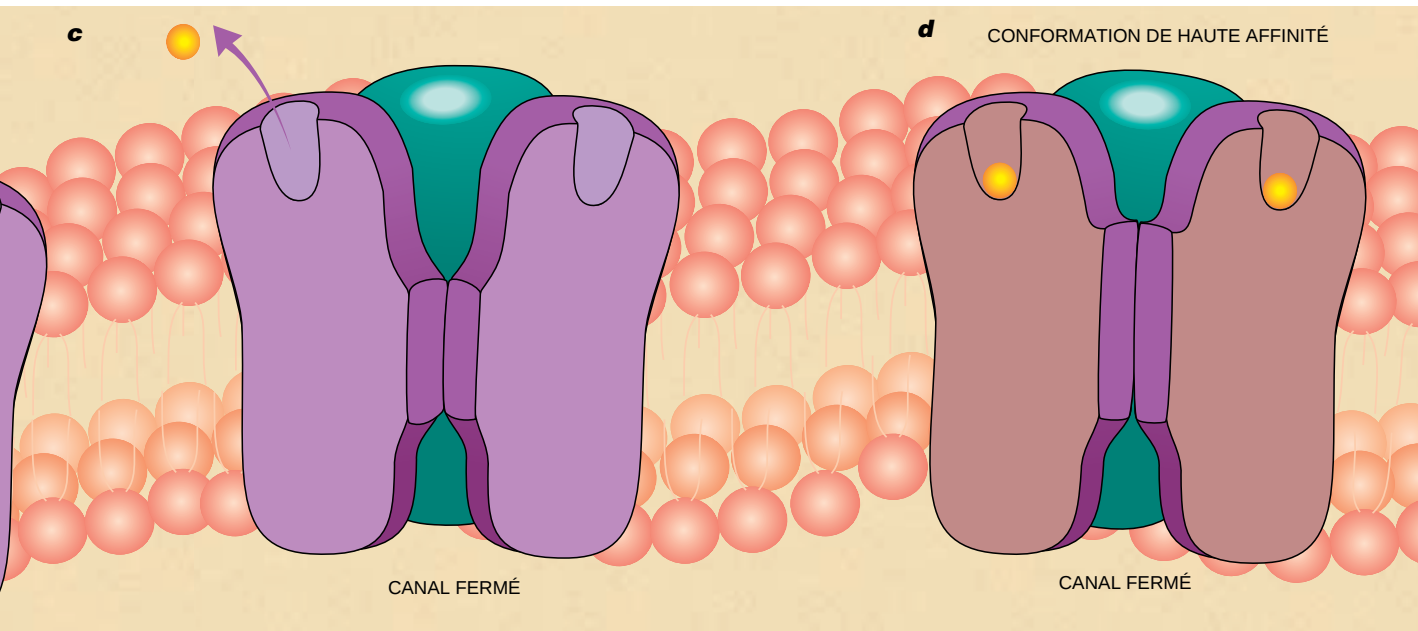




tème est prêt à fonctionner à nouveau (c). Le récepteur peut aussi prendre d'autres conformations, pour lesquelles l'affinité du neurotransmetteur augmente : le récepteur devient réfractaire, c'est-à-dire

qu'il reste fermé en présence d'acétylcholine (d). Selon l'hypothèse proposée, des changements de conformation de ce type participent à la plasticité neuronale et à la mémoire.

Ces transitions entre conformations moléculaires distinctes ressemblent aux transitions «allostériques», mises en évidence, dans les années 1960, avec des enzymes bactériennes, alors que j'étais l'élève de Jacques Monod. Enzymes et récepteurs régulateurs servent de commutateurs moléculaires. Dès 1982, avec T. Heidmann, nous avons supposé que les transitions lentes vers des états réfractaires de haute affinité pouvaient jouer un rôle dans la régulation de l'efficacité des synapses à transmettre un signal. La conversion lente vers l'état désensibilisé pourrait représenter une première «trace de mémoire» au niveau moléculaire.

Détecteurs de coïncidences

De surcroît, les récepteurs des neurotransmetteurs pourraient servir à détecter des coïncidences temporelles, comme le supposait le neuropsychologue canadien Donald Hebb, d'une manière beaucoup plus générale, en 1949, dans sa théorie de l'apprentissage. Cette capacité pourrait résulter d'une propriété partagée par la plupart des récepteurs : ils possèdent plusieurs sites de reconnaissance de signaux moléculaires différents et ils en intègrent les effets. Par exemple, les récepteurs neuronaux de l'acétylcholine portent, sur leur face synaptique, en plus des sites de liaison du

neurotransmetteur, des sites de liaison du calcium et, sur leur face interne, en contact avec le milieu interne du neurone postsynaptique, des sites susceptibles d'être phosphorylés par des enzymes cytoplasmiques (ces enzymes ajoutent des groupes phosphate).

