand le glutamate (en violet) s'y fixe, le canal, initialement bloqué par les ions magnésium, s'ouvre : les ions magnésium sont rejetés dans l'espace intercellulaire, tandis que les ions calcium pénètrent dans le neurone postsynaptique. L'entrée massive des ions calcium déclenche des réactions moléculaires qui aboutissent au renforcement des connexions entre les neurones pré- et postsynaptiques.

teur s'ouvre, et les ions calcium entrent massivement dans le neurone postsynaptique. Les ions calcium déclenchent la plasticité synaptique. Leur entrée massive amorce une cascade de réactions moléculaires qui aboutit à une modification durable de la synapse.

Le rôle des ions calcium

Les récepteurs métabotropiques, qui forment une autre classe de récepteurs du glutamate, n'ont pas de canal ionique, mais sont couplés à des protéines, nommées protéines G ; ils semblent amplifier le phénomène en mobilisant les ions calcium des réserves intracellulaires.

Cette cascade de réactions déclenchées par l'élévation transitoire de la concentration en ions calcium commence par l'activation d'un ensemble de protéines, notamment des kinases, qui participent à la transduction des signaux dans les cellules. Ces kinases assurent la phosphorylation d'autres protéines, c'est-à-dire qu'elles y fixent un groupe phosphate. Plusieurs cascades de phosphorylation ont été identifiées. En utilisant des inhibiteurs de ces kinases ou des animaux génétiquement modifiés qui ne synthétisent pas ces protéines, on a montré que la plasticité synaptique est peu stable et décroît en quelques heures. Ainsi, les cascades de phosphorylation jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de la mise en place des modifications synaptiques durables. La phosphorylation des récepteurs AMPA et NMDA, qui augmente leur sensibilité, est une des étapes ultimes de ce mécanisme.

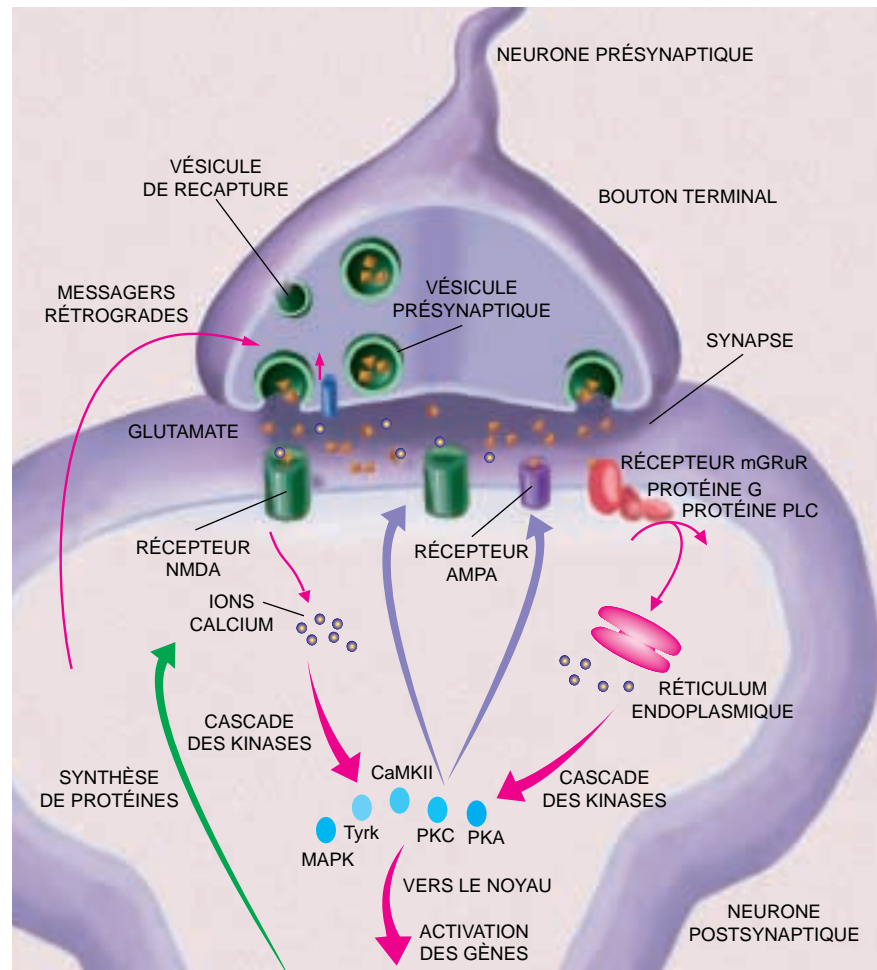
Enfin, le bouton terminal présynaptique subit aussi des modifications, la plasticité synaptique reposant en partie sur une augmentation durable de la capacité des synapses à libérer du glutamate : l'activation de certaines kinases semble moduler l'activité des complexes protéiques qui participent à la mobilisation, à l'amarrage et à la fusion des vésicules synaptiques, ce qui augmente la libération des neurotransmetteurs. Ces modifications présynaptiques seraient déclenchées par des messagers libérés par le neurone postsynaptique et qui agirait comme des signaux rétrogrades sur la libération du glutamate par le bouton présynaptique correspondant.

