

Les neurones du souvenir

Comment le cerveau organise la mémoire

De quelle façon les éléments de notre mémoire sont-ils stockés dans notre cerveau ? Depuis près d'un siècle, les neuroscientifiques tentent d'identifier les réseaux de neurones nécessaires et suffisants pour porter un souvenir.

Ces dernières années, grâce à de nouveaux outils, ce support neuronal a commencé à se dessiner. Notamment, on comprend comment un souvenir s'inscrit dans un groupe de neurones plutôt qu'un autre, par exemple lorsque le cerveau l'associe, dans notre mémoire, au souvenir d'un événement survenu peu avant ou, au contraire, le différencie d'un souvenir similaire, mais distinct. Les neurones du souvenir sont plus que jamais à la portée... de nos neurones.

L'ESSENTIEL

> La base de la mémoire est la capacité à associer plusieurs souvenirs à la suite les uns des autres, ce qui tisse un récit continu du passé.

> Des chercheurs ont observé que ce lien s'opère par le partage de neurones communs

à plusieurs souvenirs rapprochés dans le temps.

> En manipulant les « neurones partagés » au moyen de molécules ou de lasers, des neuroscientifiques ont réussi à faire ou défaire des associations de souvenirs.

L'AUTEUR



ALCINO J. SILVA
directeur du Centre intégratif de l'apprentissage et de la mémoire à l'université de Californie à Los Angeles

Comment un souvenir en appelle un autre

OBSERVER DES SOUVENIRS SE FORMER DANS LE CERVEAU, ET MÊME VOIR DEUX SOUVENIRS SE LIER ENTRE EUX : C'EST AUJOURD'HUI POSSIBLE GRÂCE À DE NOUVEAUX TYPES DE MICROSCOPES.

Nos souvenirs dépendent de notre capacité à nous remémorer des détails sur le monde – le visage d'un enfant, un canard, un lac. Mais pour les transformer en expériences réelles, le cerveau doit les fusionner en un tout – le regard d'un enfant qui voit s'envoler un groupe de canards au milieu des roseaux sur le bord d'un lac.

Pour acquérir une vision d'ensemble de la mémoire, il faut aussi prendre en compte d'autres facteurs. Car notre survie en tant qu'espèce au fil des millénaires a dépendu de notre capacité à nous rappeler non seulement les bonnes informations – par exemple, un lion ou un serpent – mais aussi le contexte où ces informations se sont produites. A-t-on rencontré l'animal au cours d'une confrontation inopinée, sur une étendue isolée de savane africaine, ou lors d'une visite décontractée au zoo ?

La vie quotidienne nous confronte à d'autres dangers, mais là encore il s'agit d'être à même de relier les souvenirs les uns avec les

autres. Par exemple, pour savoir si un investissement financier est intéressant, il faut prendre en compte l'honnêteté et la fiabilité de la personne qui nous l'a conseillé. Ne pas être capable d'établir la connexion entre l'investissement et la source de la recommandation peut avoir des conséquences désastreuses.

Le champ des neurosciences est en train de prendre à bras-le-corps cette question fondamentale : comment notre cerveau relie-t-il nos souvenirs les uns aux autres dans le temps et l'espace ? Jusqu'à présent, l'immense majorité des recherches sur la mémoire se sont concentrées sur la manière dont nous acquérons, stockons, ravivons et altérons nos souvenirs individuels. Mais la plupart de ces souvenirs ne sont pas des entités uniques et isolées. Nous savons que le rappel d'un souvenir en ravive un autre, suscitant des séquences qui nous aident à mieux prédire et comprendre le monde qui nous entoure.

Les mécanismes fondamentaux que le cerveau utilise pour créer ces associations de souvenirs commencent à être mieux compris après vingt ans de recherches menées dans >

> plusieurs laboratoires, dont celui que je dirige. Comprendre les processus physiques mis en jeu dans l'intrication de ces souvenirs aura des conséquences qui, outre la connaissance de nos ressorts intimes, nous aideront peut-être à éviter les troubles de la mémoire mettant à mal notre capacité à former des souvenirs et à les lier les uns aux autres...

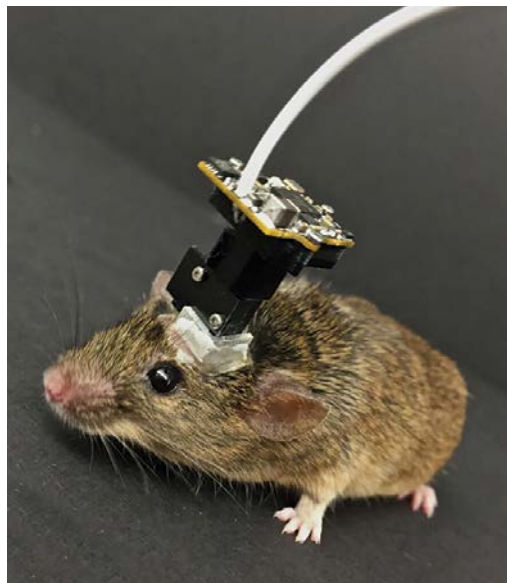
LA PROTÉINE CREB, ARCHITECTE DE LA MÉMOIRE

Lorsque nous avons commencé à étudier l'association des souvenirs, au début des années 1990, nous manquions encore des outils et connaissances nécessaires. Un élément déclencheur a été notre découverte de l'«allocation neuronale» : nous nous sommes aperçus que le cerveau utilise des règles spécifiques pour attribuer des fragments d'une information apprise à des groupes séparés de neurones dans des régions cérébrales impliquées dans la formation de la mémoire.

