

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire

par Serge Laroche

*Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication,
CNRS UMR 8620, Université Paris-Sud, 91405 Orsay, France*

Tél : 33 (0) 1 69 15 62 17. Fax : 33 (0) 1 69 15 77 26. E-mail : serge.laroche@ibaic.u-psud.fr

Reçu le 29 mars 2001

RÉSUMÉ

On admet généralement que l'information en mémoire est encodée sous forme de configurations spatio-temporelles d'activité dans des réseaux de neurones distribués et que le stockage de ces représentations repose sur des modifications acquises de la force synaptique au sein des réseaux activés par l'apprentissage. De nombreuses études montrent qu'un des mécanismes de l'apprentissage et de la mémoire au niveau cellulaire repose sur une forme particulièrement durable de plasticité, connue sous le nom de potentialisation à long terme. Les étapes-clés de ces mécanismes de plasticité

commencent à être identifiées. Ils nécessitent l'activation de récepteurs spécifiques et un ensemble de cascades d'activations moléculaires permettant la conversion des signaux extracellulaires en changements fonctionnels de la connectivité neuronale. On découvre aussi que la régulation rapide de l'expression de nombreux gènes permet le remodelage durable des réseaux neuronaux à la base de la formation de traces mnésiques stables. Les avancées récentes dans la recherche des mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire sont résumées.

SUMMARY Cellular and molecular mechanisms of memory

There has been nearly a century of interest in the idea that information is encoded in the brain as specific spatio-temporal patterns of activity in distributed networks and stored as changes in the efficacy of synaptic connections on neurons that are activated during learning. The discovery and detailed report of the phenomenon generally known as long-term potentiation opened a new chapter in the study of synaptic plasticity in the vertebrate brain, and this form of synaptic plasticity has now become the dominant model in the search for the cellular bases of learning and memory. To date, the key events in the cellular

and molecular mechanisms underlying synaptic plasticity are starting to be identified. They require the activation of specific receptors and of several molecular cascades to convert extracellular signals into persistent functional changes in neuronal connectivity. Accumulating evidence suggests that the rapid activation of the genetic machinery is a key mechanism underlying the enduring modification of neural networks required for the laying down of memory. The recent developments in the search for the cellular and molecular mechanisms of memory storage are reviewed.

INTRODUCTION

Le problème de savoir comment l'information est représentée et organisée dans le cerveau et quels sont les mécanismes d'encodage, de stockage et de rappel de ces représentations – comment, en somme, nous apprenons et nous nous souvenons – reste un défi majeur des neurosciences contemporaines. Du point de vue neurobiologique, il est généralement admis que l'information est encodée dans le cerveau sous forme de motifs spatio-

temporels d'activité au sein de vastes réseaux de neurones, ou « assemblées cellulaires », et que des modifications prennent place au niveau cellulaire pour stocker ces représentations. Ainsi, un demi-siècle après la publication de l'ouvrage princeps de Hebb (1949), le postulat selon lequel l'activité corrélée de neurones connectés modifie les connexions synaptiques entre ces neurones est devenu la pierre angulaire de notre compréhension des bases cellulaires de la mémoire. Cette idée s'est imposée avec la découverte par Bliss et ses collabora-

teurs en 1973 d'une forme particulièrement durable de plasticité synaptique connue sous le nom de potentialisation à long terme, ou LTP. Aujourd'hui, on sait que la capacité de modifier la force de la transmission synaptique d'une manière dépendante de l'activité est une propriété fondamentale de très nombreuses synapses excitatrices du cerveau et la démonstration que l'efficacité de la transmission synaptique peut être modifiée pour des heures, des jours, voire des semaines par l'histoire récente de l'activation neuronale a fait de la plasticité synaptique un mécanisme neuronal élémentaire particulièrement attractif du stockage de l'information dans le cerveau.

PROPRIÉTÉS ET MÉCANISMES DE LA POTENTIALISATION À LONG TERME

Dans leur découverte initiale, Bliss et Lømo (1973) montrent que de brefs trains de stimulation à haute fréquence du faisceau perforant, une entrée synaptique majeure de l'hippocampe véhiculant des informations sensorielles en provenance du cortical entorhinal, induit une augmentation importante et durable de l'efficacité de la transmission synaptique mesurée par une augmentation des PPSE extracellulaires des neurones cibles, les cellules granulaires du gyrus denté (Fig. 1). La propriété la plus remarquable de cette forme de plasticité est sa persistance. Alors qu'elle peut être induite en quelques dizaines de millisecondes, la modification synaptique est extrêmement durable (Barnes, 1979; Staubli & Lynch, 1987; Doyère & Laroche, 1992), laissant une trace quasi permanente de l'activation synaptique. De plus, la LTP possède des propriétés de spécificité vis-à-vis des

synapses activées, de coopérativité et d'associativité entre synapses convergentes (voir Bliss & Collingridge, 1993) qui correspondent à ce que l'on attend d'un mécanisme élémentaire d'encodage au niveau cellulaire basé sur le frayage de réseaux neuronaux spécifiques et la réalisation d'associations synaptiques entre afférences convergeant vers les mêmes neurones.