Le calcium a un double rôle de modulateur, selon qu'il s'agit du calcium localisé dans la fente synaptique ou du calcium situé dans le neurone postsynaptique. Le calcium de la fente synaptique règle la fréquence d'ouverture des récepteurs nicotiniques : c'est un régulateur de l'efficacité synaptique. Quand il entre dans le neurone postsynaptique, par une autre voie, indépendante, il déclenche un système de signalisation intracellulaire : par exemple, des réactions de phosphorylation. La transition concertée et rigide du récepteur va «lire» la coïncidence entre les deux voies et contribuer à une modulation à plus long terme.

On connaît une douzaine de sous-unités pour le récepteur nicotinique, qui se combinent pour donner des propriétés physiologiques et pharmacologiques variées. La combinatoire de ces différentes espèces chimiques et de leurs diverses conformations offre d'innombrables «modulations» possibles. Selon l'hypothèse que nous proposons, ces mécanismes participent à la plasticité cérébrale à court terme des informations et à leur stockage à long terme.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire ont été étudiés dans des organismes simples, telle la drosophile, ou dans des structures limitées du cerveau, tel l'hippocampe. Toutefois la difficulté est grande lorsqu'il s'agit de relier les observations faites au niveau moléculaire sur ces systèmes élémentaires avec le comportement d'un organisme plus évolué et avec ses fonctions cognitives.

Pour contourner cette difficulté, nous avons d'abord élaboré avec Stanilas Dehaene, des modèles formels d'organismes artificiels, qui paraissent plausibles sur le plan neurobiologique et qui sont capables d'effectuer des tâches de mémoire cognitive. Ces modèles évitent de passer directement du niveau moléculaire au niveau cognitif sans prendre en compte la complexité d'organisation du système nerveux central. En particulier, ils mettent en place les récepteurs allostériques à des positions critiques du réseau. Toutefois, ces schémas restent encore très spéculatifs. Afin de les mettre à l'épreuve, nous avons tenté d'abord avec Sylvie Granon et Catherine Vidal, puis avec Marina Picciotto, d'examiner les conséquences sur le comportement d'apprentissage soit du blocage, soit même de l'inactivation totale de récepteurs nicotiniques spécifiques dans le cerveau.

L'inhibition et l'inactivation des récepteurs nicotiniques

Quelles sont les conséquences de l'inhibition des récepteurs de l'acétylcholine par un agent pharmacologique sur les mécanismes d'apprentissage cognitifs? Pour le savoir, nous avons injecté dans le cortex préfrontal de rat des antagonistes spécifiques des récepteurs nicotiniques et, en parallèle, à titre de contrôle, un antagoniste des récepteurs muscariniques. Nous avons utilisé un labyrinthe en T à deux branches.

Quand on place un rat dans un labyrinthe de ce type et qu'il trouve de la nourriture à l'extrémité de l'une des branches du T, le rat a spontanément tendance à explorer l'autre branche au cours de l'expérience suivante. Ce comportement exploratoire inné, qui s'est développé au cours de l'évolution, est «intelligent». De manière quelque peu naïve, on peut dire que, dans la nature, quand une source de nourriture a été découverte, elle risque d'être rapidement épuisée, et l'animal a peu de chances de trouver de la nourriture au même endroit, quelques jours plus tard.

Dans un second temps, on impose à l'animal un «effort», puisqu'on ne lui donne de la nourriture que s'il revient dans le même bras que celui où se trouvait la nourriture, la première fois. Après plusieurs essais, le rat apprend à aller contre son «instinct» et réussit le test.

La réussite de cette tâche de réponse différée dépend de l'intégrité du cortex préfrontal, la partie la plus évoluée

du cortex cérébral chez les mammifères. Mieux, un antagoniste spécifique du récepteur nicotinique bloque sélectivement la tâche qui demande un effort, mais pas la conduite instinctive. En revanche, les deux conduites sont également inhibées par un antagoniste du récepteur muscarinique.

Ainsi l'inhibition des récepteurs nicotiniques perturbe la sélection de la réponse correcte dans les tâches qui demandent un effort : ces récepteurs nicotiniques contribuent très sélectivement à la mémoire à court terme dans ces tâches particulières. Une autre façon d'étudier le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire consiste à inactiver sélectivement, *in vivo* et de manière irréversible, le gène codant l'une des sous-unités du récepteur nicotinique cérébral, puis à étudier le comportement d'apprentissage de ces souris mutantes.

