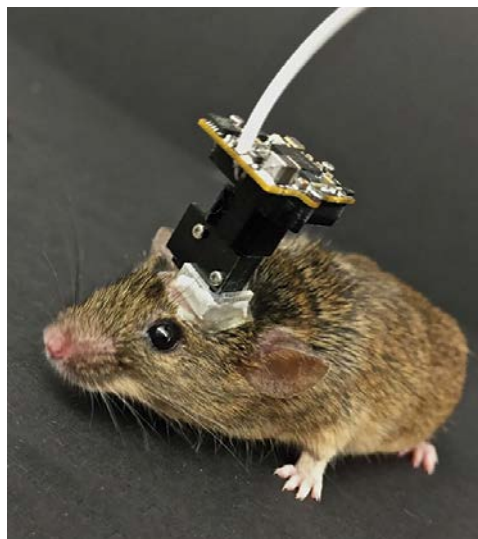


Le miniscope est un minimicroscope qui montre les souvenirs en formation dans un cerveau de souris. Grâce à lui, on observe directement les neurones qui s'activent dans le cerveau de l'animal, sans limiter les mouvements de ce dernier.



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

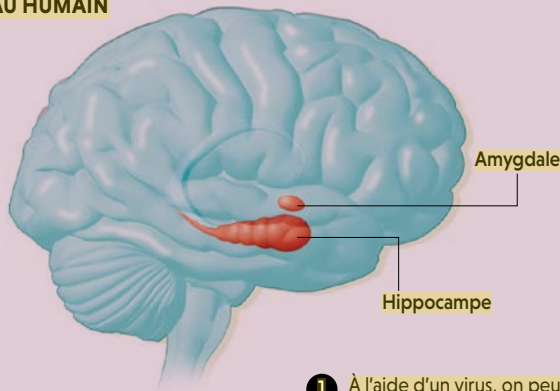
25 %

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.

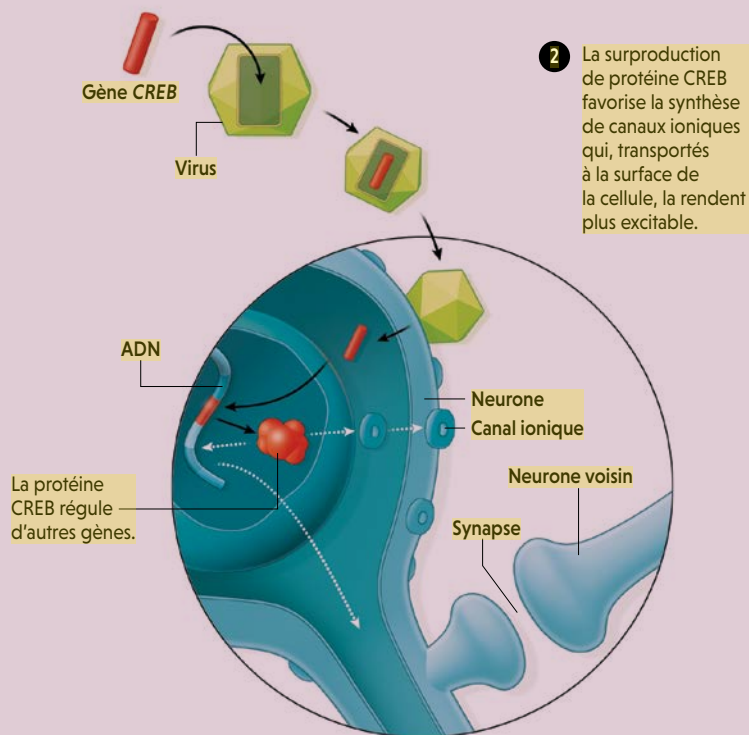
SUR LA TRACE D'UN SOUVENIR

Plusieurs régions 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. 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



1 À l'aide d'un virus, on peut insérer dans des neurones de souris des copies supplémentaires d'un gène qui code la protéine CREB.



nommé 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 en commun un grand nombre de neurones, ils sont liés.

LE COUPLAGE DES SOUVENIRS

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.

Cependant, si l'hypothèse de l'allocation de lien était venue assez naturellement, il n'en allait pas de même de sa validation... Elle fut possible quand Denise Cai et Justin Shobe se sont joints au projet. La première 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 les souris ont été placées 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 le choc électrique reçu dans la seconde et, par anticipation, s'immobiliseraient – et c'est 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