Aujourd'hui, on sait que la plupart des synapses glutamatergiques des structures corticales et sous corticales sont des synapses modifiables. Une étude réalisée sur des tissus prélevés chez l'Homme pour des raisons thérapeutiques a récemment confirmé l'existence des mêmes propriétés de plasticité synaptique dans l'hippocampe humain (Beck *et al.*, 2000). Le mécanisme initial de l'induction de la forme la plus courante de LTP à ces synapses est l'activation du récepteur NMDA du glutamate (Collingridge *et al.*, 1983). Il s'agit d'un récepteur voltage-dépendant à conductance lente, largement inactif dans les conditions de transmission synaptique normale – assurée par l'entrée d'ions monovalents par le récepteur-canal AMPA du glutamate – mais qui est sélectivement impliqué dans l'induction de la plasticité synaptique. Le récepteur NMDA agit comme un détecteur de coïncidence entre deux événements simultanés ou dans une courte fenêtre temporelle : la liaison du glutamate libéré du bouton terminal présynaptique et un niveau suffisant de dépolarisation postsynaptique pour lever le blocage du canal NMDA par le Mg^{2+} (Nowak *et al.*, 1984). Quand ces conditions sont remplies, le Ca^{2+} entre massivement dans le neurone postsynaptique – l'élément déclencheur de la plasticité synaptique (Fig. 1). Certains sous-types des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluRs) couplés à des protéines G contribuent à ce processus par l'activation du système IP_3 et la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire qui amplifie la vague

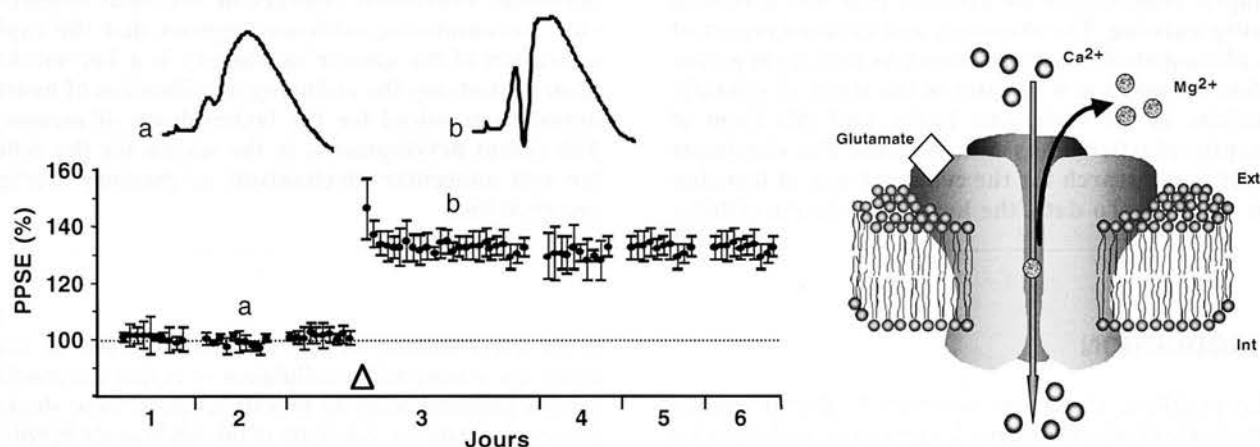


FIG. 1. – Potentialisation à long terme (LTP) dans le gyrus denté de l'hippocampe. L'analyse des variations de la pente du PPSE évoqué par la stimulation du faisceau perforant chez le rat éveillé montre qu'une série de courts trains de stimulation à haute fréquence (triangle blanc) entraîne une augmentation importante de l'efficacité de la transmission synaptique qui reste stable pendant plusieurs jours. Des exemples de réponses synaptiques enregistrées avant (a) et après (b) induction de la LTP montrent l'augmentation de la pente du PPSE ainsi que de l'amplitude de la décharge cellulaire du potentiel de champ. Cette LTP nécessite l'activation du récepteur NMDA du glutamate (schéma de droite) et l'entrée de Ca^{2+} dans les neurones postsynaptiques.

calcique dans l'épine dendritique activée (Bliss & Collingridge, 1993). Le calcium va alors induire l'activation rapide de plusieurs cascades de seconds messagers et voies de signalisation neuronales impliquant différentes protéines kinases et phosphatases (Fig. 2). Une

des kinases qui joue un rôle majeur dans la LTP est l' α -Ca²⁺/calmoduline kinase II (α CaMKII). L' α CaMKII est rapidement phosphorylée après la LTP. Son inhibition pharmacologique ou chez des animaux mutants qui n'expriment pas la protéine ou expriment une protéine

