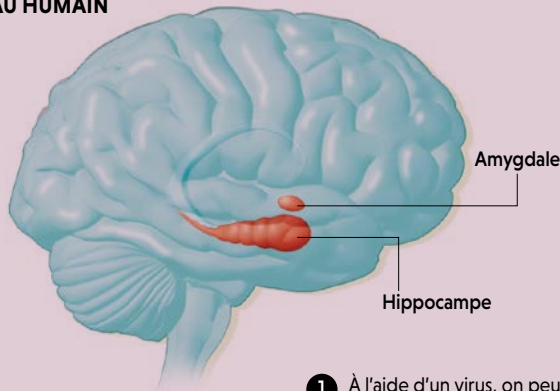


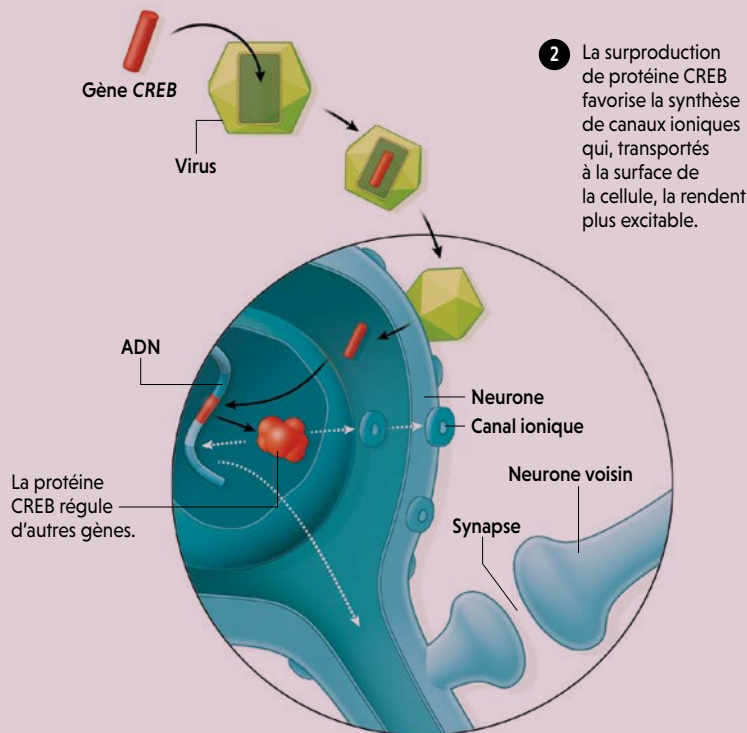
SUR LA TRACE D'UN SOUVENIR

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

général, au-delà d'une journée d'intervalle, les souvenirs ne s'associaient pas.

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.

UN MICROSCOPE PORTABLE

Pour tester l'hypothèse d'allocation de lien, nous devions voir les souvenirs se former dans le cerveau. Par chance, la bonne technique d'imagerie est apparue au moment où nous en avions le plus besoin. Mark Schnitzer, de l'université Stanford, et son équipe venaient d'inventer un tout petit microscope, capable de visualiser l'activité de neurones dans le cerveau de souris libres de se déplacer. Cet instrument de 2 à 3 grammes est porté par l'animal comme un chapeau. Il nous a permis de pister les neurones activés par un souvenir donné et de savoir s'ils deviennent actifs quelques heures après, lorsqu'un autre souvenir est créé. En d'autres termes, nous avons pu tester notre prédiction. Nous avons ensuite créé notre propre version de cet outil, le «miniscope».

Pour visualiser uniquement les neurones activés par un souvenir, nous avons également utilisé la technique de l'indicateur de calcium codé génétiquement. Elle consiste à 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 nous sommes concentrés sur la région CA1 de l'hippocampe en raison de son rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des lieux. Les souris coiffées de leurs miniscopes ont été placées dans les cages imaginées par Denise Cai: nous voulions savoir si l'intervalle de temps entre les placements dans les deux cages déterminait quels neurones étaient activés.

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 l'étaient aussi 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.

Ainsi, les souvenirs s'associent quand ils sont stockés dans des ensembles de neurones qui se recouvrent au moins en partie. Si vous réactivez un ensemble de neurones codant un premier

souvenir, celui-ci stimule l'autre ensemble et facilite le rappel du second souvenir.

Pour valider plus solidement encore ces résultats, Denise Cai s'est tournée vers la technique système TetTag (pour *tetracycline tag*). Elle 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.



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

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 (les cellules ne présentent qu'un seul marqueur fluorescent), mais aussi ceux qui sont sollicités par deux événements distincts (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.

L'équipe de Sheena Josselyn à Toronto a apporté des preuves supplémentaires de notre hypothèse d'allocation de lien, et notamment de nouveaux indices comportementaux. Cette fois, les souris étaient entraînées à distinguer deux ➤