Or, ces mécanismes de plasticité cérébrale sont essentiels à la formation

des traces mnésiques. Avec le groupe de T. Bliss, nous avons montré que l'apprentissage d'une association entre deux stimulus s'accompagne d'une augmentation de la capacité des synapses du gyrus denté et de l'hippocampe à libérer du glutamate. De plus, les mécanismes mis en jeu reposent sur les mêmes messagers que lors de la potentialisation à long terme et ils sont bloqués par les antagonistes des récepteurs NMDA.

Depuis, des modifications similaires ont été observées dans l'hippocampe après un apprentissage spatial, et d'autres changements tels que l'activation des kinases ou l'augmentation

de la sensibilité des récepteurs du glutamate ont été identifiés au niveau postsynaptique. En outre, la modification expérimentale de ces mécanismes perturbe notablement la mémoire : Sabrina Davis et Richard Morris, de l'Université d'Édimbourg, ont montré que le blocage des récepteurs NMDA rend les animaux incapables d'apprendre une tâche de localisation spatiale. À mesure que les doses d'antagonistes augmentent, la plasticité synaptique diminue et les déficits mnésiques se renforcent. De même, des déficits mnésiques notables sont observés chez des souris mutantes dont des gènes codant des kinases ou des récepteurs indis-



5. LA CASCADE DES RÉACTIONS déclenchées lors de la mémorisation commence par la libération de glutamate dans la fente synaptique qui sépare le neurone présynaptique, qui a reçu le stimulus déclenchant (visuel, par exemple), du neurone postsynaptique. Le glutamate, en se fixant à son récepteur AMPA, assure la transmission rapide de l'influx nerveux. Quand le récepteur NMDA est activé, des ions calcium entrent dans le neurone postsynaptique. Les récepteurs métabotropiques augmentent l'afflux d'ions calcium en favorisant leur libération des réserves intracellulaires (le réticulum endoplasmique). Les ions calcium activent toute une série de protéines nommées kinases, lesquelles phosphorylent d'autres protéines (elles leur ajoutent un groupe phosphate) ; parmi elles, les récepteurs AMPA et NMDA, dont la sensibilité augmente. Les cascades de kinases déclenchent aussi, dans le noyau du neurone postsynaptique, l'expression de divers gènes codant des protéines essentielles à la modification de la synapse et à la construction de nouvelles synapses.

pensables au déclenchement et au maintien de la plasticité synaptique sont inactivés. Ainsi, les étapes clefs des mécanismes de plasticité synaptique sont activées dans le cerveau lors de la mémorisation.

Les mécanismes moléculaires de la mémoire

Si la mémorisation repose sur des modifications synaptiques, celles-ci doivent être stabilisées et consolidées, sinon la force synaptique décroît rapidement, et le souvenir s'estompe. Ces mécanismes de consolidation nécessitent la synthèse de protéines. Dans les années 1960, des expériences avaient montré que des inhibiteurs de la synthèse protéique, délivrés pendant l'apprentissage, ne perturbent pas l'acquisition ou la rétention à court terme, mais produisent des déficits sélectifs de la mémoire à long terme. On sait que la potentialisation à long terme déclenchée par une stimulation électrique repose, dans une première phase, sur l'activation de kinases, mais, en présence d'inhibiteurs de la synthèse protéique, cette potentialisation à long terme décroît rapidement et ne peut se stabiliser au-delà de quelques heures. Des modifications stables nécessitent donc l'activation de gènes et la synthèse de protéines.

