

> 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.

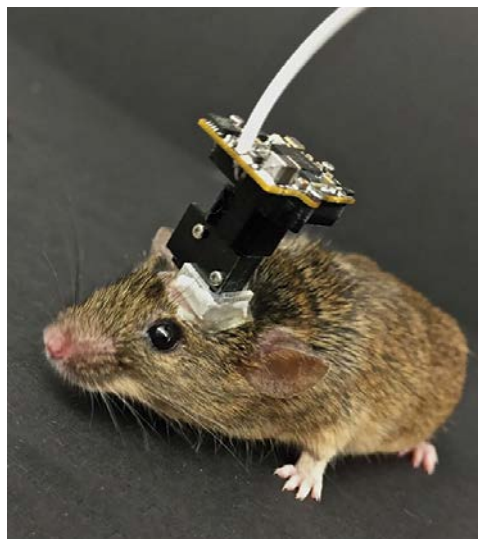
On doit une première percée importante à Sheena Josselyn, désormais à l'université de Toronto, au Canada, qui avait étudié *CREB* dans le laboratoire de Michael Davis. Dans une série d'expériences, elle s'est servie d'un virus pour introduire des exemplaires supplémentaires du gène *CREB* dans certains 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**

Le miniscope est un minimicroscope qui montre 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.



Yu Zhou, dans mon laboratoire, a modifié un petit groupe de neurones de l'amygdale de souris de 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 de la protéine CREB au moment où nous le souhaitons. Lorsque nous éteignons les neurones riches en CREB et laissons actifs ceux qui en produisaient des quantités plus faibles, la mémoire des émotions était supprimée. Les neurones produisant de grosses quantités de CREB étaient ainsi de toute évidence impliqués dans le stockage des souvenirs.

STOCKAGE À LA CARTE

De fortes concentrations de CREB pouvaient donc déterminer quelles cellules stockaient un souvenir en particulier, mais nous ne savions pas de quelle façon. Or Robert Malenka, de l'université Stanford, en Californie, et ses collègues avaient par ailleurs découvert que le fait d'augmenter la quantité de CREB dans certains neurones les rendait 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 protéines 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 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. On sait

depuis longtemps 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 attendu, 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 contribuaient au stockage des souvenirs.

Plus récemment, 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 (des pores ancrés dans la membrane des cellules) qui augmente leur excitabilité. Le laboratoire d'Albert Lee, à l'institut 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.

Finalement, notre équipe et celle de Sheena Josselyn, grâce à l'optogénétique, ont activé sélectivement des neurones plus riches en protéine CREB. Thomas Rogerson et Balaji Jayaprakash ont d'abord modifié génétiquement des neurones de l'amygdale afin de leur faire produire davantage de protéines 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 contenaient moins. C'était une autre façon de confirmer que la mémoire est stockée dans ces neurones à forte concentration de CREB.

En 2009, à l'occasion de l'écriture d'un article sur nos recherches, j'ai présenté 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 – 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

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.