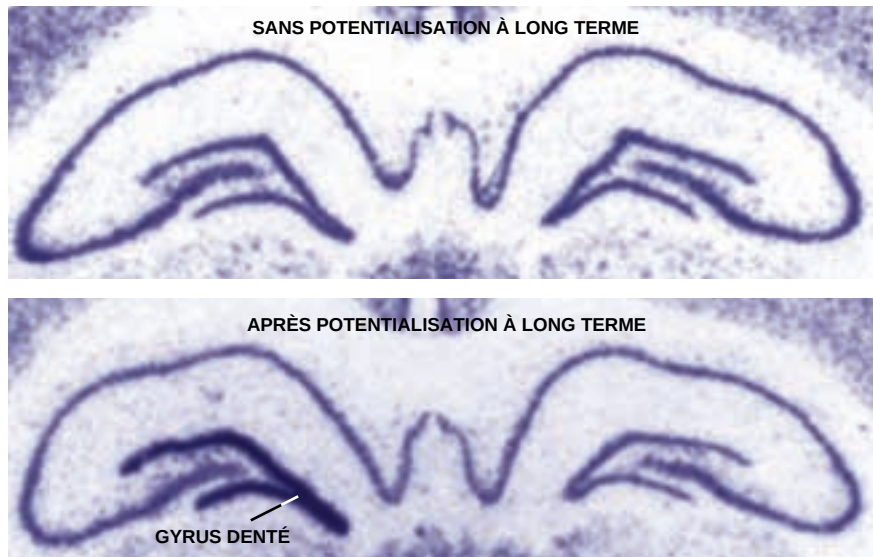


Quand on déclenche la potentialisation à long terme dans le gyrus denté, l'expression du gène de la syntaxine augmente pendant plusieurs heures dans les neurones postsynaptiques (voir la figure 7). Ensuite, la protéine est synthétisée et transportée vers les boutons terminaux des axones de ces neurones 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.

La localisation de la mémoire

JOAQUÍN FUSTER

Contrairement à ce que l'on croyait, aucune zone cérébrale n'est spécifiquement dédiée à un type particulier de mémoire, mais des réseaux interconnectés de neurones relient diverses régions pour construire «la» mémoire.

Les recherches faites sur les primates ont montré que la mémoire est stockée en grande partie dans le néocortex, c'est-à-dire dans la région du cortex cérébral la plus récente dans l'histoire de l'évolution, et que les divers types de mémoire sont formés de réseaux de neurones du néocortex. La région postérieure du cortex cérébral et la région frontale sont des régions essentielles pour la mémoire.

La mémorisation des souvenirs s'accompagne d'une modification des synapses, les contacts entre les neurones (voir *Les mécanismes de la mémoire*, par Serge Laroche, page 94) ; l'activation des synapses modifiées entre neurones interconnectés fait ressurgir les souvenirs qui y sont imprimés. Ainsi, ce sont des relations spécifiques entre neurones qui façonnent les souvenirs, et non des molécules ou des neurones de la mémoire.

Donald Hebb a émis le premier l'hypothèse selon laquelle, lorsqu'un neurone, dit présynaptique, en active un autre, dit postsynaptique, de façon répétée, des changements métaboliques surviennent, et l'efficacité de la transmission des signaux du neurone présynaptique vers le neurone postsynaptique augmente. Dans l'encéphale des mammifères, le phénomène électrique nommé potentialisation à long terme active durablement la transmission des signaux électriques à travers les synapses.

En outre, lorsque deux neurones ou deux systèmes de neurones sont activés à plusieurs reprises en même temps, l'activation de l'un favorise l'activation de l'autre. Grâce à divers mécanismes associatifs, les neurones sont interconnectés en unités fonctionnelles de mémoire, ensembles de neurones activés simultanément à l'évocation d'un même souvenir. Ce mécanisme d'association synchrone joue un rôle

essentiel dans la construction de ces unités fonctionnelles et dans l'acquisition de la mémoire.

Les souvenirs et les perceptions reposent sur des réseaux de neurones interconnectés. Chaque nouvelle perception ajoute des connexions à un réseau où sont déjà ancrées les perceptions précédentes. Chaque neurone ou groupe de neurones peut faire partie de plusieurs réseaux et, par conséquent, de plusieurs souvenirs. La conception de la mémoire a notablement évolué en quelques années, puisque l'on est passé de structures cérébrales limitées dédiées à des mémoires particulières à des systèmes de neurones tous doués de mémoire.

Dans le cortex, les réseaux de mémoire se construisent, des niveaux inférieurs, c'est-à-dire des zones corticales sensorielles ou motrices, jusqu'aux zones d'association. Sur le premier échelon de cette hiérarchie se trouvent les réseaux élémentaires de la mémoire sensorielle et motrice, qui sont les éléments constitutifs des réseaux sensoriels et moteurs complexes, à l'origine des réseaux plus élaborés dans le cortex associatif.

L'hippocampe, une structure profonde du lobe temporal, joue un rôle fondamental dans la formation des réseaux de mémoire dans le cortex associatif. Les personnes qui ont des lésions de l'hippocampe souffrent d'amnésie antérograde : elles ont beaucoup de difficultés à acquérir de nouveaux souvenirs et à les conserver. Les connexions réciproques entre l'hippocampe et les régions du néocortex où ont lieu les associations sont essentielles à l'acquisition de nouveaux souvenirs. On sait que certains mécanismes sont indispensables à la consolidation de la mémoire corticale, la conversion de la mémoire à court

terme en mémoire à long terme. Les noyaux amygdaliens sont d'autres structures du lobe temporal, indispensables à l'évaluation de la signification affective et émotionnelle des perceptions ; ils interviennent également dans la formation et dans la consolidation des souvenirs.

Mémoire d'espèce

Toute expérience s'intègre, grâce à de nouvelles connexions, dans les réseaux qui existent déjà et qu'elle active ; elle survient sur un substrat de mémoire ancienne qui lui est associée et qu'elle active parce qu'elle lui ressemble ou qu'elle s'y oppose. Le nouveau évoque l'ancien et, par association et par consolidation, devient partie intégrante de l'ancien.

Pour mieux comprendre la topographie de la mémoire, nous devons considérer les zones corticales sensorielles et motrices primaires comme les dépositaires d'une classe de mémoire innée que nous pourrions appeler «mémoire phylétique», c'est-à-dire mémoire de l'espèce. À la naissance, la structure synaptique de ces zones contient la somme des principales expériences acquises par l'espèce au cours de son interaction avec l'environnement. Il s'agit bien d'une mémoire, dans la mesure où, tout comme la mémoire personnelle, elle contient des informations qui peuvent être récupérées lors de stimulations sensorielles ou d'actions. Résultat de l'évolution, elle représente l'accumulation des expériences adaptatives de l'espèce.

Pour être utile, la mémoire phylétique requiert une «répétition», au début de la vie. Les expériences post-natales, au cours desquelles les zones sensorielles primaires doivent être stimulées pour que leur fonction se déve-