

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 metabotropiques, 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.

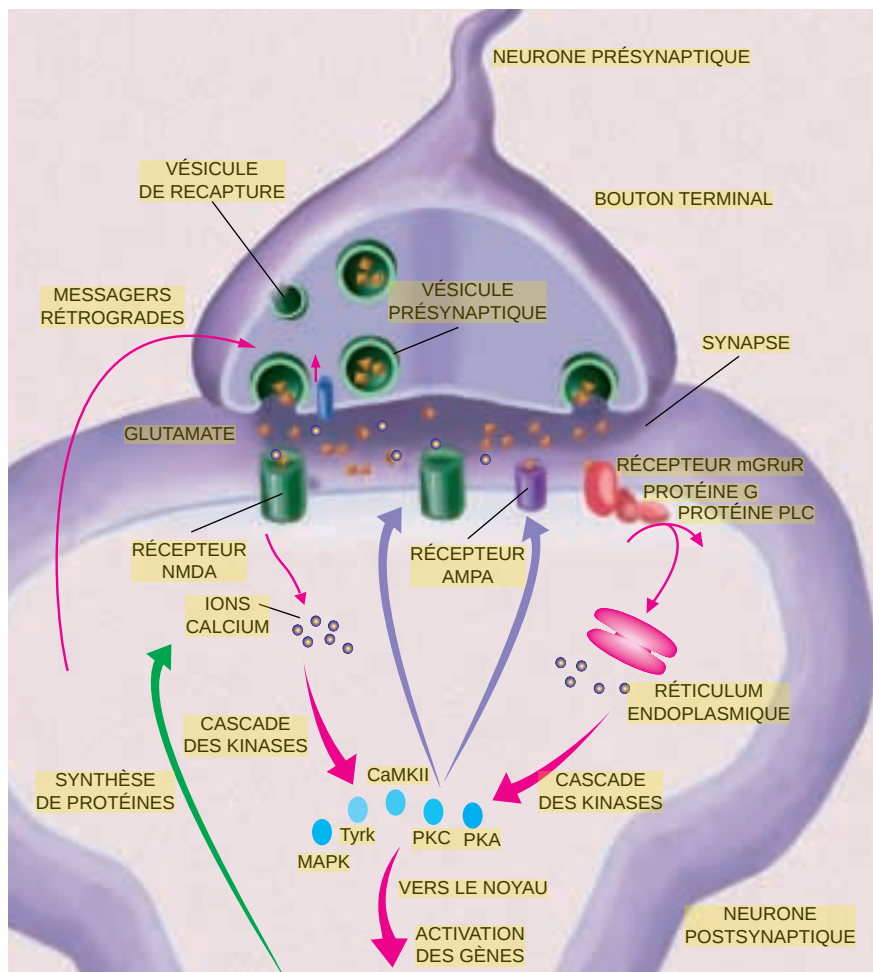
Enfin, le bouton terminal présynaptique subit aussi des modifications, la plasticité synaptique reposant en partie sur une augmentation durable de la capacité des synapses à libérer du glutamate : l'activation de certaines kinases semble moduler l'activité des complexes protéiques qui participent à la 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 metabotropiques 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.

pensables au déclenchement et au maintien de la plasticité synaptique sont inactivés. Ainsi, les étapes clefs des mécanismes de plasticité synaptique sont activées dans le cerveau lors de la mémorisation.

Les mécanismes moléculaires de la mémoire

Si la mémorisation repose sur des modifications synaptiques, celles-ci doivent être stabilisées et consolidées, sinon la force synaptique décroît rapidement, et le souvenir s'estompe. Ces mécanismes de consolidation nécessitent la synthèse de protéines. Dans les années 1960, des expériences avaient montré que des inhibiteurs de la synthèse protéique, délivrés pendant l'apprentissage, ne perturbent pas l'acquisition ou la rétention à court terme, mais produisent des déficits sélectifs de la mémoire à long terme. On sait que la potentialisation à long terme déclenchée par une stimulation électrique repose, dans une première phase, sur l'activation de kinases, mais, en présence d'inhibiteurs de la synthèse protéique, cette potentialisation à long terme décroît rapidement et ne peut se stabiliser au-delà de quelques heures. Des modifications stables nécessitent donc l'activation de gènes et la synthèse de protéines.

Le déclenchement de la potentialisation à long terme, après l'activation du récepteur NMDA et de différentes voies de signalisation cellulaire, s'accompagne de l'expression de gènes précoces (c'est-à-dire activés très rapidement), tels *c-fos*, *zif268*, *CREB* ou des gènes de la famille *jun*. Il existe probablement plusieurs centaines de gènes précoces ; on les estime à plus de 500 dans le cerveau humain, plus de la moitié étant spécifiques du système nerveux central. Ils commandent la synthèse de facteurs de transcription nucléaire, d'enzymes cytoplasmiques, de composants structuraux ou de certains facteurs de croissance.

