

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

> partie des expériences que nous avons mises au point sur des souris jeunes. Les résultats nous ont surpris. Les chercheurs savent que les hypothèses ne sont que des outils, et nous ne nous attendions pas à ce que les nôtres soient forcément exactes. Mais cette fois, nos intuitions se sont révélées justes.

Je me rappelle encore le moment où Denise Cai a fait irruption dans mon bureau, tout essoufflée, pour me dire que nos souris âgées, bien que se rappelant chaque cage, avaient des difficultés à associer leurs souvenirs de l'une et de l'autre, et ce même lorsqu'elles les avaient visitées à cinq heures d'intervalle, une période amplement suffisante pour la formation d'un lien mnésique chez des souris jeunes. Et les images obtenues par miniscope montraient un très faible recouvrement des ensembles de neurones associés aux deux souvenirs...

Imaginez notre excitation ! Mais nous sommes restés prudents. Nous avons donc repris nos manipulations encore et encore pour confirmer nos observations : les résultats ont été encore plus convaincants. Les neurones des souris âgées, produisant de faibles quantités de protéine CREB, ne liaient pas les souvenirs avec la même efficacité que les plus jeunes.

Galvanisés par ces résultats, nous avons immédiatement élargi le spectre de nos recherches. Était-il possible d'augmenter artificiellement l'excitabilité d'un ensemble de neurones de l'aire CA1 juste au moment où les souris âgées exploraient les deux cages, de façon à réactiver dans la seconde certains des neurones sollicités dans la première ? Pour le savoir, nous avons mis en œuvre une technique d'un genre nouveau qui permet de munir un neurone de récepteurs sensibles à certaines molécules. Ainsi, en diffusant ces molécules aux alentours du neurone, on provoque son activation à volonté – une technique nommée *Dreadd* pour *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs* (récepteurs sur mesure activés exclusivement par des molécules sur mesure).

L'essentiel à retenir est l'aspect suivant : en injectant les molécules activatrices à l'animal aux moments souhaités, à savoir quand la souris pénètre dans la première cage, puis quand elle entre dans la seconde, on active à chaque fois le même groupe de neurones : ceux que l'on a modifiés dans l'aire CA1 de l'hippocampe pour porter les récepteurs. Et l'on crée ainsi un lien artificiel entre les souvenirs de ces deux instants.

De prime abord, l'idée d'une telle expérience paraissait pour le moins audacieuse. Une multitude de causes pouvaient la faire échouer. Premièrement, les souvenirs de lieux mettent en jeu des millions de neurones disséminés à travers diverses aires cérébrales interconnectées, et pas seulement la région CA1. Le vieillissement pouvait avoir affecté les

mécanismes d'association de souvenirs dans un grand nombre de ces aires, si ce n'était dans toutes. Et, de ce fait, même si nous réussissions à augmenter l'excitabilité d'un ensemble de neurones au sein de la zone CA1, ces cellules pouvaient tout à fait ne pas être les bonnes. Sans compter que nous ne savions pas si le degré d'excitabilité obtenu serait adapté.

RECOLLER LES SOUVENIRS ENSEMBLE

Et pourtant, l'expérience a fonctionné. La chance était décidément de notre côté. En restaurant un meilleur degré d'excitabilité neuronale dans un sous-ensemble précis de l'aire CA1 chez des souris âgées, nous avons réussi à allouer les deux souvenirs de cages en grande partie à un même groupe de neurones de cette zone, ce qui a restauré l'association des souvenirs chez ces animaux.

D'autres études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, tant chez des rongeurs que chez l'humain, ont par ailleurs précisé la façon dont les souvenirs s'interconnectent dans le cerveau. Notamment, Howard Eichenbaum, de l'université de Boston, et ses collègues ont montré chez le rat que l'organisation des souvenirs est très structurée, leurs éléments communs étant codés de façon similaire d'une expérience à l'autre. Alison Preston, de l'université du Texas, à Austin, et ses collègues ont quant à eux observé chez l'humain que la réactivation d'un souvenir peut influencer la façon dont un nouveau souvenir sera encodé.

