

neurones qui fonctionnent avec le glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur (ces neurones glutamatergiques sont impliqués dans la mémoire). Au niveau de la terminaison présynaptique, les potentiels d'action véhiculés par l'axone entraînent l'ouverture de canaux ioniques calcium dépendant du voltage (aussi nommés canaux voltage-dépendants), c'est-à-dire qui s'ouvrent ou non selon la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane neuronale. Rappelons qu'une synapse est composée des boutons pré- et postsynaptiques et de l'espace qui les sépare.

L'entrée massive d'ions calcium dans le bouton présynaptique favorise la fusion des vésicules synaptiques (petits réservoirs sphériques) qui contiennent le glutamate avec la membrane du neurone présynaptique. Après la fusion, la vésicule s'ouvre vers l'extérieur, et le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique. Il s'y propage et se fixe sur des récepteurs portés par les dendrites ou le corps cellulaire du neurone postsynaptique. Ces récepteurs – AMPA et NMDA – sont des canaux qui laissent (ou non) passer les ions. La plupart du temps, les récepteurs NMDA ne s'ouvrent pas, car le canal est bloqué par un ion magnésium (Mg^{++}) volumineux.

Mémoire et plasticité synaptique

En revanche, les récepteurs AMPA s'ouvrent, et des ions sodium entrent dans le neurone : la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur du neurone diminue. Le neurone est activé : on dit qu'il est dépolarisé, c'est-à-dire qu'un potentiel postsynaptique excitateur est produit. Mais l'influence d'une synapse d'un neurone présynaptique sur le potentiel du neurone postsynaptique est limitée spatialement et, s'il n'est pas entretenu, le signal électrique émis au début de la dépolarisation s'affaiblit, puis disparaît.

Comment le signal est-il entretenu ? Au début d'un axone se trouve une zone – le segment initial ou la zone gâchette –, qui contient beaucoup de canaux ioniques voltage-dépendants. L'ensemble des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs provenant des dendrites et du corps cellulaire sont intégrés. Cela signifie qu'au niveau du segment initial, si la somme des excitations et des inhibitions donne une différence de potentiel égale à

–40 millivolts, alors les canaux voltage-dépendants (sodium et potassium) sont automatiquement activés, et un potentiel d'action (ou signal électrique) est produit.

Supposons qu'un premier canal sodium du segment initial s'ouvre : il en résulte une dépolarisation et un potentiel d'action qui se termine par la fermeture de ce canal et l'ouverture d'un canal potassium qui se referme rapidement à son tour. Mais la zone de dépolarisation s'étend jusqu'au deuxième canal sodium, c'est-à-dire qu'à son niveau, la différence de potentiel passe de –65 millivolts à –40 : un potentiel d'action est émis. Il se termine avec la fermeture du canal sodium et l'ouverture temporaire d'un canal potassium. Et ainsi de suite. De proche en proche, les canaux sodium et potassium voltage-dépendants s'ouvrent,

puis se ferment, permettant au potentiel d'action de se propager sans diminuer d'intensité tout le long de l'axone, jusqu'aux boutons synaptiques.

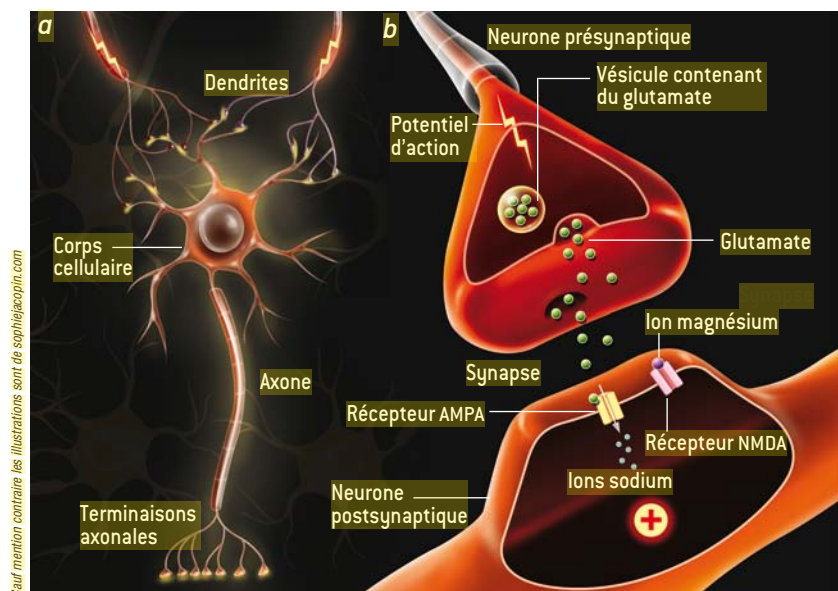
Pourquoi la plasticité cérébrale a-t-elle une importance dans le sujet qui nous occupe, à savoir la formation des souvenirs, leur stockage et leur rappel ? Dès 1949, le neuropsychologue canadien Donald Hebb posait les fondements des mécanismes de la mémoire. Selon lui, des « assemblées cellulaires », ou réseaux de neurones, sous-tendent la perception, mais aussi l'attention, la pensée ou la mémoire. Certains neurones sont parfois communs à plusieurs assemblées neuronales. Leur activation répétée et simultanée par une même stimulation modifie le fonctionnement ou la forme des contacts synaptiques entre ces neurones.