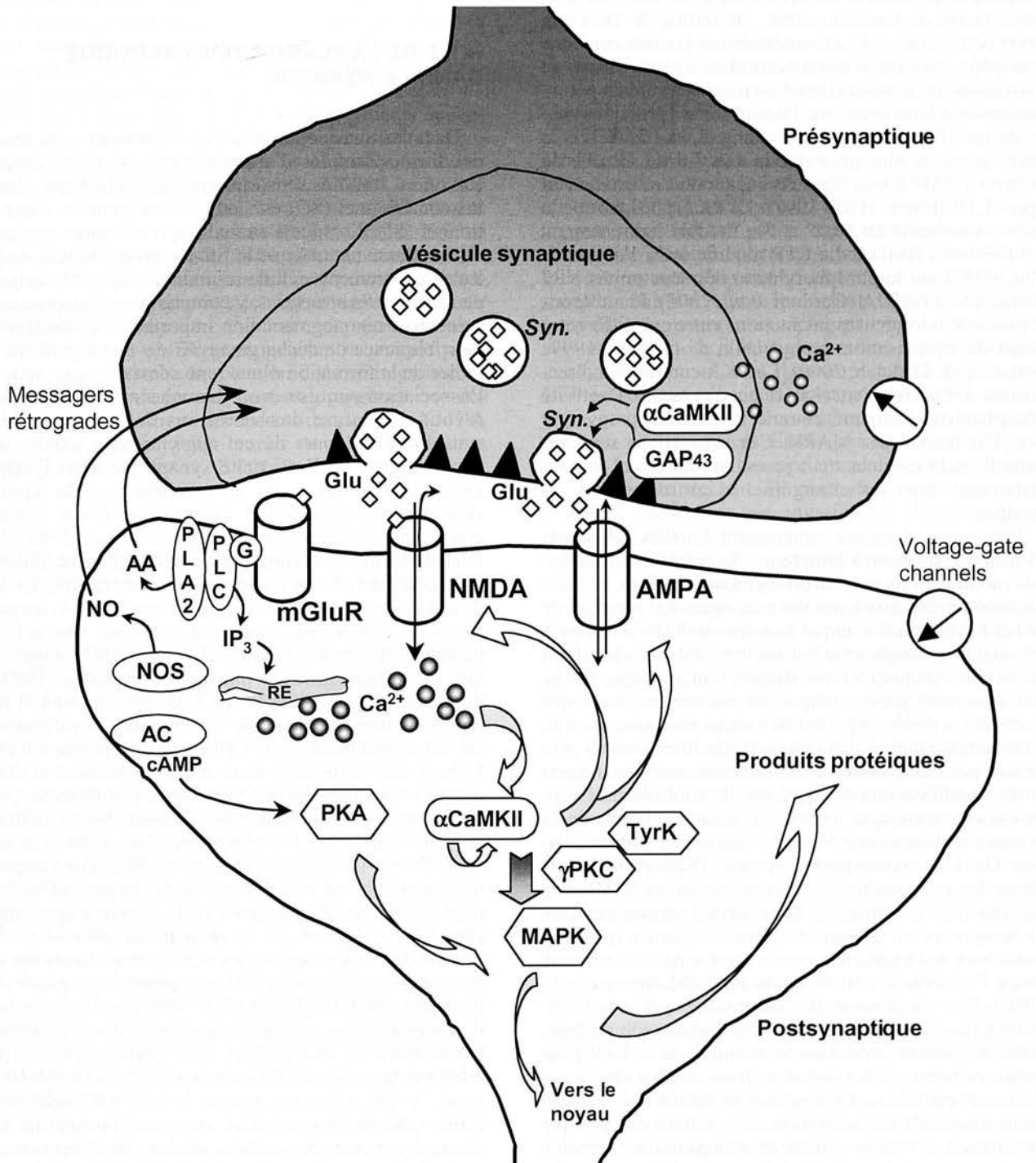


FIG. 2. – Schéma des principaux mécanismes biochimiques et moléculaires qui sous-tendent l'induction et le maintien de la plasticité synaptique (voir texte).

inactive, empêche le développement de la LTP (Malinow *et al.*, 1989; Silva *et al.*, 1992; Giese *et al.*, 1998). Une propriété importante de l' α CaMKII est sa capacité d'autophosphorylation en Thr²⁸⁶ qui la rend indépendante du Ca²⁺ et permet de maintenir son activité après cessation du signal calcique. D'autres kinases impliquées dans la LTP sont la γ PKC, la voie cAMP-PKA, les tyrosines kinases, en particulier Src, et les MAP kinases (MAPK) (voir Davis & Laroche, 1998; Soderling & Derkach, 2000 pour revues). L'activation de ces kinases constitue une étape essentielle des mécanismes intermédiaires de conversion de la potentialisation à court terme en potentialisation à long terme par l'activation de protéines substrats spécifiques (Fig. 2). Par exemple, l' α CaMKII et la PKC peuvent phosphoryler la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA (Ser⁸³¹) et ceci se produit effectivement après LTP (Barria *et al.*, 1997). La PKA phosphoryle la même sous-unité en Ser⁸⁴⁵ et Src module indirectement les fonctions NMDA. La LTP modifie aussi l'action de l' α CaMKII sur la phosphorylation des sous-unités NR2 du récepteur NMDA (Gardoni *et al.*, 2001). Par ailleurs, il existe de nombreuses interactions entre ces différentes voies de signalisation (voir Bhalla & Iyengar, 1999; Soderling & Derkach, 2000). La PKA contribue indirectement à l'activité α CaMKII en diminuant l'activité phosphatasique et peut, comme l' α CaMKII, converger vers l'activation des MAPK. Ces interactions sont très partiellement connues mais jouent certainement un rôle important dans les changements coordonnés de la synapse.

