

> 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...

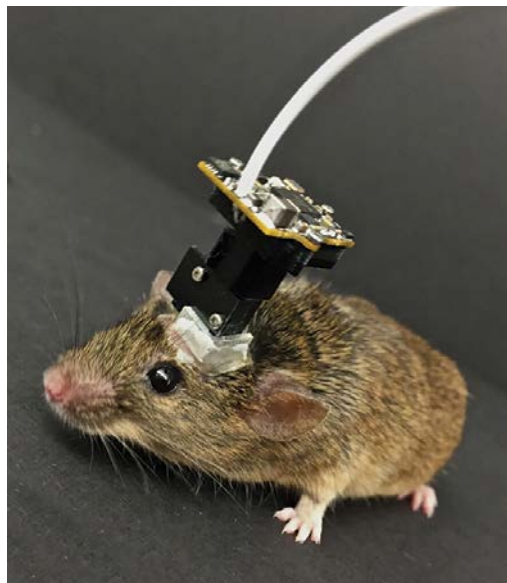
LA PROTÉINE CREB, ARCHITECTE DE LA MÉMOIRE

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

avons ensuite montré que cette protéine a une fonction analogue dans d'autres régions du cerveau, dont l'hippocampe et le cortex, la partie la plus externe du cerveau.

Pour confirmer le rôle de la protéine CREB dans l'allocation des souvenirs aux différents neurones, nous nous sommes orientés vers des méthodes récentes qui ont bouleversé l'étude de la mémoire au cours des dernières années. Ces techniques de laboratoire permettent d'activer ou de désactiver des neurones, avec pour effet de raviver un souvenir ou de le maintenir silencieux. C'est grâce à ces outils que Yu Zhou, dans mon laboratoire, a modifié un petit groupe de neurones de l'amygdale de souris de telle sorte qu'ils produisent de plus grandes quantités de CREB ainsi qu'une autre protéine mise au point par le laboratoire d'Edward Callaway à l'institut Salk d'études biologiques, à La Jolla, en Californie. Grâce à cette protéine, nous réduisons au silence les neurones produisant CREB au moment où nous le souhaitons. Lorsque nous éteignons les neurones riches en protéine CREB et laissons actifs ceux qui en produisaient des quantités plus faibles, la mémoire des émotions était supprimée chez ces animaux. Cela montrait que les neurones

plus facilement activables. Était-ce la raison pour laquelle les neurones produisant beaucoup de CREB étaient sélectionnés pour stocker les souvenirs? Pour répondre à cette question, Yu Zhou a modifié des neurones de l'amygdale de façon à leur faire produire davantage de protéine CREB. Et à l'aide d'électrodes microscopiques, elle a constaté qu'ils étaient dès lors plus faciles à «allumer» que les neurones non modifiés. Leur excitabilité accrue (une plus grande disposition à recevoir et à transmettre les influx électriques qui véhiculent l'information d'un neurone à l'autre) suggérerait que ces cellules étaient mieux préparées pour activer les processus nécessaires à la construction d'un souvenir.

Restait à tester cette idée. Yu Zhou a examiné en détail les connexions synaptiques des neurones produisant beaucoup de CREB. De très nombreuses observations ont depuis longtemps conduit à la notion que la force des connexions synaptiques est un aspect déterminant de la formation des souvenirs. Après avoir entraîné les souris à réaliser une tâche qui créait chez elles des souvenirs émotionnels, Yu Zhou a testé la force des connexions synaptiques de neurones de l'amygdale exprimant de fortes quantités de CREB. Pour cela, elle a stimulé les synapses de ces neurones à l'aide d'un faible courant électrique et a enregistré leurs réponses au moyen de fines électrodes. Comme elle s'y attendait, les synapses des neurones de l'amygdale produisant plus de CREB étaient plus puissantes que les autres, ce qui était en accord avec l'idée que ces neurones participaient au stockage des souvenirs.