C'est le hasard qui nous a mis sur la piste de l'allocation neuronale. Tout a commencé lors d'une conversation que j'ai eue avec Michael Davis, un ami et collègue qui travaille aujourd'hui à l'université Emory, au cours d'une visite à l'université Yale en 1998. Michael Davis me faisait part de travaux où son équipe manipulait chez des rats un gène nommé *CREB* pour amplifier leur mémoire émotionnelle – par exemple l'association, dans leur mémoire, d'un bip sonore et d'un choc électrique.

Par le passé, mon laboratoire (aujourd'hui à l'université de Californie à Los Angeles, abrégée en UCLA) avait découvert, en collaboration avec d'autres chercheurs, que le gène *CREB* est nécessaire à la formation de la mémoire à long terme. Il remplit cette fonction en codant une protéine qui régule l'expression d'autres gènes nécessaires à la mémoire. Au cours d'un processus d'apprentissage, certaines synapses (les structures cellulaires que les neurones utilisent pour communiquer les uns avec les autres) sont formées, ou renforcées, de façon à faciliter les échanges entre neurones. La protéine CREB agit comme un architecte moléculaire dans ce processus. Sans son aide, la plupart des choses que nous vivons seraient oubliées.

Ce qui m'a surpris dans le récit de Michael Davis, c'est que son équipe avait réussi à améliorer la mémoire en n'augmentant la production de CREB que dans un petit sous-groupe de neurones de l'amygdale, une région cérébrale essentielle pour la mémoire des émotions. Une question me tarauda ensuite pendant des mois : comment la mémoire s'était-elle retrouvée dans une poignée de neurones où elle pouvait tirer avantage de quantités plus élevées de CREB ? Se pouvait-il que la protéine CREB non seulement orchestre la formation de souvenirs, mais aussi aide à assurer que les



Le miniscope est une innovation technique qui a permis à l'auteur et ses collègues de visualiser les souvenirs en formation dans un cerveau de souris. Grâce à lui, on observe directement les neurones qui s'activent dans le cerveau de l'animal, sans limiter les mouvements de ce dernier.

neurones qui la produisent aient plus de chances que les autres de participer à la formation de souvenirs ?

En science, il est tout aussi important de trouver les bonnes questions que d'y répondre. Lors de cette conversation, j'ai compris à quel point les neuroscientifiques connaissaient peu les règles qui assignent un souvenir donné à un groupe de neurones dans les différentes régions cérébrales qui gèrent notre mémoire. Nous avons donc décidé d'explorer cette question, et nous nous sommes concentrés sur les fonctions de la protéine CREB dans deux régions cérébrales clés pour la mémoire : l'amygdale, déjà citée, mais aussi l'hippocampe, crucial dans la mémoire des lieux.

QUELS NEURONES CRÉENT UN SOUVENIR ?

Notre première percée importante s'est produite lorsque nous avons recruté Sheena Josselyn, qui avait étudié CREB dans le laboratoire de Michael Davis. Dans une série d'expériences sur l'animal d'abord réalisées dans mon laboratoire et plus tard avec des collègues dans son propre laboratoire de l'université de Toronto, Sheena Josselyn s'est servie d'un virus pour introduire des exemplaires supplémentaires du gène *CREB* dans certains neurones de l'amygdale de souris. Elle a montré que ces neurones avaient dès lors près de quatre fois plus de chances de stocker des souvenirs effrayants que les cellules voisines.

En 2007, au terme d'une décennie d'efforts, mon équipe et celle de Sheena Josselyn ont accumulé les preuves que les souvenirs émotionnels ne sont pas attribués à des neurones au hasard dans l'amygdale. Les cellules qui prennent en charge les souvenirs sont celles qui produisent le plus de protéine CREB. Nous

avons ensuite montré que cette protéine a une fonction analogue dans d'autres régions du cerveau, dont l'hippocampe et le cortex, la partie la plus externe du cerveau.

Pour confirmer le rôle de la protéine CREB dans l'allocation des souvenirs aux différents neurones, nous nous sommes orientés vers des méthodes récentes qui ont bouleversé l'étude de la mémoire au cours des dernières années. Ces techniques de laboratoire permettent d'activer ou de désactiver des neurones, avec pour effet de raviver un souvenir ou de le maintenir silencieux. C'est grâce à ces outils que Yu Zhou, dans mon laboratoire, a modifié un petit groupe de neurones de l'amygdale de souris de telle sorte qu'ils produisent de plus grandes quantités de CREB ainsi qu'une autre protéine mise au point par le laboratoire d'Edward Callaway à l'institut Salk d'études biologiques, à La Jolla, en Californie. Grâce à cette protéine, nous réduisons au silence les neurones produisant CREB au moment où nous le souhaitons. Lorsque nous éteignons les neurones riches en protéine CREB et laissons actifs ceux qui en produisaient des quantités plus faibles, la mémoire des émotions était supprimée chez ces animaux. Cela montrait que les neurones

plus facilement activables. Était-ce la raison pour laquelle les neurones produisant beaucoup de CREB étaient sélectionnés pour stocker les souvenirs? Pour répondre à cette question, Yu Zhou a modifié des neurones de l'amygdale de façon à leur faire produire davantage de protéine CREB. Et à l'aide d'électrodes microscopiques, elle a constaté qu'ils étaient dès lors plus faciles à «allumer» que les neurones non modifiés. Leur excitabilité accrue (une plus grande disposition à recevoir et à transmettre les influx électriques qui véhiculent l'information d'un neurone à l'autre) suggérait que ces cellules étaient mieux préparées pour activer les processus nécessaires à la construction d'un souvenir.

