

## Mécanismes de consolidation de la mémoire

### Importance de l'étiquetage précoce des neurones du néocortex

Edith Lesburguères, Bruno Bontempi



Institut des maladies neurodégénératives (IMN) ; CNRS UMR 5293 ; Université Bordeaux 1, avenue des Facultés, 33405 Talence, France.  
[edith.lesburgueres@gmail.com](mailto:edith.lesburgueres@gmail.com)  
[b.bontempi@u-bordeaux2.fr](mailto:b.bontempi@u-bordeaux2.fr)

#### La consolidation systémique de la mémoire

Nos souvenirs ne sont pas acquis dans leur forme définitive. En effet, une mémoire récemment acquise est initialement labile, sensible aux interférences et à l'oubli ; elle doit subir un processus dit de consolidation mnésique qui lui confère stabilité et persistance dans le temps [1]. En neurosciences cognitives, le terme de consolidation « systémique » se définit par la réorganisation progressive des circuits neuronaux qui participent à la formation de la mémoire à long terme, un processus qui peut s'étendre sur des jours, des mois, voire des années. Selon les théories actuelles, la stabilisation et la conservation des souvenirs seraient tributaires d'une interaction temporaire entre la formation hippocampique et différentes régions corticales dépositaires des souvenirs [2-5]. Au cours de ce dialogue, l'hippocampe serait capable, grâce à ses fortes capacités associatives, de réactiver, au cours de périodes dites *off-line* - de repos ou de sommeil -, les différents modules néocorticaux qui ont participé à l'encodage de l'information [6, 7]. La récurrence de ces réactivations conduirait à la modification progressive de l'architecture du réseau néocortical par le renforcement des connexions cortico-corticales existantes ou par la création de nouvelles connexions synaptiques [8], assurant ainsi le stockage d'une trace mnésique stable et durable au niveau néocortical. Bien que l'existence de ce dialogue soit largement admise,

les mécanismes neurobiologiques qui le sous-tendent restent encore méconnus.

#### Le dialogue hippocampo-cortical

Dans la perspective de pouvoir appréhender précisément la cinétique du dialogue hippocampo-cortical au cours du processus de consolidation mnésique, nous avons utilisé chez le rat une tâche comportementale de transmission sociale de préférence alimentaire, qui, après une session unique d'acquisition, induit une mémoire robuste et durable. La nature associative de cette mémoire olfactive requiert l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe et de régions corticales spécifiques telles que le cortex orbitofrontal, une région impliquée notamment dans le traitement d'informations olfactives complexes [9]. À l'aide d'une approche d'imagerie cellulaire couplée à une procédure pharmacologique d'inactivation transitoire, nous avons tout d'abord mis en évidence la contribution de l'hippocampe au rappel des informations récentes (délai de 1 jour après l'acquisition), mais pas anciennes (délai de 30 jours), confirmant le rôle transitoire de cette structure dans la consolidation à long terme d'informations olfactives associatives. À l'inverse, le cortex orbitofrontal n'est requis que pour le rappel à long terme des informations (délai de 30 jours). En accord avec les prédictions des modèles dits « connexionnistes » [8], la réorganisation au cours du temps du réseau neuronal cortical qui sous-tend le rappel de la mémoire associative olfactive s'accompagne également de change-

