

Grâce à des études *post mortem* sur les animaux, on compare alors les neurones activés récemment – repérables grâce à l'activité des gènes exprimés immédiatement après la formation du souvenir – avec ceux signalés par le marqueur à longue durée. Cette étape identifie non seulement les neurones activés par un événement – auquel cas un neurone ne présente qu'un seul marqueur fluorescent –, mais aussi ceux qui sont sollicités par deux événements distincts: dans ce cas, deux marqueurs différents sont visibles au microscope.

UNE COMPÉTITION ENTRE NEURONES

En utilisant le même montage expérimental que précédemment, Denise Cai et son équipe ont montré que pendant un court intervalle de cinq heures, le recouvrement entre les neurones qui codent chacun des deux souvenirs – les neurones avec deux marqueurs – était nettement plus important que si les deux souvenirs avaient mis en œuvre des assemblées aléatoires de neurones. En revanche, si les deux événements mémorisés étaient séparés d'une semaine, le recouvrement ne dépassait pas la répartition aléatoire.

D'autres expériences réalisées par l'équipe de Sheena Josselyn à Toronto ont apporté des preuves supplémentaires de la validité de notre hypothèse d'allocation de lien. Non seulement elle a réalisé une nouvelle version de notre expérience de marquage neuronal, mais elle a aussi apporté de nouveaux indices comportementaux. Cette fois, les souris étaient non pas placées dans des contextes différents, comme

dans nos travaux, mais entraînées à distinguer deux sons différents, chacun associé à un choc électrique, les deux événements se produisant à des intervalles de temps différents. Lorsque six heures ou moins séparaient les deux événements, les souris s'immobilisaient ensuite plus longtemps à l'écoute du second son (sans électrochoc), signe que le souvenir associé à ce son était renforcé. Au-delà de six heures, ce n'était plus le cas. Les chercheurs de Toronto ont par ailleurs montré que lors du premier stimulus, dans l'amygdale latérale (une région importante dans le conditionnement de la peur), la proportion de neurones où la protéine CREB était activée augmentait pendant les six premières heures, puis redevenait normale dans les heures suivantes. En jouant sur l'excitabilité de ces neurones par optogénétique, les chercheurs ont alors montré qu'un phénomène de compétition détermine à quels neurones sont assignés deux souvenirs. Ils en proposent le scénario suivant: le premier événement augmente l'excitabilité d'un groupe de neurones – le lieu de son souvenir – en y augmentant l'activité de CREB. Si le deuxième événement a lieu dans les six heures suivantes, l'activité accrue de CREB favorise l'ancrage du second souvenir dans un groupe de neurones qui recouvre partiellement le premier, ce qui renforce le second souvenir. Au-delà de six heures, en revanche, tous les neurones ont *a priori* la même chance d'accueillir le deuxième souvenir, et il n'y a pas de recouvrement.

DEUX SOUVENIRS LIÉS SÉPARÉS AU LASER

Récemment, Kaoru Inokuchi et ses collègues de l'université de Toyama, au Japon, ont poussé cette analyse un cran plus loin. Ils ont utilisé la technique d'optogénétique pour inactiver, par de la lumière laser, le groupe de neurones partageant deux souvenirs émotionnels différents sans altérer l'activité des autres neurones, dont ceux propres et uniques à chacun des deux souvenirs. Les chercheurs ont montré qu'en inactivant les cellules partagées, ils abolissaient le lien entre les deux souvenirs, sans perturber le rappel de chaque souvenir individuel. Cette expérience élégante a fourni la preuve directe que les neurones partagés par deux souvenirs constituent le liant de notre mémoire.

Nous avons ensuite décidé d'étudier les liens entre souvenirs chez des souris plus âgées. Comparées aux jeunes, celles-ci produisent moins de protéine CREB dans leur cerveau, y compris dans les neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe. Il en résulte une moindre excitabilité, ce qui nous a amenés à prédire que les souris âgées devraient rencontrer des difficultés à lier différents souvenirs. C'est pourquoi Denise Cai et ses collègues ont entrepris de répéter sur des animaux âgés une grande ➤

Chez les souris âgées, les souvenirs sont moins liés car les réseaux de neurones qui les stockent se recouvrent moins. Mais on peut restaurer ce lien