

de la trace mnésique. Ces mécanismes assurent un maintien stable de la trace en mémoire et permettent la restauration de l'activité neuronale spécifique lors du rappel du souvenir. Ainsi, lorsqu'un animal est à nouveau confronté à un environnement connu, les mêmes cellules de lieu sont activées aux mêmes emplacements que lors des visites précédentes.

Depuis quelques années, les preuves que la formation de traces mnésiques s'accompagne de remaniements synaptiques se sont accumulées. Tout commence en 1973, lorsque Timothy Bliss, à Londres, et Terje Lømo, à Oslo, découvrent que certaines synapses de l'hippocampe ont une remarquable plasticité, connue sous le nom de potentialisation à long terme. Chez l'animal adulte, une brève stimulation électrique à haute fréquence d'une voie nerveuse qui aboutit dans l'hippocampe provoque une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique, de telle sorte que les neurones cibles réagissent davantage à toute activation ultérieure des mêmes synapses. La potentialisation à long terme est un exemple de la plasticité neuronale : la seule activation d'un circuit pendant quelques dizaines de millisecondes (par des stimulations qui imitent les décharges spontanées des neurones) modifie les synapses de ce circuit pendant plusieurs semaines, voire des mois ou plus. Ainsi, les neurones conservent une trace de leur activation antérieure : le circuit est modifié. Un tel mécanisme sert de filtre pour rejeter les messages trop faibles et favorise les associations entre messages d'origines différentes dans le cerveau, mais qui convergent vers les mêmes neurones et les activent de façon synchrone. Un lien préférentiel – ou chemin spécifique – se crée durablement entre les neurones activés et leurs cibles.

Avec Valérie Doyère, nous avons mis en évidence une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique dans les circuits de l'hippocampe lors d'ap-

prentissages associatifs. Quand on bloque cette plasticité synaptique, les neurones de l'hippocampe ne modifient plus leur activité pour coder l'information mise en mémoire. De telles modifications synaptiques ont aussi été observées dans d'autres structures du cerveau (le cortex ou les noyaux amygdaliens), selon le type d'information à mémoriser.

D'après des études que nous avons réalisées, des phénomènes de dépression à long terme, réciproques de la potentialisation à long terme, se produisent également. Tout se passe comme si la potentialisation de certaines synapses pendant l'apprentissage s'accompagnait de l'affaiblissement d'autres synapses. Un tel système de modification des synapses augmente notablement les configurations possibles, donc les capacités de stockage des réseaux neuronaux.

En outre, l'amplitude des modifications synaptiques, pendant l'apprentissage, est liée à la force du souvenir. Avec le temps, si les modifications synaptiques disparaissent, on observe un oubli de l'information mémorisée. L'évolution de ces modifications, dans un réseau neuronal spécifique, reflète la force et l'accessibilité d'un souvenir.

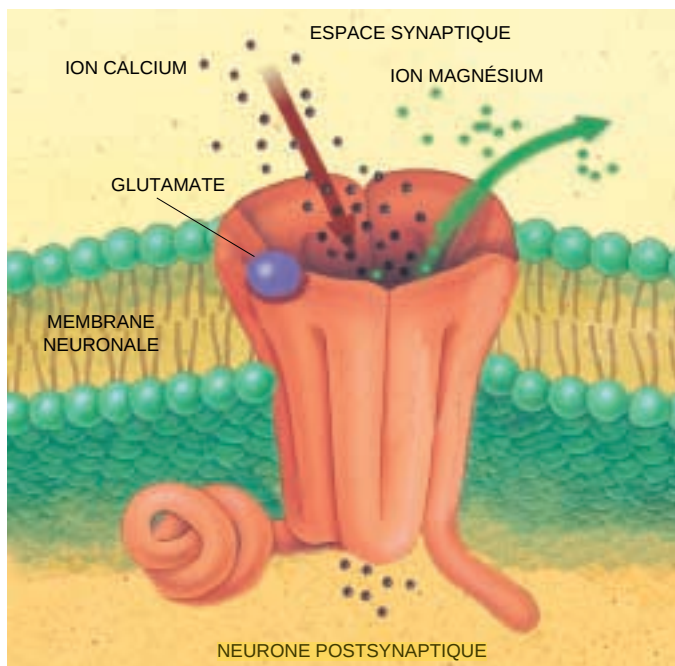
Mécanismes d'induction de la plasticité synaptique

On connaît, aujourd'hui, le mécanisme moléculaire qui déclenche ces modifications durables des synapses. La synapse a deux composantes : la terminaison du neurone présynaptique (le bouton terminal) et la membrane réceptrice du neurone cible postsynaptique. Quand un neurone est activé, le signal électrique transmis le long de l'axone atteint le bouton terminal, et une substance chimique contenue dans les vésicules synaptiques – un neurotransmetteur – est libérée dans l'espace synaptique. La plupart des synapses modifiables utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Une fois libéré dans la fente synaptique, le neurotransmetteur se fixe sur des récepteurs situés à la surface des épines dendritiques des neurones postsynaptiques ; le signal chimique est transformé en signal électrique, que transmet le neurone postsynaptique.