Restait à tester cette idée. Yu Zhou a examiné en détail les connexions synaptiques des neurones produisant beaucoup de CREB. De très nombreuses observations ont depuis longtemps conduit à la notion que la force des connexions synaptiques est un aspect déterminant de la formation des souvenirs. Après avoir entraîné les souris à réaliser une tâche qui créait chez elles des souvenirs émotionnels, Yu Zhou a testé la force des connexions synaptiques de neurones de l'amygdale exprimant de fortes quantités de CREB. Pour cela, elle a stimulé les synapses de ces neurones à l'aide d'un faible courant électrique et a enregistré leurs réponses au moyen de fines électrodes. Comme elle s'y attendait, les synapses des neurones de l'amygdale produisant plus de CREB étaient plus puissantes que les autres, ce qui était en accord avec l'idée que ces neurones participaient au stockage des souvenirs.

ANCRED UN SOUVENIR DANS UN GROUPE DE NEURONES

Dans une recherche encore plus récente, l'équipe de Sheena Josselyn a montré que le souvenir d'une expérience effrayante pouvait être stocké dans un ensemble prédéterminé de neurones de l'amygdale. Pour «flécher» ces neurones, les chercheurs leur avaient ajouté un type particulier de canal ionique qui augmente leur excitabilité (les canaux ioniques sont des pores ancrés dans la membrane des cellules). Le laboratoire d'Albert Lee, sur le campus de recherche Janelia de l'institut médical Howard-Hughes, à Ashburn, en Virginie, a obtenu un résultat similaire par une autre méthode: les chercheurs ont augmenté artificiellement l'excitabilité de neurones de l'hippocampe chez un rat lorsqu'il se trouvait en un endroit donné. Ils ont alors observé que ces neurones avaient tendance à se réactiver spontanément lorsque l'animal retournait au même endroit. Ce genre d'observation corrobore les nôtres: l'excitabilité joue un rôle essentiel dans la désignation des neurones mis en jeu pour stocker un souvenir donné. ➤

Les neurones surexprimant le gène *CREB* ont quatre fois plus de chances de stocker des souvenirs que les cellules voisines

produisant de grosses quantités de CREB étaient de toute évidence impliqués dans le stockage des souvenirs.

Nous savions donc que les fortes concentrations de CREB pouvaient déterminer quelles cellules stockaient un souvenir en particulier, mais nous ne savions pas comment cela se produisait. Or Robert Malenka, de l'université Stanford, et ses collègues avaient par ailleurs découvert que le fait d'augmenter la quantité de CREB dans certains neurones les rendait

> Finalement, notre équipe et celle de Sheena Josselyn ont tiré parti d'une technique révolutionnaire appelée optogénétique, qui utilise des stimulations lumineuses pour activer ou éteindre les neurones. Grâce à cette approche, nous avons activé sélectivement des neurones plus riches en protéine CREB. Thomas Rogerson et Balaji Jayaprakash, à l'époque tous deux membres de mon laboratoire, ont tout d'abord modifié génétiquement des neurones de l'amygdale afin de leur faire produire davantage de protéine CREB, mais aussi la protéine channelrhodopsine-2, un canal ionique spécifiquement activé par la lumière bleue. Nous avons alors montré qu'il était possible de provoquer artificiellement le rappel d'un souvenir de peur chez des souris en utilisant la lumière bleue pour activer les neurones de l'amygdale plus riches en CREB, mais pas ceux qui en renfermaient moins. Ce qui était une autre façon de confirmer que la mémoire était stockée dans ces neurones à forte concentration de CREB.

LE COUPLAGE DES SOUVENIRS

En 2009, on m'a demandé d'écrire un article sur nos recherches sur la mémoire et j'ai profité de cette occasion pour présenter nos idées sur la façon dont les souvenirs sont associés dans le temps. La capacité de CREB à désigner quels neurones entrent dans la composition d'un souvenir – ce que nous appelons l'allocation neuronale – m'a conduit à l'hypothèse que ce processus pouvait être la clé de notre capacité à lier les souvenirs les uns aux autres. C'est ce que nous avons alors nommé, dans mon laboratoire, l'hypothèse de l'allocation de lien : les neurones qui surexpriment le gène CREB étant plus facilement activés et donc plus plastiques, ils sont plus aptes à stocker un autre souvenir. Et lorsque deux souvenirs ont un grand nombre de neurones en commun, ils sont liés.

