

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.

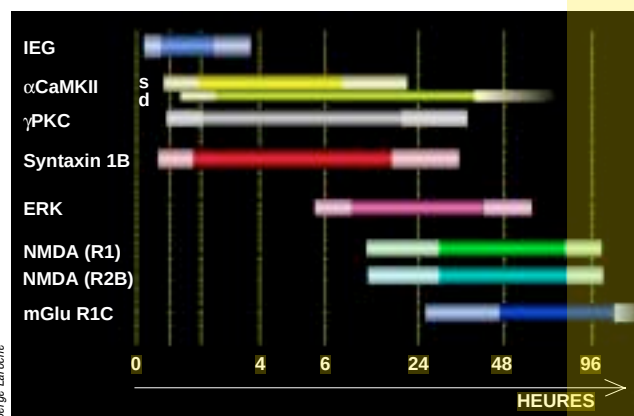
Après l'activation rapide et transitoire de différents facteurs de transcription, l'expression de gènes qui codent des kinases, des protéines d'exocytose, qui participent à la libération du

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.

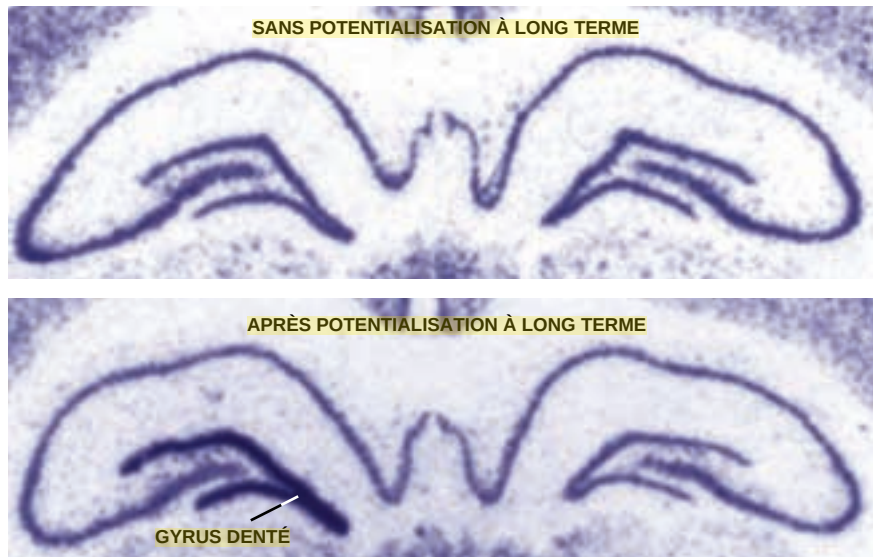


6. PLUSIEURS GÈNES sont activés après induction de la potentialisation à long terme dans le gyrus denté de l'hippocampe. Il s'agit de gènes immédiats (IEG), codant par exemple des facteurs de transcription, des gènes codant des kinases (CaMKII, PKC, ERK), les sous-unités R1 et R2B des récepteurs NMDA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

Quand on déclenche la potentialisation à long terme dans le gyrus denté, l'expression du gène de la syntaxine augmente pendant plusieurs heures dans les neurones postsynaptiques (voir la figure 7). Ensuite, la protéine est synthétisée et transportée vers les boutons terminaux des axones de ces neurones dans une autre région de l'hippocampe, l'aire CA₃. Là, elle déclenche une augmentation de la libération de glutamate, un indice du déclenchement d'une plasticité transsynaptique. Ainsi, les mécanismes de plasticité, à l'entrée des circuits de l'hippocampe, produisent, grâce à un mécanisme moléculaire de régulation génique, des modifications plus loin dans le réseau, changements qui se propagent de relais en relais.