Bien que non encore entièrement clarifiés, les mécanismes d'expression à long terme de la LTP reposent sur des modifications pré- et postsynaptiques dont la coordination semble impliquer des messagers rétrogrades – le NO et l'acide arachidonique sont des candidats possibles – messagers qui gagnent le bouton terminal après leur libération postsynaptique (voir Bliss & Collingridge, 1993). Sur le versant présynaptique, ce mécanisme, ainsi que l'activation de récepteurs et de canaux ioniques, conduit à une augmentation de la capacité de libération du glutamate par l'activation de différents seconds messagers et des modifications de protéines de contrôle de l'exocytose, de sorte que toute activation ultérieure de la synapse entraînera une libération accrue de neuromédiateur. Dans le neurone postsynaptique, l'activation de certaines kinases conduit à la phosphorylation et à l'augmentation de la sensibilité de différents canaux ioniques et récepteurs du glutamate (voir ci-dessus) qui vont contribuer à l'augmentation de la réponse du neurone après l'induction initiale de la LTP (Malinow *et al.*, 2000). Plus récemment, il a été montré que si la phosphorylation de certaines kinases et l'activation de leurs substrats joue un rôle dans le maintien de la LTP pour quelques heures, elles agissent aussi comme des intermédiaires entre le signal d'activation cellulaire à la membrane neuronale et l'activation de la machinerie génique aboutissant à l'étape ultime de réorganisation durable des synapses activées et à la croissance de nouvelles connexions. Plusieurs types de modifications biochimiques et morphologiques ont été observées ou suggé-

rées (Desmond & Levy, 1990; Edwards, 1995; Isaacs *et al.*, 1995; Xie *et al.*, 1997), comme le changement de la forme et de la taille des épines dendritiques et des boutons terminaux, l'alignement de récepteurs en face des sites de libération, la conversion de synapses silencieuses en synapses actives avec l'insertion de récepteurs AMPA, et la croissance de nouvelles synapses.

ROLE DE LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE DANS LA MÉMOIRE

Dans les années 80, plusieurs laboratoires ont étudié des formes simples d'apprentissage associatif chez le Rat où un stimulus sensoriel agissant en tant que stimulus conditionnel (SC) est couplé à un stimulus inconditionnel (SI). Lorsque l'animal apprend, après quelques essais d'association, que le SC est un prédicteur du SI, les enregistrements cellulaires montrent que les neurones de nombreuses structures, y compris dans l'hippocampe, présentent une augmentation importante et sélective de leur fréquence de décharge au SC devenu signifiant, un indice de la formation d'une représentation neuronale de l'association acquise (voir Laroche *et al.*, 1995 pour revue). L'analyse des variations de la transmission synaptique au cours de cet apprentissage montre une augmentation de l'efficacité synaptique dans l'hippocampe qui se développe en parallèle avec la réponse sélective des neurones et l'expression d'une réponse conditionnée comportementale (Doyère *et al.*, 1995). Les études pharmacologiques ont ensuite montré le rôle crucial de la plasticité synaptique. Par exemple, en présence d'un antagoniste sélectif des récepteurs NMDA, les neurones de l'hippocampe ne modifient plus leur activité pendant l'apprentissage (Laroche *et al.*, 1995), suggérant que des mécanismes de plasticité synaptique NMDA-dépendants sont nécessaires à la construction d'une représentation neuronale de l'information à mémoriser. De telles modifications de l'efficacité synaptique ont également été observées dans d'autres tâches, et dans d'autres structures comme l'amygdale et différentes aires corticales, en fonction du type d'information à mémoriser (Desmedt *et al.*, 1998; Roman *et al.*, 1999; Laroche *et al.*, 2000). Dans d'autres situations telles que l'apprentissage spatial en piscine, une tâche largement utilisée pour étudier des composantes de la mémoire épisodique chez les rongeurs et qui est sévèrement affectée par les lésions de l'hippocampe, des déficits importants ont été mis en évidence après blocage pharmacologique des récepteurs NMDA (Davis *et al.*, 1992) ou chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles les neurones pyramidaux du champ CA1 de l'hippocampe n'expriment pas la sous-unité R1 du récepteur NMDA (McHugh *et al.*, 1996). Chez ces souris, la LTP est abolie dans l'aire CA1 et la sélectivité ainsi que la stabilité des champs spatiaux des cellules de lieu de l'hippocampe (voir Poucet *et al.*, ce volume) est fortement altérée en corrélation avec les déficits mnésiques, comme après blocage pharmacologique des récepteurs NMDA (Ken-

