

L'ESSENTIEL

> La base de la mémoire est la capacité à associer plusieurs souvenirs à la suite les uns des autres, ce qui tisse un récit continu du passé.

> Des chercheurs ont observé que ce lien s'opère par le partage de neurones communs

à plusieurs souvenirs rapprochés dans le temps.

> En manipulant les « neurones partagés » au moyen de molécules ou de lasers, des neuroscientifiques ont réussi à faire ou défaire des associations de souvenirs.

L'AUTEUR



ALCINO J. SILVA
directeur du Centre intégratif de l'apprentissage
et de la mémoire à l'université de Californie à Los Angeles

Comment un souvenir en appelle un autre

OBSERVER DES SOUVENIRS SE FORMER DANS LE CERVEAU, ET MÊME VOIR DEUX SOUVENIRS SE LIER ENTRE EUX : C'EST AUJOURD'HUI POSSIBLE GRÂCE À DE NOUVEAUX TYPES DE MICROSCOPES.

Nos souvenirs dépendent de notre capacité à nous remémorer des détails sur le monde – le visage d'un enfant, un canard, un lac. Mais pour les transformer en expériences réelles, le cerveau doit les fusionner en un tout – le regard d'un enfant qui voit s'envoler un groupe de canards au milieu des roseaux sur le bord d'un lac.

Pour acquérir une vision d'ensemble de la mémoire, il faut aussi prendre en compte d'autres facteurs. Car notre survie en tant qu'espèce au fil des millénaires a dépendu de notre capacité à nous rappeler non seulement les bonnes informations – par exemple, un lion ou un serpent – mais aussi le contexte où ces informations se sont produites. A-t-on rencontré l'animal au cours d'une confrontation inopinée, sur une étendue isolée de savane africaine, ou lors d'une visite décontractée au zoo ?

La vie quotidienne nous confronte à d'autres dangers, mais là encore il s'agit d'être à même de relier les souvenirs les uns avec les

autres. Par exemple, pour savoir si un investissement financier est intéressant, il faut prendre en compte l'honnêteté et la fiabilité de la personne qui nous l'a conseillé. Ne pas être capable d'établir la connexion entre l'investissement et la source de la recommandation peut avoir des conséquences désastreuses.

Le champ des neurosciences est en train de prendre à bras-le-corps cette question fondamentale : comment notre cerveau relie-t-il nos souvenirs les uns aux autres dans le temps et l'espace ? Jusqu'à présent, l'immense majorité des recherches sur la mémoire se sont concentrées sur la manière dont nous acquérons, stockons, ravivons et altérons nos souvenirs individuels. Mais la plupart de ces souvenirs ne sont pas des entités uniques et isolées. Nous savons que le rappel d'un souvenir en ravive un autre, suscitant des séquences qui nous aident à mieux prédire et comprendre le monde qui nous entoure.

Les mécanismes fondamentaux que le cerveau utilise pour créer ces associations de souvenirs commencent à être mieux compris après vingt ans de recherches menées dans >

> plusieurs laboratoires, dont celui que je dirige. Comprendre les processus physiques mis en jeu dans l'intrication de ces souvenirs aura des conséquences qui, outre la connaissance de nos ressorts intimes, nous aideront peut-être à éviter les troubles de la mémoire mettant à mal notre capacité à former des souvenirs et à les lier les uns aux autres...

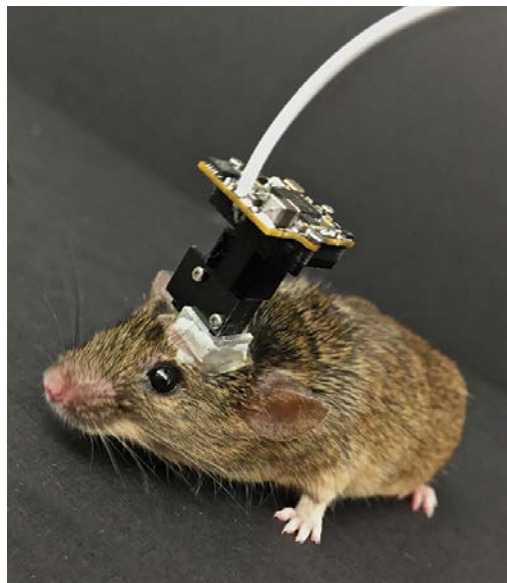
LA PROTÉINE CREB, ARCHITECTE DE LA MÉMOIRE

Lorsque nous avons commencé à étudier l'association des souvenirs, au début des années 1990, nous manquions encore des outils et connaissances nécessaires. Un élément déclencheur a été notre découverte de l'«allocation neuronale» : nous nous sommes aperçus que le cerveau utilise des règles spécifiques pour attribuer des fragments d'une information apprise à des groupes séparés de neurones dans des régions cérébrales impliquées dans la formation de la mémoire.