Le déclenchement de la potentialisation à long terme, après l'activation du récepteur NMDA et de différentes voies de signalisation cellulaire, s'accompagne de l'expression de gènes précoces (c'est-à-dire activés très rapidement), tels *c-fos*, *zif268*, *CREB* ou des gènes de la famille *jun*. Il existe probablement plusieurs centaines de gènes précoces ; on les estime à plus de 500 dans le cerveau humain, plus de la moitié étant spécifiques du système nerveux central. Ils commandent la synthèse de facteurs de transcription nucléaire, d'enzymes cytoplasmiques, de composants structuraux ou de certains facteurs de croissance.

A. Silva et E. Kandel ont montré l'importance de la protéine CREB dans la plasticité neuronale et dans la mémoire à long terme. L'inactivation de cette protéine, chez des souris

mutantes, perturbe non pas le déclenchement de la potentialisation à long terme, mais son maintien. Lors des tâches d'association de stimulus, de reconnaissance olfactive des congénères ou de mémorisation de l'espace, les animaux mutants retiennent bien l'information pendant les quelques heures qui suivent l'apprentissage, mais ils présentent de graves déficits de la mémorisation à long terme.

Les facteurs de transcription agissent comme des «commutateurs moléculaires». Ils modulent l'expression d'autres gènes tardifs qui commandent la synthèse de protéines dites effectrices et qui assurent la stabilisation des changements synaptiques et la formation de nouveaux contacts entre neurones : protéines de structure pour la construction des nouvelles synapses, récepteurs membranaires, protéines du maintien de l'intégrité cellulaire, nouvelles kinases, etc.

Quel est l'aboutissement des cascades de régulations transcriptionnelles? Avec S. Davis, et les groupes de T. Bliss, de Jacques Mallet, à Paris, et de Stephen Hunt, à Cambridge, nous avons découvert que le déclenchement de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe s'accompagne de vagues successives d'expression de gènes spécifiques, vagues qui s'étalent sur plusieurs jours et se chevauchent partiellement.

Après l'activation rapide et transitoire de différents facteurs de transcription, l'expression de gènes qui codent des kinases, des protéines d'exocytose, qui participent à la libération du

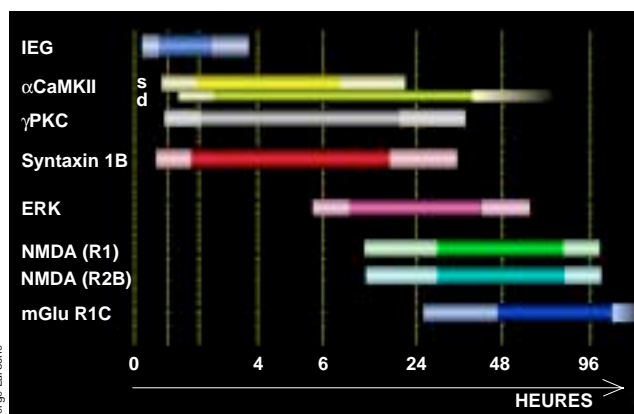
neuromédiateur, des facteurs de croissance neuronale et, après plusieurs jours, des récepteurs du glutamate augmente. Comment ces protéines trouvent-elles les bonnes adresses, c'est-à-dire les synapses activées, parmi les milliers qui jalonnent les arborisations dendritiques des neurones? Uwe Frey et Richard Morris ont récemment montré que l'activation initiale qui potentialise l'efficacité d'une synapse laisse une marque, une sorte d'étiquette qui permet aux vagues ultérieures de protéines de trouver leur chemin et de consolider spécifiquement les synapses étiquetées.

Les nouvelles protéines transportées vers les synapses nouvellement activées transformeraient le changement temporaire en un changement permanent, mais on ignore encore quelle est l'étape finale de remodelage des réseaux neuronaux qui assure une mémoire stable.

