

tent ouverts plus longtemps que ceux à sous-unité NR2A.

Nous avons alors injecté, dans des ovules fécondés de souris, le gène qui code la sous-unité NR2B liée à un segment d'ADN qui favorise l'expression du gène dans le cerveau adulte ; ce complexe s'intègre aux chromosomes, qui reçoivent ainsi un exemplaire supplémentaire du gène NR2B. Chez les souris modifiées qui naquirent de ces ovules, les récepteurs au NMDA restent ouverts pendant environ 230 millisecondes, soit près de deux fois plus longtemps que chez des souris normales. De surcroît, les neurones de l'hippocampe des souris adultes renforcent leurs connexions synaptiques plus efficacement que ceux de souris normales du même âge : leurs connexions ressemblent à celles des souris juvéniles.

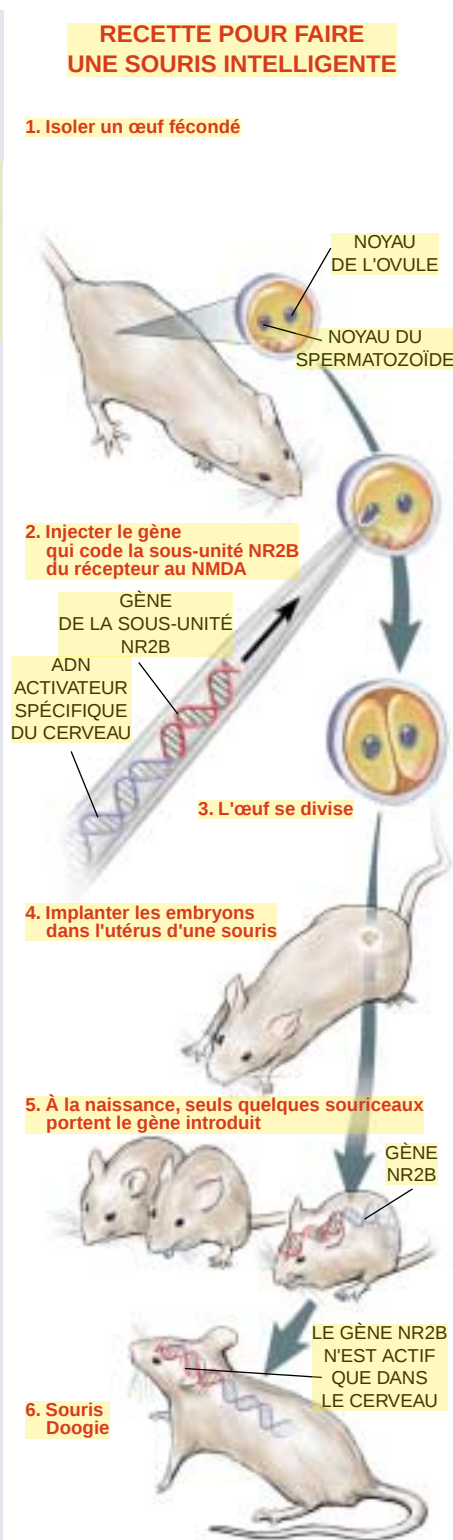
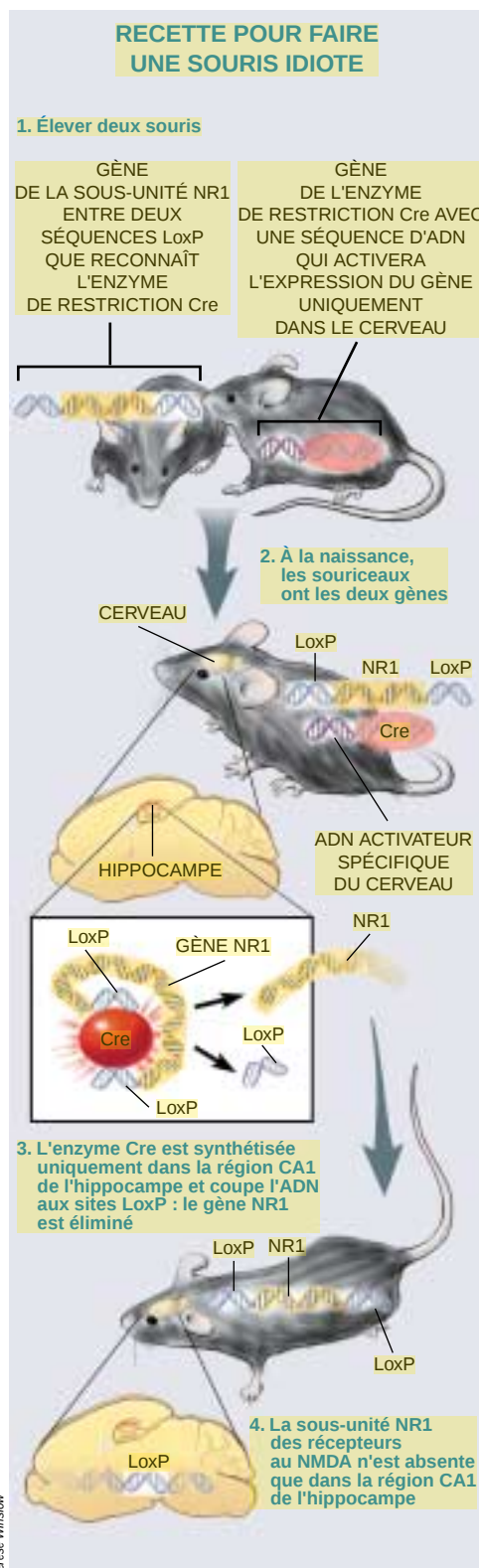
À chaque âge, sa sous-unité