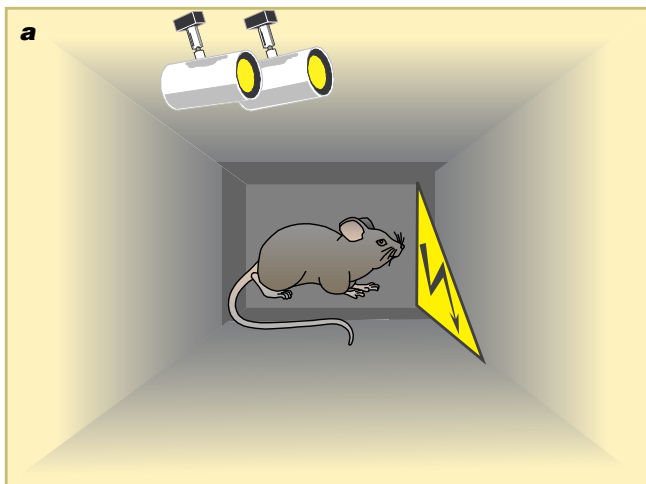
M. Picciotto, dans mon laboratoire, a étudié le comportement de souris, chez lesquelles on a éliminé le gène codant la sous-unité bêta2 (β_2) du récepteur nicotinique. Ces souris se développent et se reproduisent normalement, bien qu'elles aient perdu le récepteur qui lie la nicotine avec une haute affinité. Des différences apparaissent lorsque l'on étudie leurs réactions au cours d'un test d'apprentissage par évitement passif.

On place les souris dans une boîte séparée en deux compartiments, l'un éclairé et l'autre sombre. Spontanément, les souris se réfugient dans la zone sombre, mais, quand elles y pénètrent, elles reçoivent un léger choc élec-

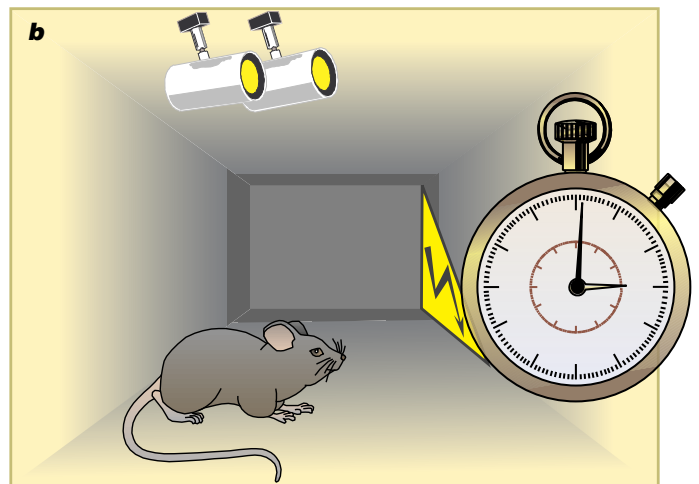
trique sur les pattes. Immédiatement après, on leur injecte soit une solution de nicotine, soit du sérum physiologique. Le lendemain, on replace les souris dans l'espace éclairé de la boîte à deux compartiments. La souris qui a «appris» reste plus longtemps dans le compartiment éclairé, afin d'éviter le choc électrique. Les souris qui ont reçu de la nicotine restent encore plus longtemps : la nicotine a consolidé la mémoire à court terme. Lorsque l'on fait passer les tests aux souris mutantes, on constate que la nicotine n'a plus d'effet sur la rétention de la mémoire du choc électrique. Le résultat était prévisible, puisqu'elles n'ont plus de récepteur de haute affinité pour la nicotine. Plus surprenant, elles paraissent avoir une «meilleure mémoire» que les souris sauvages, en l'absence de nicotine. Le phénomène n'est pas encore bien compris, mais la conclusion de l'expérience est claire : l'acétylcholine endogène et les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine interviennent dans cette tâche de mémoire à court terme.

Nicotine, récompense et dépendance

Dans les expériences de réponse différée, on donne de la nourriture aux rats qui réussissent le test, ce qui active le «système de récompense». Dans les expériences d'évitement passif, les souris reçoivent, au contraire, une punition (le choc électrique dans l'expérience précédente). Nous pensons



3. LE COMPORTEMENT DES SOURIS renseigne sur le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire. Lorsqu'une souris est placée dans une cage à deux compartiments, l'un éclairé (au premier plan) et l'autre sombre (à l'arrière-plan), elle se réfugie spontanément



dans la zone obscure (a). Dès que la souris entre dans le compartiment obscur, elle reçoit une légère décharge électrique. Le lendemain, si l'on replace la souris dans la cage, elle se souvient de la douleur et reste dans la zone éclairée pendant quelques minutes (b). Quand