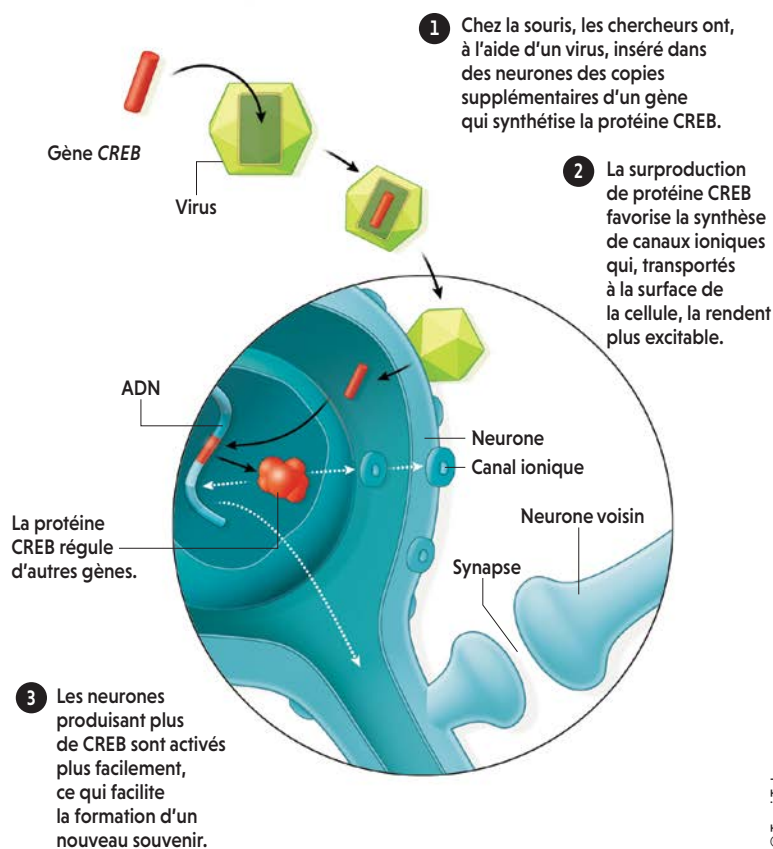
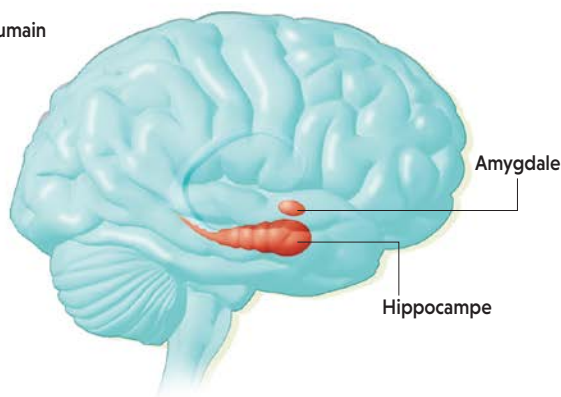
En conséquence, l'activation de ces neurones au cours de la remémoration d'un de ces deux souvenirs déclenche le rappel du second. Cette vision des choses débouchait sur une prédiction forte : deux souvenirs formés à peu de temps d'intervalle – la même journée, par exemple – ont plus de chances d'être liés que s'ils sont séparés par de plus longues périodes. Pour des intervalles supérieurs à une journée, le second souvenir ne bénéficie plus de l'excitabilité produite par le premier et se trouve donc stocké dans un autre sous-ensemble de neurones. La limite de temps imposée à l'association de souvenirs est *a priori* sensée, car les événements qui se produisent à l'échelle d'une journée ont bien plus de chances d'être connectés les uns avec les autres que ceux distants, mettons, d'une semaine.

En écrivant cet article et en mettant au clair mes idées, j'ai mieux cerné le défi que

SUR LA TRACE D'UN SOUVENIR

Plusieurs régions clés de notre cerveau interviennent dans la formation de nos souvenirs. Parmi elles, l'amygdale est essentielle pour les souvenirs à connotation émotionnelle, et l'hippocampe est impliqué dans la formation de ceux liés à nos expériences personnelles. L'équipe de l'auteur a montré que les neurones où l'on augmente artificiellement la production d'une protéine nommée CREB ont plus de chances de participer à l'encodage d'un souvenir.

Cerveau humain



constituerait leur mise à l'épreuve. Si l'hypothèse de l'allocation de lien était venue assez naturellement, il n'en était pas de même de sa validation. Ce test devait attendre le moment propice.

La situation a changé quand Denise Cai et Justin Shobe, tous deux alors au laboratoire, se sont joints au projet. Denise Cai proposa une expérience astucieuse: Justin Shobe et elle ont commencé à placer des souris dans deux cages au cours de la même journée, à cinq heures d'intervalle, dans l'espoir que les souvenirs des deux cages se trouveraient connectés l'un à l'autre. Plus tard, ils leur administrèrent un léger choc électrique alors qu'elles étaient dans la seconde cage. Comme prévu, quand, ensuite, les souris ont à nouveau été placées dans la cage où elles avaient reçu le choc électrique, elles se sont immobilisées, probablement parce qu'elles se rappelaient avoir reçu un tel choc en ce lieu. L'immobilisation est une réaction naturelle chez les souris apeurées, parce que la plupart des prédateurs les détectent alors moins facilement.

Le résultat clé est apparu lorsque Denise Cai et Justin Shobe ont placé les souris dans la première cage, où elles n'avaient jamais reçu de choc électrique. Nous pensions que si les souvenirs des deux cages étaient liés, les souris placées dans la première se rappelleraient du choc électrique reçu dans la seconde et, par anticipation, s'immobiliseraient – et c'est exactement ce qui s'est produit.

Nous avons aussi prédit que les deux souvenirs auraient moins de chances d'être liés s'ils étaient séparés de sept jours. Et effectivement, les souris replacées dans la première cage ne semblaient pas se souvenir de la deuxième lorsque l'intervalle de temps entre les deux premières expositions dépassait une semaine. En général, au-delà d'une journée d'intervalle, les souvenirs ne s'associaient pas.

UN MICROSCOPE PORTABLE POUR SOURIS

Aussi excitantes que fussent ces découvertes comportementales, elles ne suffisaient pas à confirmer une prédiction essentielle découlant de notre hypothèse: l'idée que les souvenirs individuels formés à peu de temps d'intervalle soient stockés dans une même zone du cerveau, au sein de populations neuronales se recouvrant partiellement. Ce recouvrement physique devait lier les souvenirs, de sorte que le rappel de l'un entraîne celui de l'autre.