tros *et al.*, 1998). Des altérations similaires sont observées lorsque l'activité de l' α CaMKII est abolie chez des souris mutantes (Cho *et al.*, 1998), alors que les anomalies affectent seulement la stabilité des champs spatiaux des cellules de lieu au-delà de plusieurs heures lorsque l'activité PKA est génétiquement abolie, corrélativement à une atteinte de l'expression à long terme, mais pas de l'induction de la LTP (Rotenberg *et al.*, 2000). Des déficits d'apprentissage spatial ont également été observés après saturation préapprentissage de la LTP hippocampique qui empêche l'expression d'augmentations de l'efficacité synaptique pendant l'apprentissage (Moser *et al.*, 1998). Par ailleurs, des études chez des patients épileptiques qui présentent des déficits mnésiques sévères montrent un blocage de la LTP dans le tissu hippocampique au site du foyer épileptique (Beck *et al.*, 2000). L'ensemble de ces études suggère que les mécanismes d'induction et de maintien de la LTP sont essentiels à la formation d'une représentation neuronale de l'information en mémoire. De plus, des données récentes chez des souris mutantes inducibles, permettant d'inactiver le gène codant le récepteur NMDAR1 dans l'aire CA1 à un moment précis, montrent que l'inactivation du récepteur pendant la période post-apprentissage perturbe la rétention dans une épreuve de conditionnement de peur au contexte, suggérant que des mécanismes de plasticité dépendants du récepteur NMDA pourraient également jouer un rôle dans la consolidation mnésique (Shimizu *et al.*, 2000).

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA FORMATION D'UNE TRACE MNÉSIQUE

Après l'identification de certains mécanismes biochimiques et moléculaires de la LTP, de nombreuses études ont recherché si les mêmes mécanismes étaient activés pendant l'apprentissage et si leur manipulation expérimentale pouvait affecter la mémorisation. Les premières études ont ainsi pu mettre en évidence une augmentation de la capacité de libération synaptique du glutamate dans différentes régions de l'hippocampe après un apprentissage associatif (Laroche *et al.*, 1987) et, d'une manière similaire à la LTP, cette modification durable nécessite l'activation des récepteurs NMDA et l'activation des mêmes cascades de seconds messagers (Laroche *et al.*, 1990). Des résultats similaires ont été obtenus après un apprentissage spatial (Richter-Levin *et al.*, 1995) et de nombreux exemples montrent que des changements associés à la LTP, comme l'activation de l'AMPC, la phosphorylation de protéines kinases, ou l'augmentation de la sensibilité de récepteurs du glutamate, sont également observés après l'apprentissage (voir Davis & Laroche, 1998 pour revue).

Plus récemment, le développement d'approches génétiques basées sur les techniques de délétion ou de mutation génique chez la Souris ont permis de tester directement le rôle fonctionnel de ces mécanismes moléculaires et ont apporté un corpus important de connaissances sur

les relations entre plasticité synaptique et mémoire. D'une manière générale, quand les gènes codant des protéines impliquées dans la plasticité sont invalidés, les études électrophysiologiques et comportementales montrent une atteinte corrélée de la LTP hippocampique et de l'apprentissage dans des tâches impliquant l'hippocampe. C'est le cas lorsque les mutations affectent des gènes codant des sous-unités de récepteurs, des kinases telles que l' α CaMKII, la PKC, la PKA, des tyrosines kinases, ou des protéines présynaptiques (Grant *et al.*, 1992; Abelevich *et al.*, 1993; Bourchuladze *et al.*, 1994; Mayford *et al.*, 1996; Giese *et al.*, 1998). Cependant, des dissociations sont parfois observées. Des souris présentant une invalidation du gène codant la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA par exemple, montrent des performances normales en apprentissage spatial malgré un déficit de LTP (Zamanillo *et al.*, 1999). Toutefois, le préapprentissage intensif utilisé dans cette recherche a pu compenser d'éventuels déficits mnésiques. De tels phénomènes ont été démontrés dans le cas d'une délétion du récepteur NMDAR1 où les déficits mnésiques importants dans de nombreuses tâches peuvent étre compensés par une période d'élevage en milieu enrichi (Rampon *et al.*, 2000). Par ailleurs, il est important de noter que la LTP est souvent examinée sur tranches d'hippocampe *in vitro*, ce qui n'est pas nécessairement la meilleure préparation quand une corrélation est recherchée entre la LTP et le phénotype comportemental, comme l'a montré une étude de la LTP chez des souris mutantes éveillées présentant une invalidation du gène Thy-1 (Errington *et al.*, 1997).