C'est le hasard qui nous a mis sur la piste de l'allocation neuronale. Tout a commencé lors d'une conversation que j'ai eue avec Michael Davis, un ami et collègue qui travaille aujourd'hui à l'université Emory, au cours d'une visite à l'université Yale en 1998. Michael Davis me faisait part de travaux où son équipe manipulait chez des rats un gène nommé *CREB* pour amplifier leur mémoire émotionnelle – par exemple l'association, dans leur mémoire, d'un bip sonore et d'un choc électrique.

Par le passé, mon laboratoire (aujourd'hui à l'université de Californie à Los Angeles, abrégée en UCLA) avait découvert, en collaboration avec d'autres chercheurs, que le gène *CREB* est nécessaire à la formation de la mémoire à long terme. Il remplit cette fonction en codant une protéine qui régule l'expression d'autres gènes nécessaires à la mémoire. Au cours d'un processus d'apprentissage, certaines synapses (les structures cellulaires que les neurones utilisent pour communiquer les uns avec les autres) sont formées, ou renforcées, de façon à faciliter les échanges entre neurones. La protéine CREB agit comme un architecte moléculaire dans ce processus. Sans son aide, la plupart des choses que nous vivons seraient oubliées.

Ce qui m'a surpris dans le récit de Michael Davis, c'est que son équipe avait réussi à améliorer la mémoire en n'augmentant la production de CREB que dans un petit sous-groupe de neurones de l'amygdale, une région cérébrale essentielle pour la mémoire des émotions. Une question me tarauda ensuite pendant des mois : comment la mémoire s'était-elle retrouvée dans une poignée de neurones où elle pouvait tirer avantage de quantités plus élevées de CREB ? Se pouvait-il que la protéine CREB non seulement orchestre la formation de souvenirs, mais aussi aide à assurer que les



Le miniscope est une innovation technique qui a permis à l'auteur et ses collègues de visualiser les souvenirs en formation dans un cerveau de souris. Grâce à lui, on observe directement les neurones qui s'activent dans le cerveau de l'animal, sans limiter les mouvements de ce dernier.

neurones qui la produisent aient plus de chances que les autres de participer à la formation de souvenirs ?

En science, il est tout aussi important de trouver les bonnes questions que d'y répondre. Lors de cette conversation, j'ai compris à quel point les neuroscientifiques connaissaient peu les règles qui assignent un souvenir donné à un groupe de neurones dans les différentes régions cérébrales qui gèrent notre mémoire. Nous avons donc décidé d'explorer cette question, et nous nous sommes concentrés sur les fonctions de la protéine CREB dans deux régions cérébrales clés pour la mémoire : l'amygdale, déjà citée, mais aussi l'hippocampe, crucial dans la mémoire des lieux.

QUELS NEURONES CRÉENT UN SOUVENIR ?

Notre première percée importante s'est produite lorsque nous avons recruté Sheena Josselyn, qui avait étudié CREB dans le laboratoire de Michael Davis. Dans une série d'expériences sur l'animal d'abord réalisées dans mon laboratoire et plus tard avec des collègues dans son propre laboratoire de l'université de Toronto, Sheena Josselyn s'est servie d'un virus pour introduire des exemplaires supplémentaires du gène *CREB* dans certains neurones de l'amygdale de souris. Elle a montré que ces neurones avaient dès lors près de quatre fois plus de chances de stocker des souvenirs effrayants que les cellules voisines.

En 2007, au terme d'une décennie d'efforts, mon équipe et celle de Sheena Josselyn ont accumulé les preuves que les souvenirs émotionnels ne sont pas attribués à des neurones au hasard dans l'amygdale. Les cellules qui prennent en charge les souvenirs sont celles qui produisent le plus de protéine CREB. Nous