L'arsenal croissant des outils disponibles pour mesurer et contrôler l'activité neuronale commence à révéler les mécanismes que notre cerveau utilise pour organiser l'information. À présent, notre équipe tente de prolonger ce travail dans de nouvelles directions. En collaboration avec la neurobiologiste et bio-informaticienne Panayiota Poirazi, de l'Institut de biologie moléculaire et de biotechnologie de la Foundation for research and technology – Hellas, en Grèce, nous construisons des modèles informatiques pour simuler comment et quand les souvenirs se lient. Nous essayons aussi de comprendre les mécanismes qui contrôlent l'intervalle de temps nécessaire pour que deux souvenirs s'associent dans telle ou telle région du cerveau.

Peut-être la compréhension de ces phénomènes nous aidera-t-elle un jour à mettre au point des traitements pour les troubles de la mémoire observés dans des maladies comme la dépression, le déclin cognitif lié à l'âge, la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Une chose est sûre : les recherches sur la formation des souvenirs sont désormais moins bridées par l'éventail des techniques disponibles que par les limites de notre imagination. ■

EN CHIFFRES

25 %

des neurones activés par un premier souvenir le sont aussi par un second, moins de 5 heures plus tard. Cette réutilisation assure un lien entre les deux événements passés. Par comparaison, seuls 3 % des neurones sont réactivés si l'intervalle est de 7 jours.

BIBLIOGRAPHIE

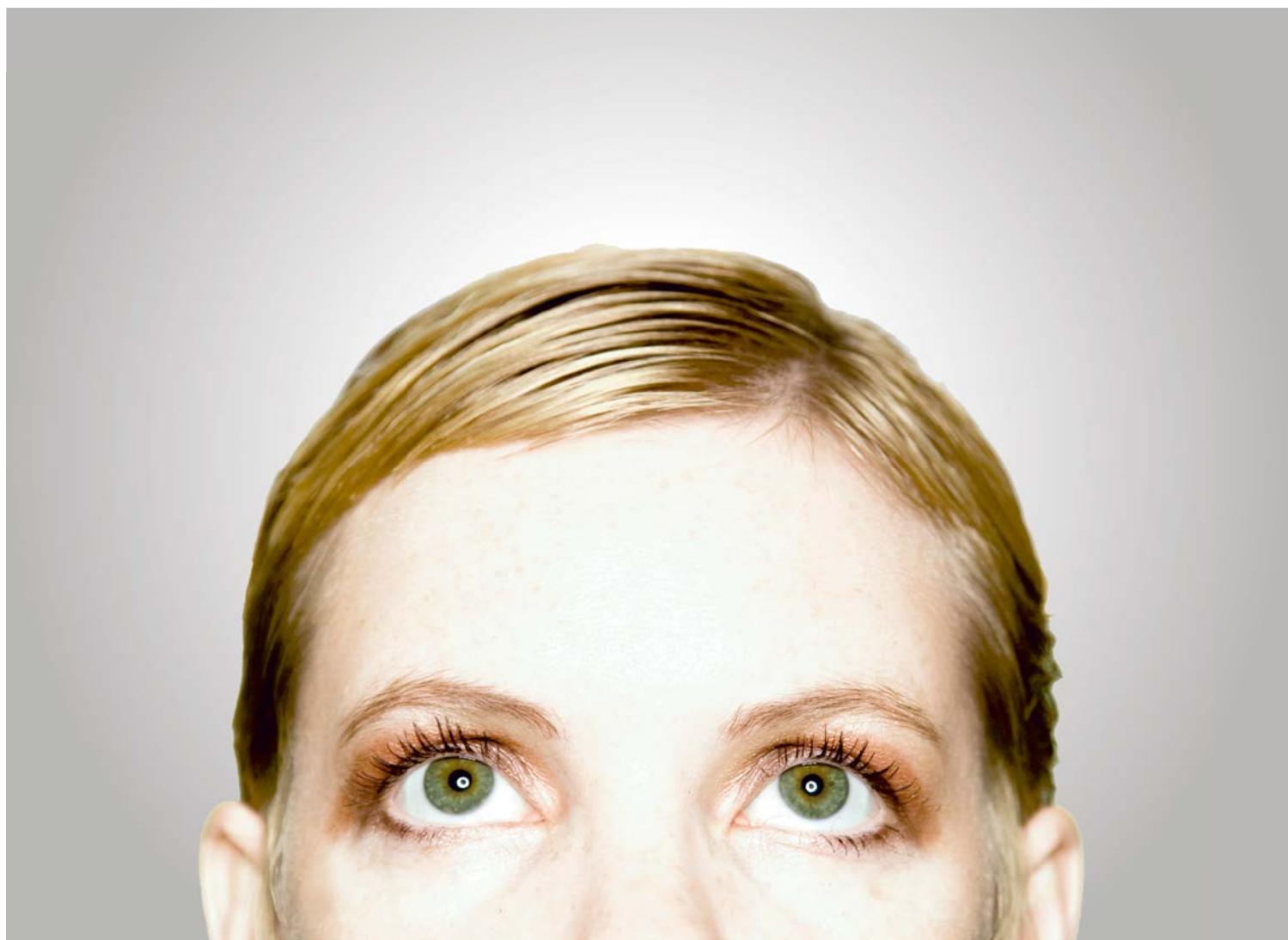
D. J. Cai et al., **A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time**, *Nature*, vol. 534, pp. 115-118, 2016.