Quelles sont les capacités d'apprentissage et de mémoire de ces souris baptisées Doogie (d'après un personnage de feuilleton télévisé)? Nous avons d'abord testé la reconnaissance des objets (l'un des aspects les plus primaires de la mémoire) : placées dans une boîte ouverte, des souris Doogie ont examiné deux objets pendant cinq minutes. Après plusieurs jours, nous avons remplacé l'un de ces objets et remis les souris dans la boîte. Les souris modifiées se souvenaient de l'objet ancien et n'avaient d'attention que pour le nouveau. En revanche, des souris normales consacraient autant de temps à chacun des deux objets : l'objet ancien ne leur était pas plus familier que le nouveau. Les tests successifs, à différents intervalles de temps, ont montré que les souris Doogie se souviennent des objets quatre à cinq fois plus longtemps que leurs congénères normales (voir la figure 1).

Puis, avec mon collègue Ya-Ping Tang, nous avons examiné la capacité des souris à associer un choc électrique léger à l'endroit où elles sont, ou à un certain son. Quelques jours plus tard, lorsqu'elles sont replacées au même endroit, ou soumises au même son, la probabilité que les souris Doogie s'immobilisent, c'est-à-dire qu'elles aient peur, est supérieure à celle des souris normales. Ces tests indiquent que les souris Doogie ont une meilleure mémoire.

Apprennent-elles également mieux? L'apprentissage et la mémoire sont des phases différentes du même processus progressif et continu, dont les étapes sont difficiles à distinguer : sans mémoire, l'apprentissage est

impossible, et sans apprentissage il n'y a pas de mémoire. Nous avons utilisé une expérience comportementale classique, nommée apprentissage de l'extinction de la peur, pour déterminer l'influence des altérations génétiques



3. GRÂCE À UN GÈNE SUPPLÉMENTAIRE de la sous-unité NR2B du récepteur au NMDA, les capacités de mémoire et d'apprentissage d'une souris augmentent (à droite). Au contraire, lorsque l'on supprime le gène de la sous-unité NR1 du même récepteur, la souris n'apprend plus.

des souris Doogie sur leur apprentissage.

Les animaux préalablement conditionnés dans la chambre à sol électrique étaient ensuite replacés à plusieurs reprises dans le même espace sans choc électrique : cinq transferts successifs, en moyenne, permettent à la plupart des animaux d'oublier l'association entre la chambre et la décharge électrique. Les souris Doogie apprennent à ne plus avoir peur en deux répétitions seulement. Elles ont également appris à ne plus avoir peur du son plus vite que les souris normales.

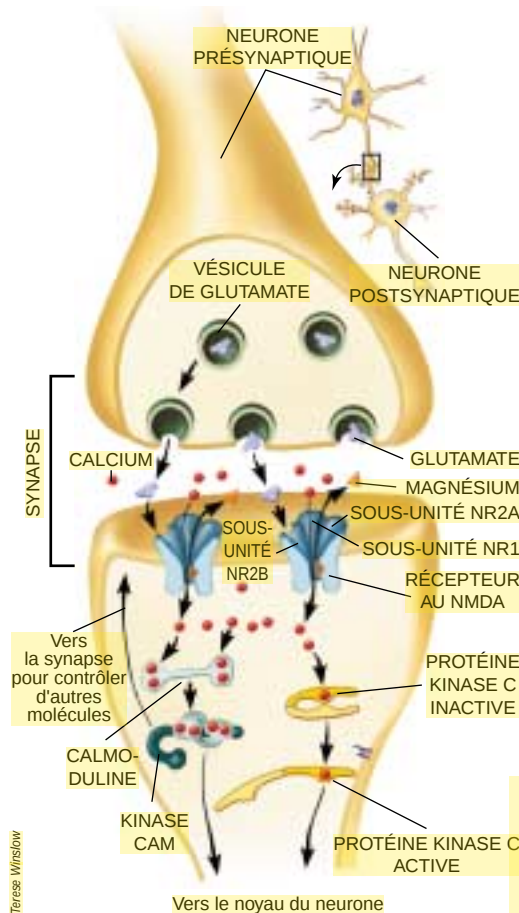
Enfin, dans le labyrinthe aquatique de Morris, les souris utilisent des indices visuels situés sur le mur du laboratoire pour localiser une plate-forme immergée dans une piscine d'eau trouble. Cette tâche, plus complexe, sollicite de nombreuses aptitudes cognitives tels l'analyse, l'élaboration d'une stratégie, l'apprentissage et la mémoire. Les souris modifiées génétiquement ont, à nouveau, battu les animaux normaux.