ANCER UN SOUVENIR DANS UN GROUPE DE NEURONES

Dans une recherche encore plus récente, l'équipe de Sheena Josselyn a montré que le souvenir d'une expérience effrayante pouvait être stocké dans un ensemble prédéterminé de neurones de l'amygdale. Pour «flécher» ces neurones, les chercheurs leur avaient ajouté un type particulier de canal ionique qui augmente leur excitabilité (les canaux ioniques sont des pores ancrés dans la membrane des cellules). Le laboratoire d'Albert Lee, sur le campus de recherche Janelia de l'institut médical Howard-Hughes, à Ashburn, en Virginie, a obtenu un résultat similaire par une autre méthode: les chercheurs ont augmenté artificiellement l'excitabilité de neurones de l'hippocampe chez un rat lorsqu'il se trouvait en un endroit donné. Ils ont alors observé que ces neurones avaient tendance à se réactiver spontanément lorsque l'animal retournait au même endroit. Ce genre d'observation corrobore les nôtres: l'excitabilité joue un rôle essentiel dans la désignation des neurones mis en jeu pour stocker un souvenir donné.



Les neurones surexprimant le gène *CREB* ont quatre fois plus de chances de stocker des souvenirs que les cellules voisines



produisant de grosses quantités de CREB étaient de toute évidence impliqués dans le stockage des souvenirs.

Nous savions donc que les fortes concentrations de CREB pouvaient déterminer quelles cellules stockaient un souvenir en particulier, mais nous ne savions pas comment cela se produisait. Or Robert Malenka, de l'université Stanford, et ses collègues avaient par ailleurs découvert que le fait d'augmenter la quantité de CREB dans certains neurones les rendait

➤ Finalement, notre équipe et celle de Sheena Josselyn ont tiré parti d'une technique révolutionnaire appelée optogénétique, qui utilise des stimulations lumineuses pour activer ou éteindre les neurones. Grâce à cette approche, nous avons activé sélectivement des neurones plus riches en protéine CREB. Thomas Rogerson et Balaji Jayaprakash, à l'époque tous deux membres de mon laboratoire, ont tout d'abord modifié génétiquement des neurones de l'amygdale afin de leur faire produire davantage de protéine CREB, mais aussi la protéine channelrhodopsine-2, un canal ionique spécifiquement activé par la lumière bleue. Nous avons alors montré qu'il était possible de provoquer artificiellement le rappel d'un souvenir de peur chez des souris en utilisant la lumière bleue pour activer les neurones de l'amygdale plus riches en CREB, mais pas ceux qui en renfermaient moins. Ce qui était une autre façon de confirmer que la mémoire était stockée dans ces neurones à forte concentration de CREB.

LE COUPLAGE DES SOUVENIRS

En 2009, on m'a demandé d'écrire un article sur nos recherches sur la mémoire et j'ai profité de cette occasion pour présenter nos idées sur la façon dont les souvenirs sont associés dans le temps. La capacité de CREB à désigner quels neurones entrent dans la composition d'un souvenir – ce que nous appellerons l'allocation neuronale – m'a conduit à l'hypothèse que ce processus pouvait être la clé de notre capacité à lier les souvenirs les uns aux autres. C'est ce que nous avons alors nommé, dans mon laboratoire, l'hypothèse de l'allocation de lien : les neurones qui surexpriment le gène CREB étant plus facilement activés et donc plus plastiques, ils sont plus aptes à stocker un autre souvenir. Et lorsque deux souvenirs ont un grand nombre de neurones en commun, ils sont liés.

En conséquence, l'activation de ces neurones au cours de la remémoration d'un de ces deux souvenirs déclenche le rappel du second. Cette vision des choses débouchait sur une prédiction forte : deux souvenirs formés à peu de temps d'intervalle – la même journée, par exemple – ont plus de chances d'être liés que s'ils sont séparés par de plus longues périodes. Pour des intervalles supérieurs à une journée, le second souvenir ne bénéficie plus de l'excitabilité produite par le premier et se trouve donc stocké dans un autre sous-ensemble de neurones. La limite de temps imposée à l'association de souvenirs est *a priori* sensée, car les événements qui se produisent à l'échelle d'une journée ont bien plus de chances d'être connectés les uns avec les autres que ceux distants, mettons, d'une semaine.

En écrivant cet article et en mettant au clair mes idées, j'ai mieux cerné le défi que

SUR LA TRACE D'UN SOUVENIR

Plusieurs régions clés de notre cerveau interviennent dans la formation de nos souvenirs. Parmi elles, l'amygdale est essentielle pour les souvenirs à connotation émotionnelle, et l'hippocampe est impliqué dans la formation de ceux liés à nos expériences personnelles. L'équipe de l'auteur a montré que les neurones où l'on augmente artificiellement la production d'une protéine nommée CREB ont plus de chances de participer à l'encodage d'un souvenir.

Cerveau humain