A. J. Rashid et al., **Competition between engrams influences fear memory formation and recall**, *Science*, vol. 353, pp. 383-387, 2016.

M. L. Schlichting et A. R. Preston, **Memory integration : Neural mechanisms and implications for behavior**, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 1-8, 2015.

S. A. Josselyn et al., **Finding the engram**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16(9), pp. 521-534, 2015.

Thomas Rogerson et al., **Synaptic tagging during memory allocation**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 15(3), pp. 157-169, 2014.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org

L'ESSENTIEL

> Le cerveau empêche les souvenirs de se mélanger en encodant les caractéristiques de chaque événement ou situation d'une façon qui nous permet de les différencier.

> Ce processus a lieu dans une région du cerveau qui génère des neurones tout au long de la vie. Ces derniers joueraient un rôle clé dans ce mécanisme.

> Les personnes souffrant de troubles anxieux ont des difficultés à distinguer les situations dangereuses de celles sans risque.

> Augmenter la neurogenèse chez ces personnes pourrait les aider à retrouver cette capacité.

LES AUTEURS



MAZEN A. KHEIRBEK
maître de conférences
en psychiatrie
à l'université de Californie
à San Francisco



RENÉ HEN
professeur de psychiatrie,
neurosciences et
pharmacologie à l'université

Des neurones en plus pour une mémoire bien rangée

OÙ AVEZ-VOUS GARÉ VOTRE VOITURE HIER SOIR ? ET AVANT-HIER ?
CHAQUE JOUR, NOTRE CERVEAU PRODUIT DE NOUVEAUX NEURONES
QUI NOUS AIDENT À DISTINGUER LES SOUVENIRS SEMBLABLES.
ET À ÉVITER DU MÊME COUP LES ASSOCIATIONS ANXIOGÈNES.

Des siècles durant, on a cru que le cerveau adulte ne pouvait fabriquer de nouveaux neurones. Même Santiago Ramón y Cajal, l'histologiste barcelonais qui fut, à la fin du XIX^e siècle, le père fondateur des neurosciences modernes, a déclaré impossible un tel renouvellement neuronal. Après des décennies d'observation minutieuse et d'illustrations détaillées de l'architecture microscopique des cellules nerveuses et de leurs connexions, Ramón y Cajal a conclu que, dans le cerveau adulte, «les voies nerveuses sont quelque chose de fixe, de fini et d'immuable; tout peut mourir, rien ne peut naître» (*Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, 1914).

Ainsi, quand Joseph Altman, travaillant alors à l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), publia dans les années 1960

une série d'articles montrant que de nouveaux neurones apparaissaient dans le cerveau de cochons d'Inde adultes, il fut largement ignoré. Cette indifférence n'est pas très surprenante: d'un point de vue purement logique, l'ajout de nouveaux neurones dans un cerveau pleinement développé pourrait conduire à un désastre. Après tout, le cerveau stockant des informations dans des réseaux spécifiques de connexions nerveuses, on pourrait penser que l'introduction aléatoire de cellules inexpérimentées dans ces réseaux paralyserait notre capacité d'encoder et de récupérer correctement les informations, et sèmerait ainsi la confusion dans nos mémoires.

Mais la logique s'incline devant les résultats expérimentaux et, dans les années 1990, les données ont commencé à affluer. En examinant minutieusement des cerveaux de rongeurs, de singes et même d'humains adultes, des >