Nos résultats confirment la théorie de Hebb et montrent également que les récepteurs au NMDA sont des interrupteurs moléculaires de nombreuses formes d'apprentissage et de mémoire ; ce ne sont probablement pas les seuls.

De l'intelligence en sachet ?

Depuis la publication de nos résultats, le public s'interroge : pourra-t-on former des enfants plus intelligents ou des pilules qui amélioreront le fonctionnement du cerveau ?

Sans doute pas. Selon de nombreux biologistes, l'intelligence est une capacité à résoudre des problèmes qui, outre l'apprentissage et la mémoire, requiert des facultés telles que le raisonnement, l'analyse et la généralisation des informations acquises. La plupart des animaux apprennent, se souviennent, généralisent et résolvent différents types de problèmes, tels se repérer, anticiper les relations entre une cause et son effet, échapper aux dangers. Les humains ont également plusieurs formes d'intelligence, par exemple celles d'un bon mathématicien, d'un chef d'entreprise efficace ou d'un footballeur exceptionnel (voir *Les formes*



4. LES SYNAPSES sont les zones par lesquelles les neurones communiquent. Selon l'hypothèse la plus répandue, la mémoire dépend des récepteurs au NMDA, qui laissent passer les ions calcium vers l'intérieur du neurone postsynaptique. Ces récepteurs ne fonctionnent que lorsqu'ils détectent deux signaux simultanés : la libération de glutamate par le neurone présynaptique et un signal électrique qui entraîne la sortie d'ions magnésium par le canal du récepteur. L'entrée des ions calcium active une cascade de réactions enzymatiques qui renforcent la synapse.

d'intelligence, par Howard Gardner, *Pour la Science*, décembre 1998).

Comme l'apprentissage et la mémoire interviennent dans la résolution de problèmes, leur augmentation accroît probablement l'intelligence, mais dans des proportions qui dépendent des tâches à accomplir. Par exemple, des animaux qui reconnaissent mieux les objets et s'orientent mieux dans des labyrinthes trouveront sans doute plus facilement de la nourriture dans un

environnement naturel ou échapperont plus aisément à un prédateur, mais le génie génétique n'en fera pas des pianistes virtuoses.

L'observation d'une différence d'apprentissage et de mémorisation après une manipulation génétique mineure indique que la sous-unité NR2B est une piste possible pour de nouveaux médicaments contre des troubles de la mémoire. Par exemple, des composés augmentant l'activité ou la quantité des sous-unités NR2B amélioreraient la mémoire des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'autres troubles cérébraux.

Bien que l'augmentation de l'activité des sous-unités NR2B chez les souris Doogie n'ait entraîné ni toxicité, ni épilepsie, ni accident vasculaire cérébral, les pharmacologues devront évaluer les effets secondaires de ces drogues chez les êtres humains.

D'autre part, la découverte du rôle des récepteurs au NMDA pose des questions biologiques fondamentales : pourquoi la quantité de sous-unités NR2B diminue-t-elle avec l'âge ? Selon certains biologistes, le remplacement de la sous-unité NR2B par la sous-unité NR2A empêche la surcharge mnésique. Pour d'autres, la diminution des capacités mnésiques résulte d'une évolution adaptative : elle réduirait la probabilité que les individus âgés – qui, probablement, se sont déjà reproduits – rivalisent avec les jeunes dans la compétition pour des ressources telles que la nourriture ou pour des partenaires sexuels.

Ceux dont un proche souffre de la maladie d'Alzheimer peuvent en témoigner, la mémoire définit un individu bien plus que les caractéristiques faciales ou physiques. Ainsi, comprendre les mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémoire, c'est approcher notre identité et, au-delà, notre culture et notre civilisation.

Joe TSIEEN est neurobiologiste à l'Université Princeton.

Donald O. HEBB, *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*, John Wiley, 1949.

Larry R. SQUIRE, *Memory and Brain*, Oxford University Press, 1987.

Robert C. MALENKA et Roger A. NICOLL, *Long-Term Potentiation – A Decade of Progress ?*, in *Science*, vol. 285, n° 5435, pp. 1870-1874, 17 septembre 1999.

Joe Z. TSIEEN, *Enhancing the Link between Hebb's Coincidence Detection and Memory Formation*, in *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 10, n° 2, avril 2000.