Pour tester l'hypothèse d'allocation de lien, il fallait idéalement être en mesure de voir les souvenirs dans le cerveau au moment où ils se forment. Des techniques d'imagerie des neurones *in vivo* existaient déjà, mais elles nécessitaient de maintenir la tête de l'animal immobile, fixée à de gros microscopes, un

montage incompatible avec les expériences de comportement que nous devions mener.

Par chance, la bonne technique est apparue juste au moment où nous en avions le plus besoin. Lors d'un séminaire à l'UCLA auquel j'assistais, Mark Schnitzer, de l'université Stanford, décrit un tout petit microscope que son laboratoire venait d'inventer, capable de visualiser l'activité de neurones dans le cerveau de souris libres de se déplacer. Ce microscope de 2 à 3 grammes était porté par l'animal comme un chapeau. Cet instrument s'est révélé idéal pour pister les neurones activés par un souvenir donné. Il nous a permis de savoir si ces mêmes neurones deviennent actifs quelques heures après, lorsqu'un autre souvenir est créé – c'est-à-dire qu'il a permis de tester notre prédiction.

Nous étions si excités par cette invention, que nous avons décidé d'en créer notre propre version. Nous nous sommes associés avec les laboratoires de Peyman Golshani et Baljit Khakh, tous deux établis à UCLA, et avons embauché un chercheur postdoctoral du nom de Daniel Aharoni, qui s'attela à la mise au point de ce que nous appellerions plus tard les miniscopes de l'UCLA. Équipé d'une lentille insérée à proximité immédiate des cellules nerveuses, l'appareil est fixé au crâne de la souris et reste stable tout au long des tests qu'elle subit.

Deux souvenirs formés à peu de temps d'intervalle ont plus de chances d'être liés

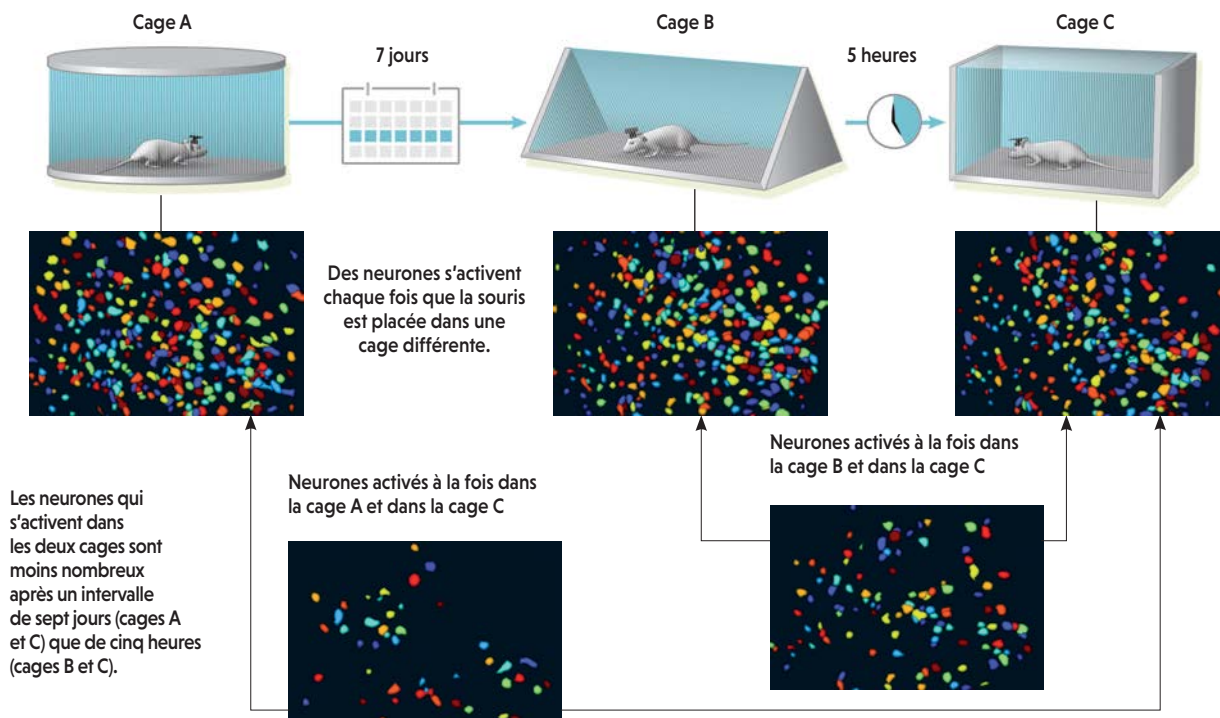
Pour visualiser uniquement les neurones activés par un souvenir, nous avons utilisé une autre technique dite d'indicateur de calcium codé génétiquement. Il s'agit d'injecter à l'animal une molécule qui devient fluorescente en présence de calcium: or un neurone qui s'active absorbe le calcium présent dans le milieu extracellulaire... Et devient donc visible au microscope.

Nous avons décidé de nous concentrer sur la région CA1 de l'hippocampe en raison de son rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des lieux – par exemple, les cages que ➤

COMMENT NOTRE CERVEAU RELIE LES SOUVENIRS

L'instant « proustien » – quand un souvenir en appelle un autre – a désormais une base cérébrale ! Des expériences ont révélé qu'une souris placée dans deux cages B et C associe les souvenirs de ces deux cages si elle les a explorées à moins de cinq heures d'intervalle. Elle n'associe pas, en revanche, les souvenirs de cages A et C où elle a été placée à une semaine d'intervalle.