Plusieurs types de récepteurs du glutamate interviennent dans la transmission et la plasticité synaptique. Les récepteurs AMPA assurent la transmission synaptique rapide normale, permettant à l'influx nerveux de se propager de neurone en neurone.

Un autre type de récepteurs, le récepteur NMDA (voir la figure 4), commande spécifiquement la plasticité sur la majorité des voies qui fonctionnent avec le glutamate. Un bloquant spécifique des récepteurs NMDA ne modifie pas la transmission synaptique, mais empêche le déclenchement de la potentialisation à long terme. Dans les conditions normales, le récepteur NMDA est inactif ; il entre en jeu lorsque l'activité des neurones présynaptiques est élevée (libération importante de glutamate) et que les neurones postsynaptiques sont fortement dépolarisés (leur seuil critique d'activation est dépassé). Quand les récepteurs NMDA sont activés, le réseau neuronal est modifié.

Dans ce cas, le canal ionique associé au récep-



4. LE RÉCEPTEUR NMDA du glutamate (en orange) est associé à un canal ionique. Quand le glutamate (en violet) s'y fixe, le canal, initialement bloqué par les ions magnésium, s'ouvre : les ions magnésium sont rejetés dans l'espace intercellulaire, tandis que les ions calcium pénètrent dans le neurone postsynaptique. L'entrée massive des ions calcium déclenche des réactions moléculaires qui aboutissent au renforcement des connexions entre les neurones pré- et postsynaptiques.

teur s'ouvre, et les ions calcium entrent massivement dans le neurone postsynaptique. Les ions calcium déclenchent la plasticité synaptique. Leur entrée massive amorce une cascade de réactions moléculaires qui aboutit à une modification durable de la synapse.

Le rôle des ions calcium

Les récepteurs métabotropiques, qui forment une autre classe de récepteurs du glutamate, n'ont pas de canal ionique, mais sont couplés à des protéines, nommées protéines G ; ils semblent amplifier le phénomène en mobilisant les ions calcium des réserves intracellulaires.

Cette cascade de réactions déclenchées par l'élévation transitoire de la concentration en ions calcium commence par l'activation d'un ensemble de protéines, notamment des kinases, qui participent à la transduction des signaux dans les cellules. Ces kinases assurent la phosphorylation d'autres protéines, c'est-à-dire qu'elles y fixent un groupe phosphate. Plusieurs cascades de phosphorylation ont été identifiées. En utilisant des inhibiteurs de ces kinases ou des animaux génétiquement modifiés qui ne synthétisent pas ces protéines, on a montré que la plasticité synaptique est peu stable et décroît en quelques heures. Ainsi, les cascades de phosphorylation jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de la mise en place des modifications synaptiques durables. La phosphorylation des récepteurs AMPA et NMDA, qui augmente leur sensibilité, est une des étapes ultimes de ce mécanisme.