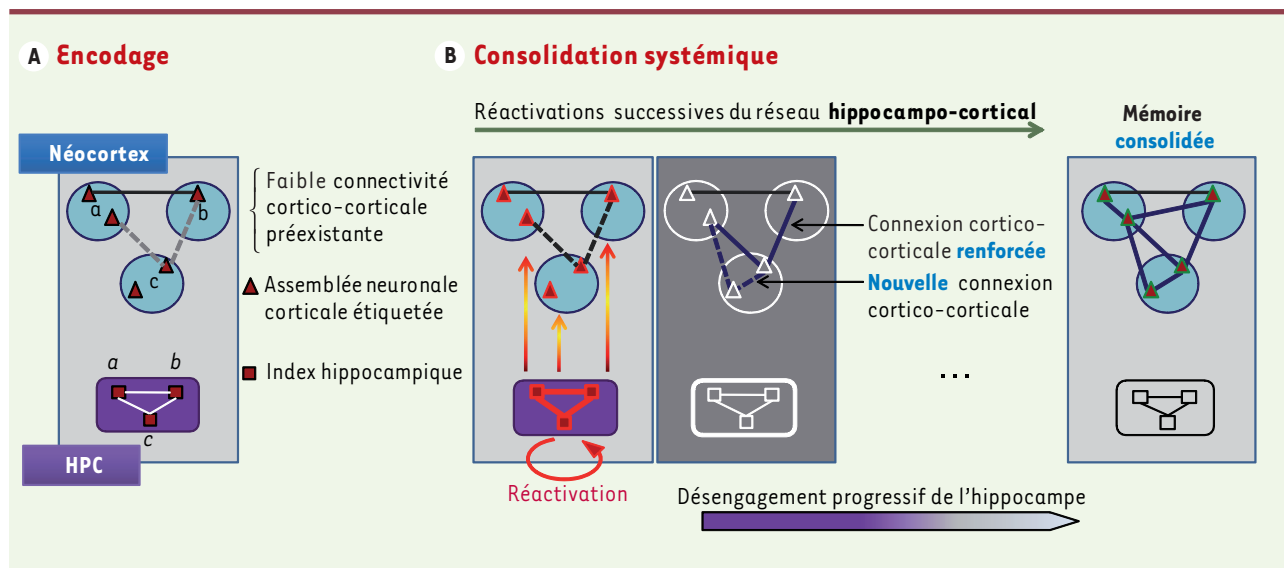
ments progressifs de son architecture. Ainsi, nous avons mis en évidence dans le cortex orbitofrontal une augmentation du nombre d'épines dendritiques et la formation de nouvelles synapses.

Il s'agissait ensuite de déterminer si ce remodelage synaptique au niveau du cortex orbitofrontal au cours du processus de consolidation était tributaire de l'implication fonctionnelle de l'hippocampe. Nos données indiquent que l'inactivation chronique de l'hippocampe au cours des deux semaines qui suivent la phase d'acquisition (période précoce) altère les performances mnésiques à long terme (30 jours) et, de façon intéressante, abolit également l'augmentation de la densité des épines des neurones du cortex orbitofrontal normalement observée après ce délai. En revanche, le blocage de l'activité hippocampique au-delà de la période précoce n'a aucune incidence sur le rappel à long terme. Parallèlement, comme pour l'hippocampe, l'inactivation chronique du cortex orbitofrontal au cours de la période précoce entraîne les mêmes effets délétères à long terme sur les performances mnésiques et sur la plasticité structurale dans cette région. Ces résultats mettent en évidence l'importance d'une activité conjointe, mais limitée dans le temps, entre l'hippocampe et le néocortex au cours du processus de stabilisation des souvenirs à long terme.

#### Le processus d'étiquetage des neurones du néocortex

Au cours du dialogue hippocampo-cortical, l'hippocampe serait ainsi

Les vidéos de ces présentations sont accessibles via ce lien : <http://www.academie-sciences.fr/video/v070611.htm>