Les études morphologiques, en microscopie électronique, ont révélé la trace de profonds remaniements des réseaux neuronaux après induction de la plasticité synaptique : changements de forme et de taille des synapses, augmentation des surfaces d'apposition entre les éléments pré- et postsynaptiques, transformation de synapses silencieuses en synapses actives et croissance de nouvelles synapses. Le remaniement de la structure des réseaux neuronaux serait un mécanisme fondamental des processus de mémorisation.

Aujourd'hui, on comprend mieux les mécanismes moléculaires locaux de formation des traces mnésiques en un point donné des circuits cérébraux. Mais comment un réseau réparti sur plusieurs

relais synaptiques, voire entre plusieurs structures, peut-il s'établir? En étudiant la régulation génique dans la plasticité synaptique avec S. Davis et avec le groupe de J. Mallet, nous avons identifié un commutateur moléculaire qui pourrait jouer un rôle essentiel dans la propagation de la plasticité au sein des réseaux interconnectés. Il s'agit notamment de la syntaxine, une protéine qui intervient dans l'amarrage et dans la fusion des vésicules synaptiques à la membrane neuronale et dans la libération du neuromédiateur, au cours de l'étape finale de l'exocytose.

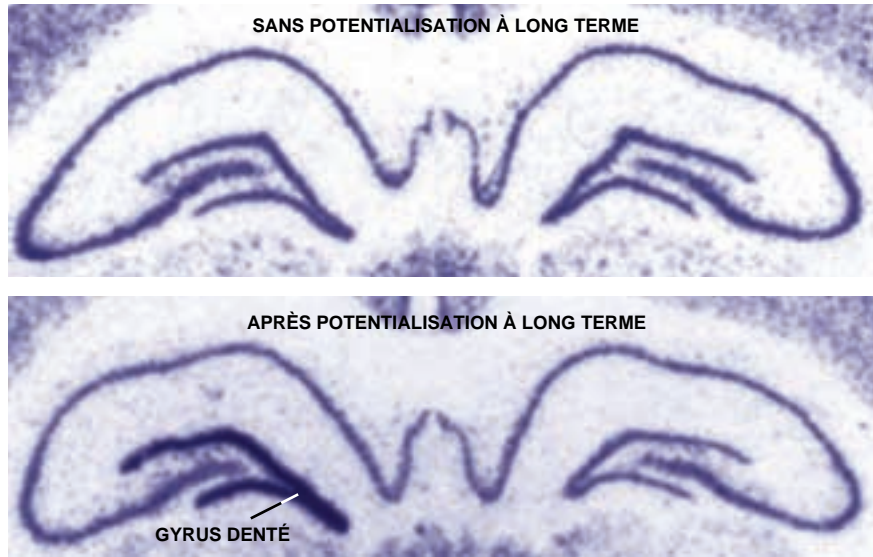


6. PLUSIEURS GÈNES sont activés après induction de la potentialisation à long terme dans le gyrus denté de l'hippocampe. Il s'agit de gènes immédiats (IEG), codant par exemple des facteurs de transcription, des gènes codant des kinases (CaMKII, PKC, ERK), les sous-unités R1 et R2B des récepteurs NMDA et une sous-unité (mGluR1C) des récepteurs métabotropiques du glutamate.

Quand on déclenche la potentialisation à long terme dans le gyrus denté, l'expression du gène de la syntaxine augmente pendant plusieurs heures dans les neurones postsynaptiques (voir la figure 7). Ensuite, la protéine est synthétisée et transportée vers les boutons terminaux des axones de ces neurones dans une autre région de l'hippocampe, l'aire CA₃. Là, elle déclenche une augmentation de la libération de glutamate, un indice du déclenchement d'une plasticité transsynaptique. Ainsi, les mécanismes de plasticité, à l'entrée des circuits de l'hippocampe, produisent, grâce à un mécanisme moléculaire de régulation génique, des modifications plus loin dans le réseau, changements qui se propagent de relais en relais.