Récemment, nous avons montré que l'apprentissage lui-même entraîne une régulation de l'expression du gène codant la syntaxine. Dans une tâche de mémoire spatiale, l'expression de ce gène augmente dans les différents relais des circuits de l'hippocampe, au moment où les animaux commencent à maîtriser la tâche ; les performances mnésiques augmentent avec l'amplitude de cette régulation génique. Dans d'autres tâches qui nécessitent une mémoire de référence spatiale, ce marqueur de la plasticité transsynaptique est exprimé dans des circuits plus larges comportant l'hippocampe et des aires corticales préfrontales. Ce mécanisme moléculaire pourrait participer à la construction d'un réseau neuronal interconnecté codant la trace mnésique.

On a longtemps pensé que les mécanismes fondamentaux des fonctions mentales supérieures, la mémoire par exemple, échapperaient à toute analyse biologique. Aujourd'hui, on commence à mieux comprendre comment les différentes formes de mémoire s'organisent et quels sont les circuits et les structures du cerveau qui y participent. L'analyse des mécanismes de la communication intra- et intercellulaire et de la plasticité neuronale qui interviennent dans la formation et dans la conservation des traces mnésiques a notablement progressé. Cette extraordinaire plasticité des cellules nerveuses qui assure le remodelage des circuits cérébraux est une composante essentielle de la formation et du stoc-



7. DES COUPES DE CERVEAU DE RAT révèlent qu'après déclenchement de la potentialisation à long terme l'expression du gène de la syntaxine a été stimulée de façon spécifique dans le gyrus denté, une structure de l'hippocampe qui participe à la mémorisation. En haut, le rat témoin : l'expression du gène de la syntaxine est identique du côté gauche et du côté droit du gyrus denté. En bas, l'expression est supérieure du côté où la potentialisation a été déclenchée. L'expression de la syntaxine est augmentée dans l'ensemble des réseaux de l'hippocampe, lors de la mémorisation.

kage des souvenirs. On découvre des mécanismes de régulation fine de la machinerie génétique et les protéines spécifiques couplées aux récepteurs de surface des neurones qui interviennent dans des cascades susceptibles de modifier la physiologie des réseaux neuronaux. En fonction de leur place dans une cascade et de leur degré d'activation, ces protéines peuvent interrompre ou stimuler la propagation d'un signal et déclencher un remodelage coordonné des synapses et des circuits neuronaux.

De temps en temps, nous avons la mémoire qui flanche. Au cours du vieillissement, la plasticité des synapses diminue, les changements sont plus éphémères. Dans les stades précoces

de la maladie d'Alzheimer, les circuits de l'hippocampe nécessaires à la mémorisation dégénèrent et certaines mutations, identifiées dans des formes familiales de la maladie, aboutissent, quand on les reproduit chez l'animal, à des perturbations de la plasticité des synapses. Quand on connaîtra mieux ces mécanismes, les circuits cérébraux où ils s'expriment et les rôles spécifiques de ces circuits dans les différentes formes de mémoire, on disposera de clés pour percer les causes des dysfonctionnements du cerveau. On pourra alors mettre au point des outils performants d'investigation et de traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement et aux maladies neurodégénératives.

Serge LAROCHE dirige le Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire, unité CNRS URA 1491, à l'Université Paris Sud, à Orsay.

T. BLISS et G. COLLINGRIDGE, *A Synaptic Model of Memory : Long-term Potentiation in the Hippocampus*, in *Nature*, vol. 361, pp. 31-39, 1993.

S. LAROCHE et B. DEWEER, *La mémoire chez l'homme et chez l'animal*, in *Traité de psychologie expérimentale*, sous la direction de M. Richelle, J. Requin et M. Robert, pp. 473-521, Presses universitaires de France, 1994.

S. LAROCHE et al., *Neural Mechanisms of Associative Memory*, in *Brain and Memory*, sous la direction de J. McGaugh, N. Weinberger et G. Lynch, pp. 277-302, Oxford University Press, 1995.

S. DAVIS et al., *Brain Structure and Task-specific Increase in Expression of the Gene Encoding Syntaxin 1B during Learning in the Rat*, in *European Journal of Neuroscience*, vol. 8, pp. 2068-2074, 1996.

S. DAVIS et S. LAROCHE, *A Molecular Biological Approach to Synaptic Plasticity and Learning*, in *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, vol. 321, pp. 97-107, 1998.