A. Silva et E. Kandel ont montré l'importance de la protéine CREB dans la plasticité neuronale et dans la mémoire à long terme. L'inactivation de cette protéine, chez des souris

mutantes, perturbe non pas le déclenchement de la potentialisation à long terme, mais son maintien. Lors des tâches d'association de stimulus, de reconnaissance olfactive des congénères ou de mémorisation de l'espace, les animaux mutants retiennent bien l'information pendant les quelques heures qui suivent l'apprentissage, mais ils présentent de graves déficits de la mémorisation à long terme.

Les facteurs de transcription agissent comme des «commutateurs moléculaires». Ils modulent l'expression d'autres gènes tardifs qui commandent la synthèse de protéines dites effectrices et qui assurent la stabilisation des changements synaptiques et la formation de nouveaux contacts entre neurones : protéines de structure pour la construction des nouvelles synapses, récepteurs membranaires, protéines du maintien de l'intégrité cellulaire, nouvelles kinases, etc.

Quel est l'aboutissement des cascades de régulations transcriptionnelles ? Avec S. Davis, et les groupes de T. Bliss, de Jacques Mallet, à Paris, et de Stephen Hunt, à Cambridge, nous avons découvert que le déclenchement de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe s'accompagne de vagues successives d'expression de gènes spécifiques, vagues qui s'étalent sur plusieurs jours et se chevauchent partiellement.

Après l'activation rapide et transitoire de différents facteurs de transcription, l'expression de gènes qui codent des kinases, des protéines d'exocytose, qui participent à la libération du

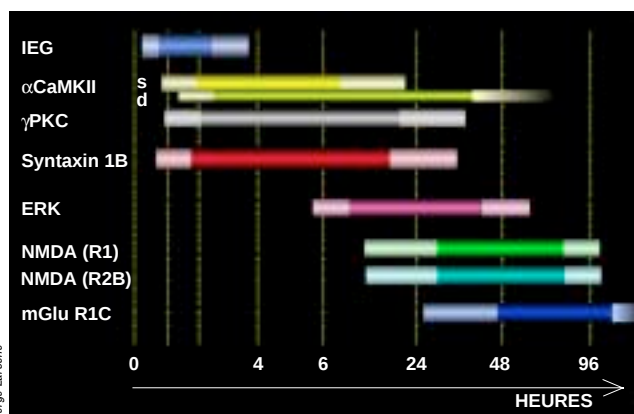
neuromédiateur, des facteurs de croissance neuronale et, après plusieurs jours, des récepteurs du glutamate augmente. Comment ces protéines trouvent-elles les bonnes adresses, c'est-à-dire les synapses activées, parmi les milliers qui jalonnent les arborisations dendritiques des neurones ? Uwe Frey et Richard Morris ont récemment montré que l'activation initiale qui potentialise l'efficacité d'une synapse laisse une marque, une sorte d'étiquette qui permet aux vagues ultérieures de protéines de trouver leur chemin et de consolider spécifiquement les synapses étiquetées.

Les nouvelles protéines transportées vers les synapses nouvellement activées transformeraient le changement temporaire en un changement permanent, mais on ignore encore quelle est l'étape finale de remodelage des réseaux neuronaux qui assure une mémoire stable.

Les études morphologiques, en microscopie électronique, ont révélé la trace de profonds remaniements des réseaux neuronaux après induction de la plasticité synaptique : changements de forme et de taille des synapses, augmentation des surfaces d'apposition entre les éléments pré- et postsynaptiques, transformation de synapses silencieuses en synapses actives et croissance de nouvelles synapses. Le remaniement de la structure des réseaux neuronaux serait un mécanisme fondamental des processus de mémorisation.

Aujourd'hui, on comprend mieux les mécanismes moléculaires locaux de formation des traces mnésiques en un point donné des circuits cérébraux. Mais comment un réseau réparti sur plusieurs

relais synaptiques, voire entre plusieurs structures, peut-il s'établir ? En étudiant la régulation génique dans la plasticité synaptique avec S. Davis et avec le groupe de J. Mallet, nous avons identifié un commutateur moléculaire qui pourrait jouer un rôle essentiel dans la propagation de la plasticité au sein des réseaux interconnectés. Il s'agit notamment de la syntaxine, une protéine qui intervient dans l'amarrage et dans la fusion des vésicules synaptiques à la membrane neuronale et dans la libération du neuromédiateur, au cours de l'étape finale de l'exocytose.



6. PLUSIEURS GÈNES sont activés après induction de la potentialisation à long terme dans le gyrus denté de l'hippocampe. Il s'agit de gènes immédiats (IEG), codant par exemple des facteurs de transcription, des gènes codant des kinases (CaMKII, PKC, ERK), les sous-unités R1 et R2B des récepteurs NMDA et une sous-unité (mGluR1C) des récepteurs métabotropiques du glutamate.