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA MÉMOIRE

La mémoire s'organise en plusieurs niveaux : **L** moléculaire, cellulaire, réseaux de neurones localisés, aires cérébrales, réseaux de neurones communiquant à grande distance et activés de façon intense et simultanée. Si l'on ne connaît pas encore de façon précise comment fonctionnent ces réseaux à grande échelle, certains mécanismes moléculaires et cellulaires ont été précisément décrits.

Chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire, de dendrites et d'un axone. Les informations circulent des dendrites vers le corps cellulaire, puis dans l'axone jusqu'aux terminaisons axonales qui se connectent avec les dendrites ou le corps cellulaire du neurone suivant (a).

Supposons qu'un signal, ou potentiel d'action, arrive à une terminaison axonale. Que se passe-t-il au niveau du bouton synaptique ? Les neurones impliqués dans la mémoire libèrent du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur. À l'arrivée d'un signal dans le neurone présynaptique, des vésicules contenant le glutamate fusionnent avec la membrane du neurone et déversent leur contenu dans la synapse (b). Dans cet exemple, le neurone postsynaptique porte deux des quatre sous-types de récepteurs du glutamate : NMDA et AMPA. Ces récepteurs sont des canaux laissant passer respectivement des ions calcium et des ions sodium. Généralement, le canal NMDA est bloqué par un volu-



Sauf mention contraire les illustrations sont de sophiejacopin.com

C'est ainsi que certains contacts synaptiques sont renforcés : ce sont les traces mnésiques.

Prenons un exemple. Sur la route que j'emprunte pour me rendre au laboratoire, il y a cette tour que j'ai mentionnée dans l'introduction. La première fois que je l'ai vue (et les fois suivantes), certains de mes neurones se sont activés « quasi simultanément ». Il s'agissait des neurones codant la couleur de la tour, sa forme, sa hauteur, son environnement. Les neurones activés simultanément par la tour font désormais partie d'une même assemblée cellulaire qui code et stocke l'information « tour du port ».

En 1973, les Britanniques Timothy Bliss et Tony Gardner-Medwin et le Norvégien Terje Lomo ont montré, chez le lapin, qu'un phénomène dit de potentialisation à long terme renforce l'efficacité de la

transmission synaptique dans le système nerveux central, confortant la théorie de Hebb. Une dizaine d'années plus tard, on découvrait l'existence du phénomène inverse, une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique dans le cervelet : c'est la dépression à long terme.

En quoi consistent les phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme ? Les plus étudiés reposent sur l'activation des récepteurs AMPA et NMDA. Reprenons l'exemple des deux neurones glutamatergiques. Une potentialisation à long terme est déclenchée par l'arrivée de plusieurs potentiels d'action

L'AUTEUR



Franck CHAILLAN est maître de conférences à l'Université Aix-Marseille, UMR-CNRS 7291,

LNC, à Marseille.

mineux ion magnésium qui empêche le passage des ions. Quand le glutamate se fixe sur ses récepteurs AMPA, des ions positifs entrent dans le neurone postsynaptique, et ce dernier est activé.

La mémoire repose sur le renforcement de certaines synapses. C'est le phénomène de potentialisation à long terme : quand un signal intense véhiculé par le neurone présynaptique parvient à une synapse, de nombreuses vésicules libèrent leur contenu dans la synapse. Les récepteurs AMPA sont activés « plus fortement », ce qui permet une entrée massive d'ions sodium. Qui plus est, les ions magnésium qui bloquaient les canaux NMDA sont expulsés par répulsion électrostatique en raison de la présence de nombreux ions positifs dans le neurone postsynaptique, de sorte que des ions calcium entrent en masse dans le neurone, ce qui déclenche une potentialisation (c).

Diverses modifications permettent l'entretien de la potentialisation à long terme. Ainsi, des canaux AMPA sont produits sur place et exposés en nombre sur la membrane. En effet, il existe des réserves d'ARN messagers codant ces canaux dans le bouton synaptique. La machinerie de traduction de ces ARN en protéines (des ribosomes) est également disponible localement (d). Ces récepteurs sont produits et dirigés vers la membrane. Des messages sont émis vers le noyau cellulaire, indiquant que le stock s'amenuise ; de nouveaux ARN messagers et des protéines issus du noyau sont acheminés pour restaurer le stock. La synapse où ces ARN doivent être délivrés est marquée (« tag ») portée par un complexe impliquant probablement le canal NMDA. Tous ces événements moléculaires simultanés renforcent cette synapse.