Récemment, nous avons montré que l'apprentissage lui-même entraîne une régulation de l'expression du gène codant la syntaxine. Dans une tâche de mémoire spatiale, l'expression de ce gène augmente dans les différents relais des circuits de l'hippocampe, au moment où les animaux commencent à maîtriser la tâche ; les performances mnésiques augmentent avec l'amplitude de cette régulation génique. Dans d'autres tâches qui nécessitent une mémoire de référence spatiale, ce marqueur de la plasticité transsynaptique est exprimé dans des circuits plus larges comportant l'hippocampe et des aires corticales préfrontales. Ce mécanisme moléculaire pourrait participer à la construction d'un réseau neuronal interconnecté codant la trace mnésique.

On a longtemps pensé que les mécanismes fondamentaux des fonctions mentales supérieures, la mémoire par exemple, échapperaient à toute analyse biologique. Aujourd'hui, on commence à mieux comprendre comment les différentes formes de mémoire s'organisent et quels sont les circuits et les structures du cerveau qui y participent. L'analyse des mécanismes de la communication intra- et intercellulaire et de la plasticité neuronale qui interviennent dans la formation et dans la conservation des traces mnésiques a notablement progressé. Cette extraordinaire plasticité des cellules nerveuses qui assure le remodelage des circuits cérébraux est une composante essentielle de la formation et du stoc-



7. DES COUPES DE CERVEAU DE RAT révèlent qu'après déclenchement de la potentialisation à long terme l'expression du gène de la syntaxine a été stimulée de façon spécifique dans le gyrus denté, une structure de l'hippocampe qui participe à la mémorisation. En haut, le rat témoin : l'expression du gène de la syntaxine est identique du côté gauche et du côté droit du gyrus denté. En bas, l'expression est supérieure du côté où la potentialisation a été déclenchée. L'expression de la syntaxine est augmentée dans l'ensemble des réseaux de l'hippocampe, lors de la mémorisation.

kage des souvenirs. On découvre des mécanismes de régulation fine de la machinerie génétique et les protéines spécifiques couplées aux récepteurs de surface des neurones qui interviennent dans des cascades susceptibles de modifier la physiologie des réseaux neuronaux. En fonction de leur place dans une cascade et de leur degré d'activation, ces protéines peuvent interrompre ou stimuler la propagation d'un signal et déclencher un remodelage coordonné des synapses et des circuits neuronaux.

De temps en temps, nous avons la mémoire qui flanche. Au cours du vieillissement, la plasticité des synapses diminue, les changements sont plus éphémères. Dans les stades précoces

de la maladie d'Alzheimer, les circuits de l'hippocampe nécessaires à la mémorisation dégénèrent et certaines mutations, identifiées dans des formes familiales de la maladie, aboutissent, quand on les reproduit chez l'animal, à des perturbations de la plasticité des synapses. Quand on connaîtra mieux ces mécanismes, les circuits cérébraux où ils s'expriment et les rôles spécifiques de ces circuits dans les différentes formes de mémoire, on disposera de clés pour percer les causes des dysfonctionnements du cerveau. On pourra alors mettre au point des outils performants d'investigation et de traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement et aux maladies neurodégénératives.

Serge LAROCHE dirige le Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire, unité CNRS URA 1491, à l'Université Paris Sud, à Orsay.

T. BLISS et G. COLLINGRIDGE, *A Synaptic Model of Memory : Long-term Potentiation in the Hippocampus*, in *Nature*, vol. 361, pp. 31-39, 1993.

S. LAROCHE et B. DEWEER, *La mémoire chez l'homme et chez l'animal*, in *Traité de psychologie expérimentale*, sous la direction de M. Richelle, J. Requin et M. Robert, pp. 473-521, Presses universitaires de France, 1994.

S. LAROCHE et al., *Neural Mechanisms of Associative Memory*, in *Brain and Memory*, sous la direction de J. McGaugh, N. Weinberger et G. Lynch, pp. 277-302, Oxford University Press, 1995.

S. DAVIS et al., *Brain Structure and Task-specific Increase in Expression of the Gene Encoding Syntaxin 1B during Learning in the Rat*, in *European Journal of Neuroscience*, vol. 8, pp. 2068-2074, 1996.

S. DAVIS et S. LAROCHE, *A Molecular Biological Approach to Synaptic Plasticity and Learning*, in *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, vol. 321, pp. 97-107, 1998.