L'association mnésique des cages B et C se produit parce que les souvenirs de ces deux endroits se sont enregistrés dans des ensembles de neurones qui se recouvrent, contrairement aux souvenirs des cages A et C. Dès lors, quand la souris est replacée dans la cage B, le rappel de son souvenir réactive nombre de neurones communs aux souvenirs des deux cages, ce qui ravive le souvenir de la cage C.



➤ nous avons utilisées dans nos expériences de comportement. Les souris coiffées de leurs miniscopes ont été placées dans les deux cages: nous voulions savoir si l'intervalle de temps entre les placements dans les deux cages déterminait quels neurones étaient activés dans les deux cas.

Les résultats ont dépassé nos espérances. Lorsque les souris reliaient les souvenirs des deux cages, de nombreux neurones de l'aire CA1 qui étaient actifs quand les animaux se trouvaient dans la première cage étaient aussi activés quand ils exploraient la seconde. Si l'intervalle entre les deux visites était de cinq heures, les souris formaient deux souvenirs dans un ensemble similaire de neurones. Si on laissait s'écouler une semaine entre les visites des deux cages, les souvenirs activaient deux ensembles de neurones disjoints.

Cette découverte confirmait une prémisse essentielle de l'hypothèse d'allocation de lien:

les souvenirs s'associent quand ils sont stockés dans des ensembles de neurones qui se recouvrent au moins en partie. De sorte que si vous réactivez un premier ensemble de neurones codant un premier souvenir, celui-ci stimule l'autre ensemble et facilite le rappel du second souvenir.

LES SOUVENIRS SUIVIS À LA TRACE

Pour valider plus solidement encore les résultats obtenus avec les miniscopes, Denise Cai s'est tournée vers une autre méthode mise au point par Mark Mayford, aujourd'hui à l'université de Californie à San Diego. Cette technique, nommée système TetTag (pour *tetracycline tag*), permet de marquer les neurones activés dans le cerveau d'une souris quand elle forme le souvenir d'une cage où elle est placée, à l'aide d'une sonde fluorescente qui reste ensuite active pendant des semaines.

Grâce à des études *post mortem* sur les animaux, on compare alors les neurones activés récemment – repérables grâce à l'activité des gènes exprimés immédiatement après la formation du souvenir – avec ceux signalés par le marqueur à longue durée. Cette étape identifie non seulement les neurones activés par un événement – auquel cas un neurone ne présente qu'un seul marqueur fluorescent –, mais aussi ceux qui sont sollicités par deux événements distincts: dans ce cas, deux marqueurs différents sont visibles au microscope.

UNE COMPÉTITION ENTRE NEURONES

En utilisant le même montage expérimental que précédemment, Denise Cai et son équipe ont montré que pendant un court intervalle de cinq heures, le recouvrement entre les neurones qui codent chacun des deux souvenirs – les neurones avec deux marqueurs – était nettement plus important que si les deux souvenirs avaient mis en œuvre des assemblées aléatoires de neurones. En revanche, si les deux événements mémorisés étaient séparés d'une semaine, le recouvrement ne dépassait pas la répartition aléatoire.

D'autres expériences réalisées par l'équipe de Sheena Josselyn à Toronto ont apporté des preuves supplémentaires de la validité de notre hypothèse d'allocation de lien. Non seulement elle a réalisé une nouvelle version de notre expérience de marquage neuronal, mais elle a aussi apporté de nouveaux indices comportementaux. Cette fois, les souris étaient non pas placées dans des contextes différents, comme

dans nos travaux, mais entraînées à distinguer deux sons différents, chacun associé à un choc électrique, les deux événements se produisant à des intervalles de temps différents. Lorsque six heures ou moins séparaient les deux événements, les souris s'immobilisaient ensuite plus longtemps à l'écoute du second son (sans électrochoc), signe que le souvenir associé à ce son était renforcé. Au-delà de six heures, ce n'était plus le cas. Les chercheurs de Toronto ont par ailleurs montré que lors du premier stimulus, dans l'amygdale latérale (une région importante dans le conditionnement de la peur), la proportion de neurones où la protéine CREB était activée augmentait pendant les six premières heures, puis redevenait normale dans les heures suivantes. En jouant sur l'excitabilité de ces neurones par optogénétique, les chercheurs ont alors montré qu'un phénomène de compétition détermine à quels neurones sont assignés deux souvenirs. Ils en proposent le scénario suivant: le premier événement augmente l'excitabilité d'un groupe de neurones – le lieu de son souvenir – en y augmentant l'activité de CREB. Si le deuxième événement a lieu dans les six heures suivantes, l'activité accrue de CREB favorise l'ancrage du second souvenir dans un groupe de neurones qui recouvre partiellement le premier, ce qui renforce le second souvenir. Au-delà de six heures, en revanche, tous les neurones ont *a priori* la même chance d'accueillir le deuxième souvenir, et il n'y a pas de recouvrement.

