

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 Lømo 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

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).

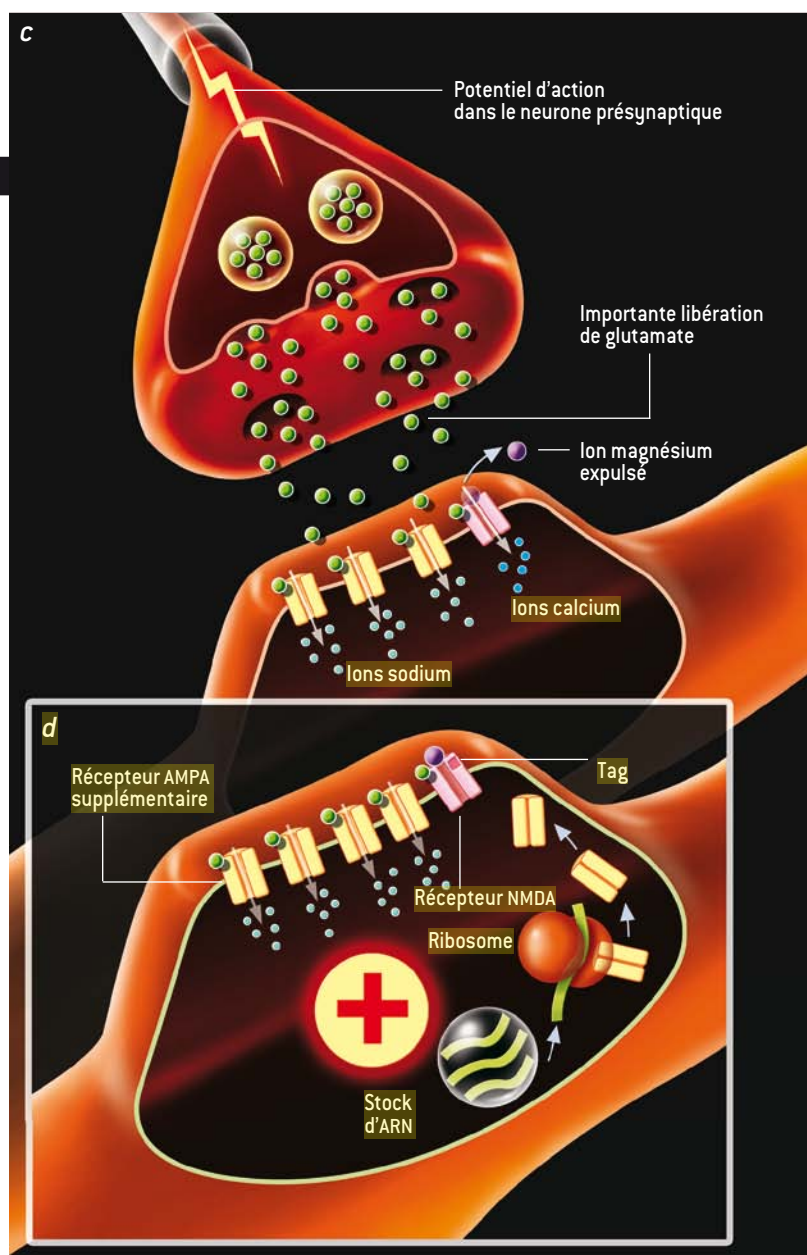
Diverses modifications permettent l'entretien de la potentialisation à long terme. Ainsi, des canaux AMPA sont produits sur place et exposés en nombre sur la membrane. En effet, il existe des réserves d'ARN messagers codant ces canaux dans le bouton synaptique. La machinerie de traduction de ces ARN 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.

■ L'AUTEUR

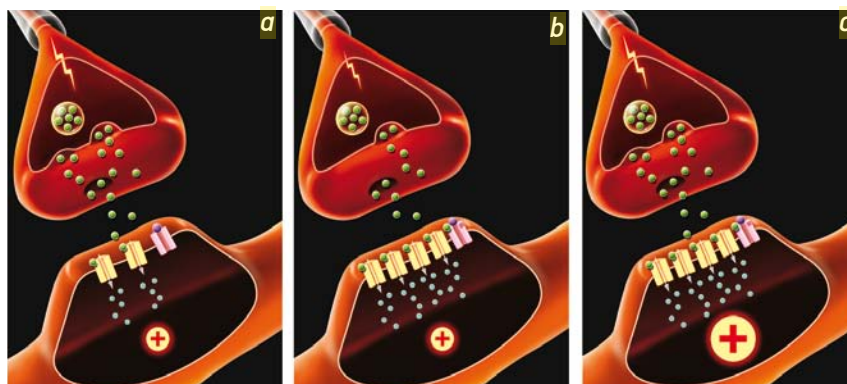


Franck CHAILLAN est maître de conférences à l'Université Aix-Marseille, UMR-CNRS 7291,

LNC, à Marseille.



