

Plasticité cérébrale et apprentissage

JEAN-PIERRE CHANGEUX

L'acétylcholine, un neurotransmetteur, et son analogue, la nicotine, modulent l'apprentissage et les empreintes moléculaires de la mémoire dans le cerveau.

Sil le XX^e siècle a été celui de l'atome et de la biologie moléculaire, le XXI^e sera celui du cerveau. Les raisons d'un tel espoir se fondent sur l'évolution théorique et expérimentale qui s'est concrétisée, dans les années 1970, par l'apparition du mot «neurosciences». Il n'est plus question de disciplines cloisonnées. Anatomie, physiologie, biochimie, psychologie, génétique moléculaire, immunologie ou biophysique participent aujourd'hui à la compréhension des bases neuronales des fonctions supérieures du cerveau de l'homme, dont la conjugaison définit son «intelligence». Le cerveau de l'homme reste un univers complexe, qui sera peut-être, un jour, en mesure de comprendre son propre fonctionnement.

La biologie moléculaire a directement contribué à l'essor des neurosciences. Elle a, en particulier, participé à l'enrichissement du répertoire des molécules qu'utilisent les neurones dans leurs communications : plus de 40 neuromédiateurs interviennent dans la signalisation chimique entre cellules nerveuses. Jusqu'à la fin des années 1970, on pensait que les neurones ne synthétisaient qu'un seul type de neuromédiateurs, mais on sait aujourd'hui que plusieurs coexistent parfois dans un même neurone, enrichissant la palette des signaux dont dispose chaque neurone pour communiquer avec ses voisins.

Puis les récepteurs de ces neuromédiateurs ont été découverts. Entités mythiques postulées dès 1905, ces protéines membranaires sont aujourd'hui caractérisées. Les séquences et les grands traits de l'organisation tridimensionnelle de plusieurs d'entre eux ont été établis. Les récepteurs ont été regroupés en deux grandes familles en fonction du type d'activité biologique qu'ils contrôlent. Ce sont soit des récepteurs canaux, soit des récepteurs qui interagissent avec les protéines G, les-

quelles servent de relais dans la transmission des informations à travers la membrane cellulaire.

L'acétylcholine est l'un des principaux neurotransmetteurs, au niveau périphérique (aux jonctions entre les nerfs moteurs et les muscles squelettiques), comme au niveau central. Un premier type de récepteur de l'acétylcholine, qui est aussi celui de la nicotine, est associé à un canal ionique, une structure qui sert au passage des ions d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire. D'autres récepteurs de l'acétylcholine, les récepteurs muscariniques, sont liés aux protéines G. Après avoir décrit les récepteurs nicotiniques, nous montrerons qu'ils subissent des changements de conformation, lesquels règlent l'amplitude de la réponse au neurotransmetteur. Selon l'hypothèse que nous proposons, des changements conformationnels de ce type, de courte ou de longue durée, modifient l'efficacité des communications entre neurones au cours de l'apprentissage. D'une manière générale, apprentissage et mémoire pourraient être liés à des modifications de récepteurs, mais d'autres processus peuvent également intervenir.

Les récepteurs nicotiniques

Chez l'homme ou chez le primate, le cortex préfrontal est le siège principal de la «mémoire de travail», qui assure le stockage temporaire des informations et la réactualisation des informations déjà stockées par élimination des données qui ne sont pas pertinentes. La mémoire de travail se distingue de la mémoire de référence, où sont stockées les informations «indélébiles». Des lésions de domaines définis du cortex préfrontal perturbent les performances de la mémoire de travail, notamment au cours de tâches qui nécessitent un traitement de l'information avec un effort et une attention soutenue.

La mémoire de travail et les mécanismes de l'attention nécessitent l'intégrité de l'innervation cholinergique (dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine) du néocortex. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles de la mémoire de travail, et leurs performances cognitives sont améliorées par des médicaments qui bloquent l'action d'une enzyme qui dégrade l'acétylcholine : par l'intermédiaire de ses récepteurs muscariniques et de ses récepteurs nicotiniques, l'acétylcholine contribue aux fonctions de mémoire. La transmission cholinergique par les récepteurs nicotiniques du cortex préfrontal joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives, telles que la compréhension et le raisonnement.

Que savons-nous de ces récepteurs nicotiniques ? En 1857, Claude Bernard étudie l'effet paralysant du curare, poison dont les Indiens d'Amérique du Sud se servent encore pour empoisonner leurs flèches ; il montre que le curare agit sur le système nerveux périphérique, et qu'il entraîne la mort par asphyxie en bloquant l'action des nerfs moteurs qui commandent les muscles respiratoires. Plus tard, un de ses disciples, le Britannique John Newport Langley montrera que la nicotine appliquée à forte concentration sur un muscle en provoque la contraction, et que le curare inhibe l'effet de la nicotine. Sur la base de ces expériences, il proposera, dès 1905, qu'il existe à la surface du muscle une «substance réceptrice» qui reconnaît la nicotine et le curare. Il faudra attendre les années 1970, pour que le concept de récepteur se matérialise avec l'identification du récepteur de l'acétylcholine.

Nous avons isolé le récepteur de l'acétylcholine à partir de l'organe électrique du gymnote, un poisson redouté pour ses décharges électriques puissantes (trois décharges de gymnote tuent un homme). Ces décharges correspondent à la mise à feu simultanée

de milliards de synapses dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. L'organe électrique constitue une source exceptionnellement riche et homogène de récepteurs, qui permet sa purification en quantités suffisantes et l'identification de l'organisation moléculaire et de la séquence (voir la figure 2). Les récepteurs de l'acétylcholine sont présents non seulement dans l'organe électrique des gymnotes, mais aussi à la jonction neuromusculaire et dans le cerveau de l'homme, et ils ont une structure très voisine.

Les canaux ioniques ouverts par l'acétylcholine et par d'autres neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate laissent passer des ions sodium, potassium ou calcium, chargés positivement. Ils produisent alors une dépolarisation de la membrane synaptique (la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane de la cellule nerveuse s'annule). Ceux qui laissent passer des ions chargés négativement, comme le chlore, ont l'effet inverse ; ce sont des neurotransmetteurs inhibiteurs, tels la glycine et le

GABA. Dans tous les cas, la transduction d'un signal chimique en un signal électrique engage l'ouverture d'un canal ionique (correspondant à une activation). Il y a ouverture d'une porte ionique par une clé-neurotransmetteur.

Au niveau du contact entre cellules nerveuses, ou synapses, lorsqu'une impulsion électrique envahit la terminaison nerveuse, le neurone libère une bouffée de molécules de neurotransmetteur (environ trois millions de molécules d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire). Le



1. LE FUMEUR des *Joueurs de cartes* de Paul Cézanne (peint entre 1890 et 1892) se concentre grâce à la nicotine contenue dans le tabac, qui améliore les facultés d'attention et la mémoire de travail.