DEUX SOUVENIRS LIÉS SÉPARÉS AU LASER

Récemment, Kaoru Inokuchi et ses collègues de l'université de Toyama, au Japon, ont poussé cette analyse un cran plus loin. Ils ont utilisé la technique d'optogénétique pour inactiver, par de la lumière laser, le groupe de neurones partageant deux souvenirs émotionnels différents sans altérer l'activité des autres neurones, dont ceux propres et uniques à chacun des deux souvenirs. Les chercheurs ont montré qu'en inactivant les cellules partagées, ils abolissaient le lien entre les deux souvenirs, sans perturber le rappel de chaque souvenir individuel. Cette expérience élégante a fourni la preuve directe que les neurones partagés par deux souvenirs constituent le liant de notre mémoire.

Nous avons ensuite décidé d'étudier les liens entre souvenirs chez des souris plus âgées. Comparées aux jeunes, celles-ci produisent moins de protéine CREB dans leur cerveau, y compris dans les neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe. Il en résulte une moindre excitabilité, ce qui nous a amenés à prédire que les souris âgées devraient rencontrer des difficultés à lier différents souvenirs. C'est pourquoi Denise Cai et ses collègues ont entrepris de répéter sur des animaux âgés une grande ➤


**Chez les souris âgées,
les souvenirs sont moins
liés car les réseaux
de neurones qui les
stockent se recouvrent
moins. Mais on peut
restaurer ce lien**



> partie des expériences que nous avons mises au point sur des souris jeunes. Les résultats nous ont surpris. Les chercheurs savent que les hypothèses ne sont que des outils, et nous ne nous attendions pas à ce que les nôtres soient forcément exactes. Mais cette fois, nos intuitions se sont révélées justes.

Je me rappelle encore le moment où Denise Cai a fait irruption dans mon bureau, tout essoufflée, pour me dire que nos souris âgées, bien que se rappelant chaque cage, avaient des difficultés à associer leurs souvenirs de l'une et de l'autre, et ce même lorsqu'elles les avaient visitées à cinq heures d'intervalle, une période amplement suffisante pour la formation d'un lien mnésique chez des souris jeunes. Et les images obtenues par miniscope montraient un très faible recouvrement des ensembles de neurones associés aux deux souvenirs...

Imaginez notre excitation ! Mais nous sommes restés prudents. Nous avons donc repris nos manipulations encore et encore pour confirmer nos observations : les résultats ont été encore plus convaincants. Les neurones des souris âgées, produisant de faibles quantités de protéine CREB, ne liaient pas les souvenirs avec la même efficacité que les plus jeunes.

Galvanisés par ces résultats, nous avons immédiatement élargi le spectre de nos recherches. Était-il possible d'augmenter artificiellement l'excitabilité d'un ensemble de neurones de l'aire CA1 juste au moment où les souris âgées exploraient les deux cages, de façon à réactiver dans la seconde certains des neurones sollicités dans la première ? Pour le savoir, nous avons mis en œuvre une technique d'un genre nouveau qui permet de munir un neurone de récepteurs sensibles à certaines molécules. Ainsi, en diffusant ces molécules aux alentours du neurone, on provoque son activation à volonté – une technique nommée *Dread* pour *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs* (récepteurs sur mesure activés exclusivement par des molécules sur mesure).

L'essentiel à retenir est l'aspect suivant : en injectant les molécules activatrices à l'animal aux moments souhaités, à savoir quand la souris pénètre dans la première cage, puis quand elle entre dans la seconde, on active à chaque fois le même groupe de neurones : ceux que l'on a modifiés dans l'aire CA1 de l'hippocampe pour porter les récepteurs. Et l'on crée ainsi un lien artificiel entre les souvenirs de ces deux instants.

De prime abord, l'idée d'une telle expérience paraissait pour le moins audacieuse. Une multitude de causes pouvaient la faire échouer. Premièrement, les souvenirs de lieux mettent en jeu des millions de neurones disséminés à travers diverses aires cérébrales interconnectées, et pas seulement la région CA1. Le vieillissement pouvait avoir affecté les

mécanismes d'association de souvenirs dans un grand nombre de ces aires, si ce n'était dans toutes. Et, de ce fait, même si nous réussissions à augmenter l'excitabilité d'un ensemble de neurones au sein de la zone CA1, ces cellules pouvaient tout à fait ne pas être les bonnes. Sans compter que nous ne savions pas si le degré d'excitabilité obtenu serait adapté.

RECOLLER LES SOUVENIRS ENSEMBLE

Et pourtant, l'expérience a fonctionné. La chance était décidément de notre côté. En restaurant un meilleur degré d'excitabilité neuronale dans un sous-ensemble précis de l'aire CA1 chez des souris âgées, nous avons réussi à allouer les deux souvenirs de cages en grande partie à un même groupe de neurones de cette zone, ce qui a restauré l'association des souvenirs chez ces animaux.

D'autres études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, tant chez des rongeurs que chez l'humain, ont par ailleurs précisé la façon dont les souvenirs s'interconnectent dans le cerveau. Notamment, Howard Eichenbaum, de l'université de Boston, et ses collègues ont montré chez le rat que l'organisation des souvenirs est très structurée, leurs éléments communs étant codés de façon similaire d'une expérience à l'autre. Alison Preston, de l'université du Texas, à Austin, et ses collègues ont quant à eux observé chez l'humain que la réactivation d'un souvenir peut influencer la façon dont un nouveau souvenir sera encodé.

L'arsenal croissant des outils disponibles pour mesurer et contrôler l'activité neuronale commence à révéler les mécanismes que notre cerveau utilise pour organiser l'information. À présent, notre équipe tente de prolonger ce travail dans de nouvelles directions. En collaboration avec la neurobiologiste et bio-informaticienne Panayiota Poirazi, de l'Institut de biologie moléculaire et de biotechnologie de la Foundation for research and technology – Hellas, en Grèce, nous construisons des modèles informatiques pour simuler comment et quand les souvenirs se lient. Nous essayons aussi de comprendre les mécanismes qui contrôlent l'intervalle de temps nécessaire pour que deux souvenirs s'associent dans telle ou telle région du cerveau.