**Figure 1. Modèle du concept d'étiquetage précoce des neurones du néocortex.** **A.** Les différents éléments d'un événement vont être encodés au sein d'un vaste réseau de modules néocorticaux (a, b et c). Les assemblées neuronales néocorticales activées au cours de la phase d'encodage vont alors subir un processus d'étiquetage. La faible connectivité entre ces différents modules ne permet cependant pas à ce stade de relier les différents éléments encodés en une représentation mnésique unifiée et stable. Parallèlement, l'hippocampe (HPC) va encoder et associer, sous la forme d'index hippocampiques, les « adresses » néocorticales des modules a, b et c. **B.** Lors de phases de repos ou de sommeil qui suivent la phase d'acquisition, la réactivation des index hippocampiques au cours du dialogue hippocampo-cortical va entraîner la réactivation spécifique des assemblées neuronales étiquetées permettant à la fois le renforcement des connexions cortico-corticales existantes et la création de nouvelles connexions. La répétition de ces réactivations au cours du processus de consolidation systémique va ainsi permettre la stabilisation de la mémoire au sein du réseau néocortical, qui pourra alors assurer à lui seul le rappel des souvenirs, et ce sans la contribution de l'hippocampe.

capable de diriger la réorganisation progressive de l'architecture des réseaux néocorticaux. Cependant, comment cette structure est-elle capable de dialoguer précisément avec les « bons » modules néocorticaux qui participent au stockage de la mémoire à long terme ? Nous avons alors émis l'hypothèse que les différentes assemblées de neurones néocorticaux qui sont recrutées au moment de l'encodage pourraient subir un processus dit « d'étiquetage neuronal » qui permettrait à l'hippocampe de les réactiver par la suite au cours du processus de consolidation (Figure 1). Conformément à cette hypothèse, l'inactivation du cortex orbitofrontal au moment de l'encodage n'interfère pas avec l'acquisition de la tâche, mais empêche spécifiquement l'établissement d'une mémoire à long terme et abolit également l'augmentation de la densité des épines corticales qui y est normalement associée. Sur le plan cellulaire, cet étiquetage requiert

l'activation des récepteurs AMPA, NMDA et de la voie de signalisation des MAPK, ainsi que l'acétylation des protéines histones impliquées dans la régulation de l'état transcriptionnel de la chromatine. Nous avons également mis en évidence que le processus d'étiquetage précoce des assemblées neuronales dans cette région est spécifique de l'information encodée, et que la manipulation pharmacologique de la qualité de ce processus influe directement sur la persistance de la mémoire par son effet sur la cinétique des interactions hippocampo-corticales.

La spécificité de ce processus d'étiquetage permettrait non seulement de minimiser les interférences entre des expériences différentes en assurant l'établissement efficace d'une trace mnésique stable et durable au sein d'un vaste réseau néocortical, mais également de fournir une indication, sous la forme d'une signature particulière, quant aux différents éléments d'un événement qui

doivent être retenus comme pertinents et ainsi être consolidés. Bien que de futures investigations s'avèrent nécessaires pour déterminer le devenir de ces étiquettes une fois la mémoire consolidée, il est tentant d'envisager qu'elles puissent être, au moins partiellement, conservées. En effet, des assemblées neuronales précédemment étiquetées pourraient ainsi faciliter l'incorporation plus rapide d'informations similaires au sein de schèmes corticaux déjà établis [10]. Enfin, le processus de consolidation systémique concerne les mémoires dites « déclaratives » (mémoires des faits et des connaissances), mais la généralisation de ce concept d'étiquetage neuronal au moment de l'encodage en tant que processus déterminant pour la consolidation des mémoires non déclaratives reste encore à établir.

L'ensemble de ce travail a apporté un éclairage nouveau sur le rôle du néocortex, longtemps considéré comme un acteur uniquement tardif au cours de la

consolidation systémique de la mémoire. La mise en évidence d'un étiquetage des neurones du néocortex au moment de l'encodage comme processus neurobiologique déterminant pour la formation et la conservation de nos souvenirs ouvre des perspectives intéressantes quant à la possibilité d'agir sur ces souvenirs avant même leur formation. Ces étiquettes constituent de nouvelles cibles thérapeutiques, et l'identification de leur nature moléculaire pourrait ainsi permettre le développement d'agents pharmacologiques visant non seulement à contrecarrer les déficits mnésiques associés à différentes pathologies telles que les maladies neurodégénératives, mais également à

améliorer nos capacités de mémorisation dans la vie de tous les jours. ♦

### Making our memories last: the necessity of an early neocortical tagging process

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 2004 ; 55 : 51-86.
2. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 1996 ; 6 : 81-92.
3. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 119-30.
4. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the

hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 1995 ; 102 : 419-57.