1. LORS D'UNE POTENTIALISATION à long terme, le neurone postsynaptique est davantage activé. Supposons qu'un signal présynaptique active un neurone postsynaptique [a]. Après potentialisation, l'activation est plus efficace : le neurone postsynaptique est activé par moins de potentiels d'action [b] ; ou alors, pour un même potentiel d'action présynaptique, le neurone postsynaptique est davantage activé [c]. Quant à la dépression à long terme, elle réduit l'activation. Pour un signal présynaptique donné [d], l'activation est plus faible [e], voire absente : la synapse est dite silencieuse [f].



transmis simultanément dans le neurone présynaptique. Il en résulte une augmentation brève, mais importante, de glutamate dans la synapse. Comme la stimulation est importante, non seulement les récepteurs AMPA sont activés, mais c'est aussi le cas des récepteurs NMDA : les ions positifs dans le neurone postsynaptique sont si nombreux que l'ion magnésium qui bloquait le canal NMDA est expulsé (par répulsion électrostatique). Cette ouverture renforce notamment la concentration des ions calcium dans le neurone postsynaptique.

Une potentialisation à long terme entre deux neurones se traduit par une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique. Cela signifie que le neurone présynaptique active plus facilement le neurone postsynaptique (l'activation se produit avec moins de potentiels d'action) ou plus fortement (pour le même nombre de potentiels d'action, le signal véhiculé par le neurone postsynaptique est plus intense).

Inversement, une dépression à long terme affaiblit la transmission synaptique : le neurone présynaptique active moins efficacement le neurone postsynaptique et le signal véhiculé est moins intense (voir la figure 1). Elle résulte d'une augmentation faible, mais durable, de la concentration postsynaptique en ions calcium grâce, par exemple, à une activation des récepteurs NMDA qui laissent entrer le calcium. On admet généralement que la potentialisation à long terme est le phénomène moléculaire qui sous-tend la mémorisation, alors que la dépression à long terme serait associée à l'affaiblissement des connexions, donc à l'oubli. Toutefois, la dépression à long terme participe aussi à l'apprentissage, ce qui peut sembler paradoxal *a priori*.

Comme l'ont montré Graham Collingridge, de l'Université de Bristol, et T. Bliss,

la mise en place de la potentialisation et de la dépression à long terme dépend notamment de la simultanéité de mécanismes pré- et postsynaptiques. Différents mécanismes facilitent (ou inhibent) la dépolarisation du neurone postsynaptique, de sorte que la production de potentiels d'action augmente (ou diminue). La régulation des flux ioniques à travers les canaux est l'une des façons de contrôler la production des potentiels d'action, c'est-à-dire l'efficacité de la transmission synaptique. L'augmentation ou la diminution du nombre de ces récepteurs présents sur la membrane postsynaptique en est une autre.

Plasticité de courte ou de longue durée

De plus, certaines synapses sont silencieuses, car elles portent des récepteurs NMDA et des récepteurs AMPA inactifs sur le versant postsynaptique. Mais si les récepteurs AMPA deviennent actifs, ou si de nouveaux récepteurs AMPA sont intégrés, elles deviennent actives et fonctionnelles. Enfin, en fonction des sous-unités qui les composent, les récepteurs AMPA laissent aussi passer les ions calcium, favorisant la plasticité synaptique.

Les événements moléculaires qui ont lieu sur le versant présynaptique ont également des répercussions sur la transmission des signaux électriques. Quand la quantité de glutamate libérée dans la fente synaptique augmente, la potentialisation à long terme aussi ; quand elle diminue, c'est la dépression à long terme qui se met en place.

Quand une potentialisation ou une dépression à long terme est induite, des messagers dits rétrogrades sont libérés par le versant postsynaptique, mais agissent sur le versant présynaptique. Ils contrôlent

notamment la quantité de neurotransmetteur libéré. Enfin, certaines données expérimentales montrent que le nombre des boutons synaptiques augmente lors d'une potentialisation à long terme et diminue lors d'une dépression à long terme. Ainsi, des modifications fonctionnelles et morphologiques se combinent.

Ces changements sont le support de tout apprentissage et sont renforcés par le phénomène de dépression à long terme. Ce dernier, comme nous l'avons évoqué, participe à l'oubli, mais également à l'apprentissage. Quand un phénomène de potentialisation à long terme renforce certaines synapses et que, simultanément, la dépression à long terme en affaiblit d'autres, le rapport du signal sur le bruit de fond augmente : la potentialisation à long terme renforce le signal, tandis que la dépression à long terme réduit le bruit de fond, de sorte que la trace mnésique est renforcée.

Une fois déclenchées, la potentialisation ou la dépression à long terme peuvent se maintenir plus ou moins longtemps (de quelques minutes à plusieurs mois). Tous les changements à long terme nécessitent la production de nouvelles protéines, par exemple de récepteurs AMPA à intégrer dans la membrane pour une potentialisation à long terme, ou une production d'enzymes phospholipases qui atténuent l'action de ces récepteurs en cas de dépression à long terme. Pour ce faire, les ARN messagers stockés dans la synapse renforcée par la potentialisation doivent être traduits en protéines (les récepteurs AMPA, par exemple). Ces protéines sont produites dans la terminaison synaptique, la machinerie de production des protéines – des ribosomes – y étant présente.

Toutefois, pour remplacer les ARN messagers utilisés et maintenir le stock, il est nécessaire de modifier à long terme la