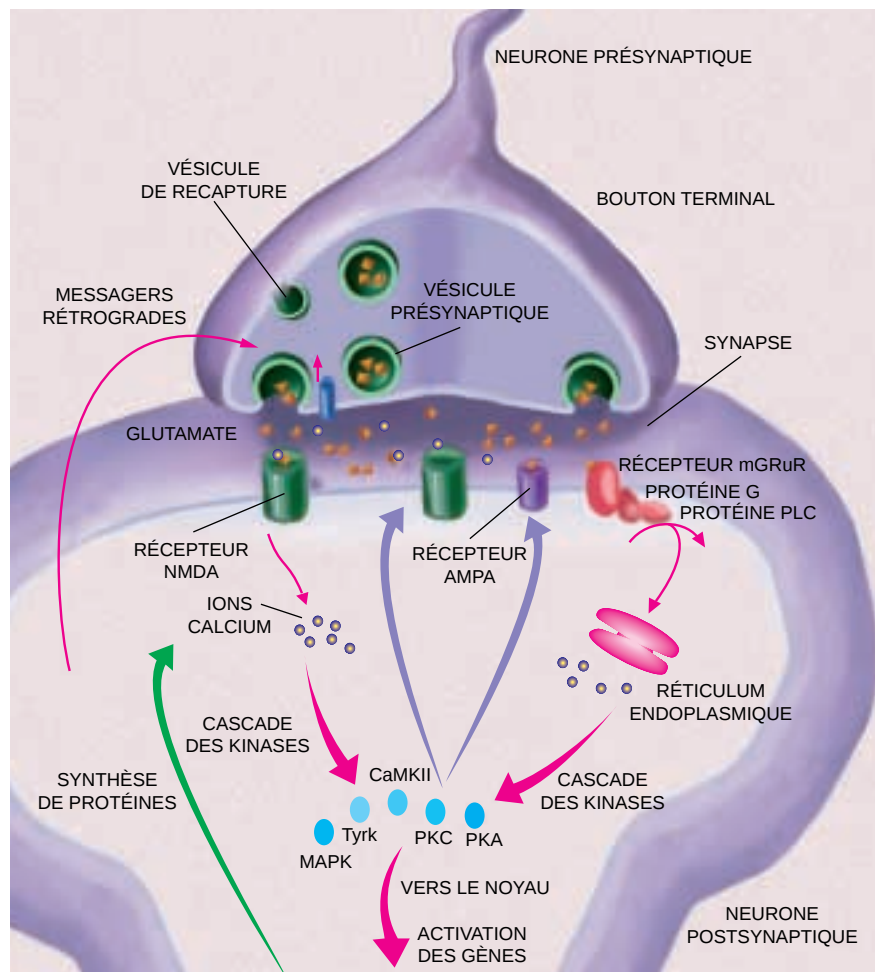
Enfin, le bouton terminal présynaptique subit aussi des modifications, la plasticité synaptique reposant en partie sur une augmentation durable de la capacité des synapses à libérer du glutamate : l'activation de certaines kinases semble moduler l'activité des complexes protéiques qui participent à la mobilisation, à l'amarrage et à la fusion des vésicules synaptiques, ce qui augmente la libération des neurotransmetteurs. Ces modifications présynaptiques seraient déclenchées par des messagers libérés par le neurone postsynaptique et qui agiraient comme des signaux rétrogrades sur la libération du glutamate par le bouton présynaptique correspondant.

Or, ces mécanismes de plasticité cérébrale sont essentiels à la formation

des traces mnésiques. Avec le groupe de T. Bliss, nous avons montré que l'apprentissage d'une association entre deux stimulus s'accompagne d'une augmentation de la capacité des synapses du gyrus denté et de l'hippocampe à libérer du glutamate. De plus, les mécanismes mis en jeu reposent sur les mêmes messagers que lors de la potentialisation à long terme et ils sont bloqués par les antagonistes des récepteurs NMDA.

Depuis, des modifications similaires ont été observées dans l'hippocampe après un apprentissage spatial, et d'autres changements tels que l'activation des kinases ou l'augmentation

de la sensibilité des récepteurs du glutamate ont été identifiés au niveau postsynaptique. En outre, la modification expérimentale de ces mécanismes perturbe notablement la mémoire : Sabrina Davis et Richard Morris, de l'Université d'Édimbourg, ont montré que le blocage des récepteurs NMDA rend les animaux incapables d'apprendre une tâche de localisation spatiale. À mesure que les doses d'antagonistes augmentent, la plasticité synaptique diminue et les déficits mnésiques se renforcent. De même, des déficits mnésiques notables sont observés chez des souris mutantes dont des gènes codant des kinases ou des récepteurs indis-



5. LA CASCADE DES RÉACTIONS déclenchées lors de la mémorisation commence par la libération de glutamate dans la fente synaptique qui sépare le neurone présynaptique, qui a reçu le stimulus déclenchant (visuel, par exemple), du neurone postsynaptique. Le glutamate, en se fixant à son récepteur AMPA, assure la transmission rapide de l'influx nerveux. Quand le récepteur NMDA est activé, des ions calcium entrent dans le neurone postsynaptique. Les récepteurs métabotropiques augmentent l'afflux d'ions calcium en favorisant leur libération des réserves intracellulaires (le réticulum endoplasmique). Les ions calcium activent toute une série de protéines nommées kinases, lesquelles phosphorylent d'autres protéines (elles leur ajoutent un groupe phosphate) ; parmi elles, les récepteurs AMPA et NMDA, dont la sensibilité augmente. Les cascades de kinases déclenchent aussi, dans le noyau du neurone postsynaptique, l'expression de divers gènes codant des protéines essentielles à la modification de la synapse et à la construction de nouvelles synapses.