5. Wang SH, Morris RG. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu Rev Psychol* 2010 ; 61 : 49-79.
6. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010 ; 11 : 114-26.
7. Wittenberg GM, Sullivan MR, Tsien JZ. Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation. *Hippocampus* 2002 ; 12 : 637-47.
8. Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K. Cortical rewiring and information storage. *Nature* 2004 ; 431 : 782-8.
9. Schoenbaum G, Roesch M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron* 2005 ; 47 : 633-6.
10. Tse D, Langston RF, Kakeyama M, et al. Schemas and memory consolidation. *Science* 2007 ; 316 : 76-82.

## ACADÉMIE DES SCIENCES

### Contrôle du développement embryonnaire par des petits ARN issus de transposons

Catherine Papin, Martine Simonelig



Institut de génétique humaine, UPR1142-CNRS,  
141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier, France.  
[catherine.papin@igh.cnrs.fr](mailto:catherine.papin@igh.cnrs.fr)  
[martine.simonelig@igh.cnrs.fr](mailto:martine.simonelig@igh.cnrs.fr)

#### Les transposons et leur régulation par les piARN

Les éléments transposables ou transposons sont des séquences répétées d'ADN qui ont la capacité de se déplacer dans le génome, par transposition, et de provoquer des mutations. Le phénomène de transposition est en général assez rare, mais les transposons sont pourtant des constituants très importants des génomes eucaryotes et peuvent en représenter une grande proportion. Ils composent, par exemple, 45 % du génome humain [1]. Ces transposons, découverts dans les années 1950, ont longtemps fait figure de parasites du génome. Ils sont maintenant considérés comme des acteurs incontournables de la dynamique et de l'évolution des génomes parce qu'ils créent des mutations,

des réarrangements chromosomiques ou de nouvelles régulations en s'insérant à proximité de gènes [1]. Il est cependant essentiel de réprimer la transposition afin, notamment, de maintenir l'intégrité de l'ADN dans les cellules germinales et permettre sa transmission à la génération suivante. Des mécanismes de répression de la transposition ont donc été mis en place par les génomes hôtes. Une voie de régulation spécifique impliquant des petits ARN non codants, les *Piwi-interacting* ARN ou piARN, permet de réprimer la transposition des transposons dans la lignée germinale [2-4]. Les piARN sont de petits ARN de 24 à 29 nucléotides. Leur production dépend des protéines Argonaute de la famille Piwi : Piwi, Aubergine (Aub) et Ago3 chez la drosophile. Les piARN sont issus d'ARNm (ARN messagers) provenant majoritairement d'éléments transposables et de

séquences répétées composées d'éléments transposables défectifs, appelées piARN *clusters*. Les piARN sont donc des fragments d'ARN issus d'éléments transposables. Ils s'associent aux protéines Argonaute de la famille Piwi et répriment les transposons par un mécanisme commun à toutes les voies de répression par les petits ARN non codants : la reconnaissance d'un ARN cible (ici l'ARNm de transposon) par les petits ARN non codants (ici les piARN) *via* leur complémentarité de séquences. Cette interaction conduit au clivage de l'ARNm de transposon par les protéines Argonaute, produisant ainsi des piARN.

#### Rôle clé de la dégradation des ARNm maternels lors de l'activation du génome zygotique

Chez de nombreuses espèces, les gènes de l'embryon ne sont pas exprimés lors

Les vidéos de ces présentations sont accessibles *via* ce lien : <http://www.academie-sciences.fr/video/v070611.htm>