Peut-être la compréhension de ces phénomènes nous aidera-t-elle un jour à mettre au point des traitements pour les troubles de la mémoire observés dans des maladies comme la dépression, le déclin cognitif lié à l'âge, la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Une chose est sûre : les recherches sur la formation des souvenirs sont désormais moins bridées par l'éventail des techniques disponibles que par les limites de notre imagination. ■

EN CHIFFRES

25 %

des neurones activés par un premier souvenir le sont aussi par un second, moins de 5 heures plus tard. Cette réutilisation assure un lien entre les deux événements passés. Par comparaison, seuls 3 % des neurones sont réactivés si l'intervalle est de 7 jours.

BIBLIOGRAPHIE

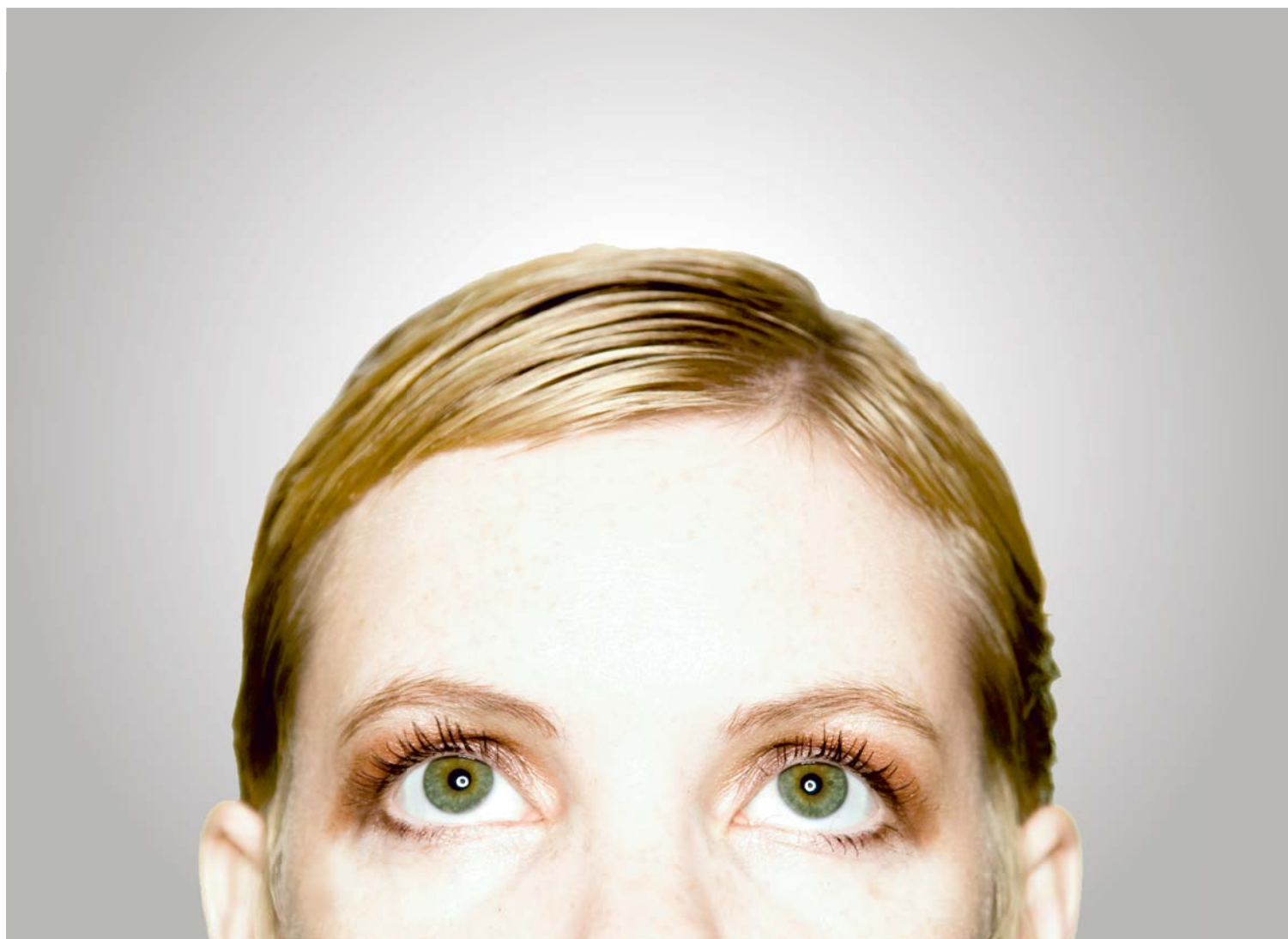
D. J. Cai et al., **A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time**, *Nature*, vol. 534, pp. 115-118, 2016.

A. J. Rashid et al., **Competition between engrams influences fear memory formation and recall**, *Science*, vol. 353, pp. 383-387, 2016.

M. L. Schlichting et A. R. Preston, **Memory integration : Neural mechanisms and implications for behavior**, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 1-8, 2015.

S. A. Josselyn et al., **Finding the engram**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16(9), pp. 521-534, 2015.

Thomas Rogerson et al., **Synaptic tagging during memory allocation**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 15(3), pp. 157-169, 2014.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org