

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 réussissaient 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.



Les souris KO

Puis, en 1996, j'ai utilisé la technique des souris knock-out pour étudier le rôle des récepteurs au NMDA dans l'apprentissage et la mémoire. Chez les souris knock-out, un gène a été inactivé ou supprimé de toutes leurs cellules : on déduit la fonction du gène de l'observation physiologique et comportementale de ces animaux.

Toutefois, la plupart des souris knock-out meurent à la naissance ou peu après, car les gènes manquants sont indispensables au développement normal : c'est le cas des gènes qui codent les différentes sous-unités des récepteurs au NMDA. J'ai alors mis au point une méthode de suppression de la sous-unité NR1 du récepteur au NMDA dans une partie de l'hippocampe nommée CA1 (voir la figure 3).

Par chance, c'est dans cette région CA1 que la potentialisation et la dépression à long terme avaient été le plus étudiées. En outre, on savait qu'une lésion cérébrale de cette aire entraîne des déficits mnésiques : les variations de l'efficacité synaptique dans les régions CA1

de ces souris disparaissent. Ces dernières ont des représentations spatiales anormales et une mémoire spatiale déficiente : elles ne retrouvent pas leur chemin dans un labyrinthe aquatique. De plus, elles ont également des déficits dans plusieurs autres tâches de mémoire.

Toutefois, ces observations n'étaient pas une confirmation suffisante de l'hypothèse selon laquelle les récepteurs au NMDA sont essentiels pour la mémoire. En effet, les drogues qui bloquent les récepteurs perturbent souvent les activités sensorielles, motrices et comportementales. Elles pouvaient agir sur des molécules différentes des récepteurs au NMDA, de sorte que les déficits mnésiques des souris knock-out auraient été dus à d'autres anomalies, insoupçonnées et indépendantes des dépressions ou des potentialisations.

Obtiendrait-on des indications plus probantes en augmentant la fonction des récepteurs au NMDA chez la souris ? L'augmentation des capacités d'apprentissage et de mémoire de tels ani-

maux montrerait alors que les récepteurs au NMDA sont des éléments centraux des processus mnésiques.

Cette fois, je me suis intéressé à d'autres sous-unités des récepteurs au NMDA : les parties NR2A et NR2B. En effet, on savait que, chez des animaux tels que les oiseaux, les rongeurs et les primates, les récepteurs au NMDA restent actifs, c'est-à-dire ouverts, plus longtemps chez les jeunes que chez les adultes. Cette différence semblait expliquer les meilleures capacités d'apprentissage et de mémoire des animaux jeunes.

Or, lorsque les individus vieillissent, des récepteurs au NMDA dotés de la sous-unité NR2A remplacent ceux qui contiennent la sous-unité NR2B. Des expériences *in vitro* ont montré que les récepteurs à sous-unité NR2B res-



1. LORS D'UN TEST DE RECONNAISSANCE, les souris Doogie se souviennent plus longtemps d'un objet déjà vu (en jaune) : elles n'examinent que le nouvel objet présenté (en rouge).



Peter Murphy

2. DANS LE TEST DU LABYRINTHE AQUATIQUE DE MORRIS, on met une souris dans une piscine d'eau trouble, où elle nage à la recherche d'une plate-forme peu immergée sur laquelle elle peut se reposer au sec. Elle ne dispose pour la repérer que d'un point rouge placé sur



un rideau noir qui cerne le bassin. Les souris Doogie atteignent plus rapidement la plate-forme que les souris normales. De plus, lorsque la plate-forme est ôtée, les souris Doogie se souviennent de l'endroit où elle était et y passent plus de temps.