L'étude des mécanismes moléculaires de la mémoire illustre aussi l'existence de régulateurs positifs de la plasticité et de la mémoire, montrant des gains de fonction chez des souris mutantes. Chez des souris qui n'expriment pas la protéine PSD95, une protéine des densités postsynaptiques qui interagit avec le récepteur NMDA et régule son action sur différentes voies de signalisation, la LTP est augmentée (Migaud *et al.*, 1998). Toutefois, ces souris présentent des déficits mnésiques probablement liés à une altération du contrôle bidirectionnel de la plasticité (LTP/LTD). De multiples anomalies comportementales sont aussi observées après mutation du gène GluR2 en corrélation avec une augmentation importante de formes de plasticité ne dépendant pas des récepteurs NMDA (Gerlai *et al.*, 1998). Par contre, une nette amélioration des performances mnésiques dans de nombreuses tâches est observée en corrélation avec une facilitation de la LTP hippocampique chez des souris transgéniques qui surexpriment le gène tPA (Madani *et al.*, 1999) ou la sous-unité régulatrice NR2B du récepteur NMDA (Tang *et al.*, 1999). Un site possible de régulation positive ou négative réside dans la balance de phosphorylation et de déphosphorylation de substrats spécifiques. Les phosphatases comme la calcineurine ou la protéine phosphatase 1 sont des régulateurs négatifs qui inhibent la plasticité synaptique ainsi que l'apprentissage (Ikegami et Inokuchi, 2000), et des souris transgéniques qui surexpriment la calcineurine montrent un déficit d'apprentissage et une LTP réduite (Mansuy *et al.*,

1998). Mais, à l'opposé, des souris exprimant un inhibiteur de la calcineurine, permettant de faciliter indirectement l'activité de phosphorylation des kinases, ont de meilleures performances mnésiques à court et à long terme, ainsi qu'une LTP augmentée (Malleret *et al.*, 2001).

Bien qu'encore à ses débuts, cette approche génétique apparaît donc très performante pour l'étude des mécanismes moléculaires de la mémoire dans une perspective de post-génomique fonctionnelle, et le raffinement de ces technologies, en particulier avec la possibilité de cibler le contrôle génique au sein de structures données ou de types neuronaux spécifiques, ainsi que de contrôler l'expression dans le temps, seront des atouts importants de ces recherches. Un champ d'investigation important concerne aussi le développement de souris transgéniques porteuses de mutations spécifiques ou d'altérations chromosomiques identifiées dans des maladies génétiques humaines. Dans le cas des maladies neurodégénératives par exemple, le développement de modèles animaux de certains aspects de la maladie d'Alzheimer, de l'X fragile ou d'anomalies chromosomiques liées à la trisomie 21, est un pas essentiel dans l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires des dysfonctionnements de la mémoire et dans le développement de pistes thérapeutiques. Par exemple, l'étude de souris qui surexpriment l'APP, la protéine précurseur du peptide amyloïde qui est anormalement sécrété dans la maladie d'Alzheimer et forme après agrégation la composante principale des plaques séniles observées chez les patients atteints de la maladie, montre le rôle de cette neuropathologie dans l'altération de la plasticité synaptique hippocampique et des capacités mnésiques (Chapman *et al.*, 1999). Grâce à ces modèles, des recherches récentes ont montré l'efficacité de procédures d'immunisation dans la protection contre le développement de la pathologie (Schenk *et al.*, 1999; Janus *et al.*, 2000).

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA MÉMOIRE À LONG TERME

Une distinction importante est celle entre mémoire à court terme et mémoire à long terme. L'idée que ces deux formes de mémoire reposent sur des mécanismes différents provient d'études anciennes montrant que les inhibiteurs de la synthèse protéique perturbent la mémoire à long terme sans altérer la mémoire à court terme (Davis & Squire, 1984), suggérant que la synthèse *de novo* de protéines est nécessaire à certains mécanismes de consolidation mnésique. Plus récemment, il a été montré que la LTP hippocampique pouvait elle-même être dissociée en deux composantes, la LTP précoce (early-LTP, E-LTP) et la LTP durable (long lasting LTP, L-LTP). En présence d'inhibiteurs de la synthèse protéique ou de la transcription, la LTP hippocampique décline en 3 à 6 heures (Nguyen *et al.*, 1994; Frey & Morris, 1997). Sur le plan des mécanismes, la E-LTP

dépend des activités de phosphorylation alors que la L-LTP nécessite la transcription génique et la synthèse de protéines (Fig. 3).

