

> Aujourd'hui, le champ des neurosciences prend à bras-le-corps cette question fondamentale: comment notre cerveau relie-t-il nos souvenirs 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, récupérons 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 le nôtre. 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...

L'ARCHITECTE DE LA MÉMOIRE

Nous avons commencé à étudier l'association des souvenirs, au début des années 1990. Un élément déclencheur a été notre découverte, par hasard, 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.

Tout a commencé lors d'une conversation avec Michael Davis, aujourd'hui à l'université Emory, à Atlanta, aux États-Unis. Cet ami et collègue 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 et d'un choc électrique.

Par le passé, mon équipe avait découvert, en collaboration avec d'autres, que le gène *CREB* participe 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) se créent, ou se renforcent, de façon à faciliter les échanges entre

neurones. La protéine *CREB* agit comme un architecte moléculaire dans ce processus.

Étonnamment, le groupe de Michael Davis 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: 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 aide aussi à assurer que les neurones qui la produisent aient plus de chances que les autres de participer à la formation de souvenirs?

En science, trouver les bonnes questions est tout aussi important 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 dédiées à la 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.

On doit une première percée importante à Sheena Josselyn, désormais à l'université de Toronto, au Canada, qui avait étudié *CREB* dans le laboratoire de Michael Davis. Dans une série d'expériences, elle 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, nous avons 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 protéines *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 ces 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

LES NEURONES
SUREXPRIMANT LE
GÈNE *CREB* ONT
QUATRE FOIS PLUS
DE CHANCES
DE STOCKER DES
SOUVENIRS QUE LES
CELLULES VOISINES