

Une souris intelligente

JOE TSIENT

En fabriquant des souris plus «intelligentes», les généticiens découvrent quelques-uns des mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire.

La souris au masque de fer, La vieille souris et la mer, La troisième souris, Des souris et des souris... L'annonce de souris rendues plus intelligentes par des manipulations génétiques a rapidement suscité des idées de pastiches, où la souris remplace l'animal intelligent par excellence qu'est l'être humain. Modifier les gènes de petits mammifères pour augmenter leurs capacités est une idée qui amuse. Pourtant, nous n'avons pas pensé à Mickey lors de nos travaux ; nous voulions comprendre les mécanismes cérébraux qui assurent l'apprentissage et certains types de mémoires.

En fabriquant une souche de souris intelligentes, nous avons corroboré une théorie des années 1950 sur l'apprentissage et la mémoire, et nous

avons démontré le rôle central d'une molécule particulière dans la mémorisation. Avec cette découverte, nous espérons avoir préparé le terrain pour la mise au point de médicaments contre des troubles du système nerveux, telle la maladie d'Alzheimer, ou de produits qui augmenteront les capacités d'apprentissage et de mémorisation ou, au moins, qui atténueront les déficits, tels ceux liés au vieillissement.

L'alphabet de la mémoire

Le cerveau humain est composé d'environ 100 milliards de cellules nerveuses, ou neurones, assemblés en un réseau d'où émergent des aptitudes mentales et cognitives : la mémoire,

l'intelligence, l'émotion, la personnalité... Les premières théories des mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire ont été proposées en 1949 par le psychologue canadien Donald Hebb : un souvenir serait créé lorsque l'action simultanée de deux neurones renforce la synapse, c'est-à-dire le point par lequel ils communiquent. Dans une synapse, l'information électrique d'un neurone présynaptique libère des molécules, nommées neuromédiateurs, qui diffusent dans la «fente synaptique» jusqu'à des récepteurs du neurone postsynaptique ; la liaison des neuromédiateurs à leurs

récepteurs déclenche la formation d'un nouveau signal électrique dans le neurone postsynaptique (voir la figure 4).

En 1973, à Oslo, Timothy Bliss et Terje Lømo ont découvert un système biologique conforme à la théorie de Hebb : les synapses d'une région cérébrale nommée hippocampe, connue pour être essentielle à la mémoire des êtres humains et des animaux, se renforcent après une stimulation électrique à haute fréquence. Cette augmentation de l'efficacité synaptique, nommée potentialisation à long terme, dure parfois plusieurs semaines. Puis d'autres équipes ont montré que des stimulations à basse fréquence des mêmes circuits de l'hippocampe diminuent durablement la force des connexions : cette réduction est une dépression à long terme.

L'augmentation ou la diminution de l'efficacité synaptique par la potentialisation et la dépression à long terme sont aujourd'hui les mécanismes les plus probables de stockage d'information dans le cerveau et d'effacement d'information. On sait que

des potentialisations ont également lieu dans d'autres régions cérébrales tels le néo-cortex, c'est-à-dire la matière grise à la périphérie des hémisphères cérébraux, et l'amygdale, une structure située devant l'hippocampe et qui intervient dans la commande des sensations.

Quelles sont les bases moléculaires de la plasticité synaptique ? Dans les années 1980 et 1990, des neurobiologistes ont montré que les potentialisations et les dépressions à long terme ne dépendent que de l'activation des récepteurs au NMDA (du nom de l'acide N-méthyl-D-aspartique, un composé de synthèse qui se lie à ces récepteurs), localisés sur la membrane des neurones postsynaptiques (voir *Les mécanismes de la mémoire*, par Serge Laroche, *Pour la Science*, décembre 1998).

Ces récepteurs sont des pores, formés de quatre sous-unités protéiques, qui commandent l'entrée d'ions calcium dans les neurones. Ils fonctionnent conformément à la théorie de Hebb : ils s'ouvrent quand ils se lient à un neuromédiateur (le gluta-

mate), tandis que leur parvient une modification électrique nommée dépolarisation membranaire. Ainsi, à la manière de commutateurs moléculaires, ils détectent des coïncidences, c'est-à-dire des associations de deux événements.

Malgré la découverte du rôle des récepteurs au NMDA dans la potentialisation ou la dépression, la compréhension moléculaire de l'apprentissage ou de la mémoire est longtemps restée inaccessible. Au cours des années 1980, Richard Morris et ses collègues de l'Université d'Édimbourg ont remarqué que les rats à qui l'on injectait dans le cerveau des inhibiteurs des récepteurs au NMDA réussissent moins bien que d'autres à un test nommé labyrinthe aquatique de Morris (voir la figure 2) : ce résultat est conforme à l'hypothèse selon laquelle l'apprentissage et la mémoire dépendent de la potentialisation à long terme.