Dans les années 90, les études des régulations transcriptionnelles dans la LTP ont montré qu'elles commencent par l'activation de gènes précoces tels que *zif268*, *c-fos*, des membres de la famille *jun*, *homer*, et des ARNm nucléaires et dendritiques tel que *arc*, qui sont surexprimés dans les neurones cibles entre quelques dizaines de minutes et une heure après l'induction de la

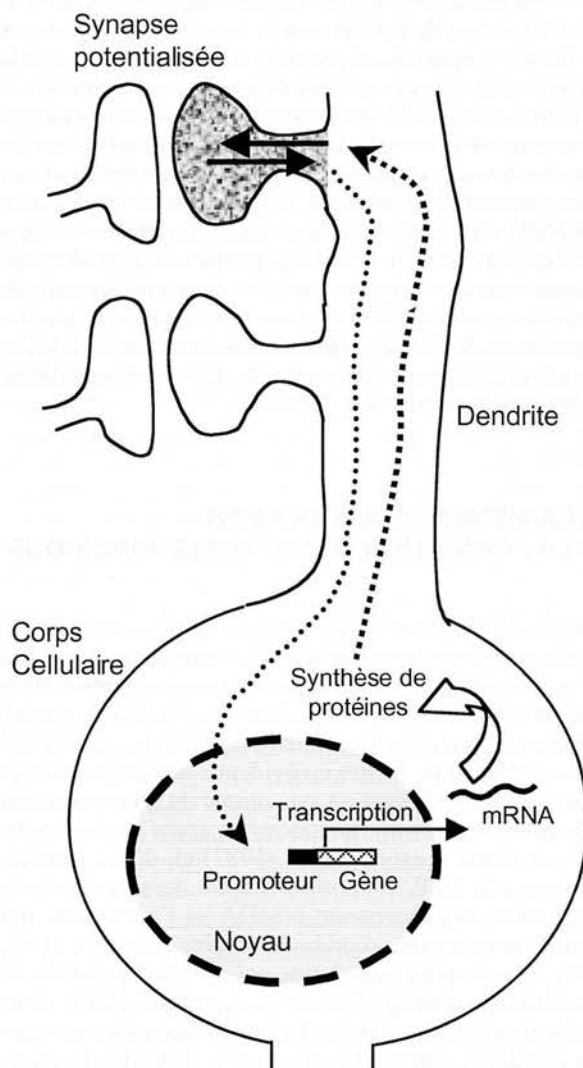


FIG. 3. — La stabilisation durable de la plasticité synaptique nécessite la régulation de l'expression de nombreux gènes et la synthèse de protéines. Après l'activation synaptique, cette réponse transcriptionnelle est initiée par différentes cascades de phosphorylation et d'interaction protéines-protéines qui vont aboutir à l'activation de promoteurs de nombreux gènes précoces et à la régulation de leur expression. Certains gènes précoces codent des facteurs de transcription qui régulent à leur tour l'expression de gènes cibles dont les produits protéiques sont dirigés vers les synapses potentialisées.

LTP (Cole *et al.*, 1989; Wisden *et al.*, 1990, Lanahan & Worley, 1998). La figure 4 illustre l'augmentation importante de l'expression nucléaire de *zif268*, *homer* et *arc*, ainsi que de l'expression dendritique de *arc*, une heure après l'induction de la LTP dans le gyrus denté de l'hippocampe (French *et al.*, 2001). Certains gènes précoces comme BDNF, *homer* ou *arc*, codant des protéines qui peuvent agir directement au niveau de la synapse. Mais au moins la moitié d'entre eux codent des facteurs de transcription nucléaires qui vont à leur tour modifier l'expression d'autres gènes effecteurs tardifs. Aujourd'hui, l'identification des gènes cibles qui composent la réponse transcriptionnelle permettant l'expression à long terme de la plasticité synaptique n'est encore que très partiellement connue. Dans une série de recherches, nous avons identifié certaines composantes de cette réponse transcriptionnelle complexe et montré qu'elle est formée de vagues successives d'expression de différents gènes codant des protéines importantes pour la plasticité synaptique (voir Davis & Laroche, 1998 pour revue). Parmi les gènes identifiés, on observe une surexpression de ceux qui codent des kinases telles que l' α CaMKII et la γ PKC, des protéines d'exocytose (synapsine, syntaxine) et des facteurs de croissance (BDNF), dans les heures qui suivent l'induction de la LTP (Thomas *et al.*, 1994; Bramham *et al.*, 1995; Hicks *et al.*, 1997). A plus long

terme (1-3 jours) on observe des pics d'expression de gènes codant des composantes de la voie des MAPK et différentes sous-unités de récepteurs du glutamate (Thomas *et al.*, 1996). Le rôle exact de ces modifications à long terme de l'expression génique n'est pas connu, mais elles jouent certainement un rôle important dans l'étape finale de réorganisation des réseaux neuronaux avec le remodelage des synapses et la formation de nouvelles synapses fonctionnelles. Aujourd'hui, plusieurs résultats expérimentaux montrent la réalité de tels remaniements synaptiques dans des conditions naturelles d'apprentissage, avec, par exemple, un réalignement des contacts sur certaines zones dendritiques et une augmentation du nombre de synapses dans l'hippocampe après un apprentissage spatial (Moser *et al.*, 1994; Rusakov *et al.*, 1997).

Plus récemment, plusieurs études ont mis en évidence des régulations de ces gènes dans l'apprentissage. L'expression de *c-fos* par exemple est augmentée dans l'amygdale au cours d'un conditionnement de peur et dans l'hippocampe au cours de l'acquisition d'une discrimination lumineuse, le rappel d'une tâche de conditionnement appétitif, différentes tâches spatiales ou de mémorisation d'odeurs (voir Tischmeyer & Grimm, 1999 pour revue). Toutefois, la régulation de *c-fos* apparaît très sensible au stress, à l'état d'éveil ou aux stimulations sensorielles et n'est pas limitée à l'apprentissage. *Zif268*, un gène précoce classiquement associé à la LTP, est également régulé dans différentes structures centrales en fonction des tâches d'apprentissage (Miyashita *et al.*, 1998; Tischmeyer & Grimm, 1999) et l'expression de BDNF est augmentée dans le champ CA1 de l'hippocampe lors d'un conditionnement de peur au contexte (Hall *et al.*, 2000). Une autre étude a montré que *arc* est rapidement régulé dans les neurones de CA1 lors de l'exposition à un environnement nouveau et que cette activation recrute des populations partiellement distinctes de neurones de l'aire CA1 lors de la présentation d'environnements différents (Guzowski *et al.*, 1999). La découverte de ces régulations géniques dans la plasticité synaptique et l'apprentissage a permis d'utiliser ces gènes comme des marqueurs de mécanismes sélectifs de plasticité dans le but de visualiser les circuits neuronaux activés dans différentes formes d'apprentissage et d'identifier les mécanismes de plasticité que ces réseaux expriment lors de la mémorisation. Dans nos études sur le gène codant l'expression de la syntaxine, une protéine des complexes qui régule l'exocytose, nous avons montré que la régulation du gène est impliquée dans un mécanisme moléculaire de propagation transsynaptique de la LTP dans des réseaux de neurones interconnectés (voir Davis & Laroche, 1998), et que son expression est augmentée à un moment précis d'un apprentissage spatial lorsque les animaux atteignent les performances maximales (Davis *et al.*, 1996). L'analyse montre que les circuits de l'hippocampe sont activés lors d'une tâche de mémoire de travail spatiale, alors que des circuits plus distribués impliquant l'hippocampe et le cortex préfrontal sont activés lors d'une tâche de mémoire spatiale de référence (Davis *et al.*, 1998), suggérant que des mécanismes de plasticité transsynaptique sont impliqués dans

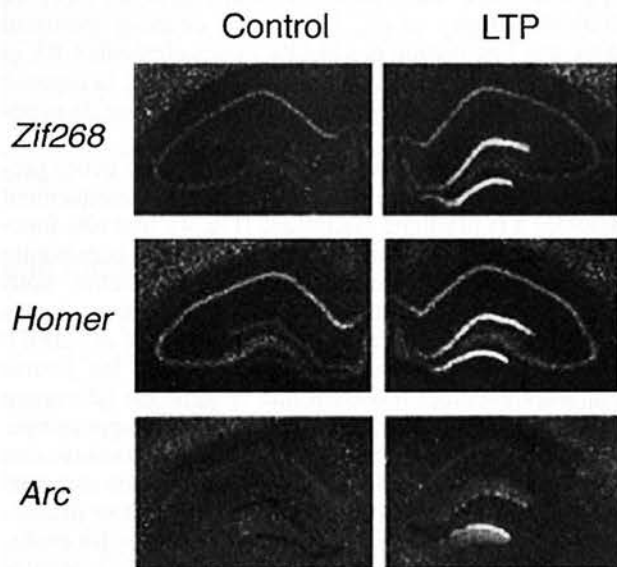


FIG. 4. – Augmentation de l'expression des ARNm de trois gènes précoces, *zif268*, *homer* et *arc*, dans le gyrus denté une heure après l'induction de la LTP par stimulation du faisceau perforant. L'hybridation *in situ* montre une faible expression constitutive de ces ARNm dans le gyrus denté non potentialisé (témoin) et une augmentation importante dans les neurones potentialisés (LTP). L'expression de *zif268* et de *homer* est restreinte au niveau cellulaire, alors que l'expression des ARNm codant *arc* est également visible au niveau des dendrites des cellules granulaires dans la couche moléculaire du gyrus denté (adapté de French *et al.*, 2001).

le frayage différentiel de réseaux neuronaux en fonction du type de mémoire.

Une extension importante de ces recherches concerne l'identification des mécanismes responsables des déficits mnésiques au cours du vieillissement. Chez le rat âgé, les troubles mnésiques observés sont similaires à ceux qui résultent de lésions des régions hippocampiques, suggérant que des dysfonctionnements cellulaires et/ou moléculaires dans cette région pourraient au moins en partie contribuer aux déficits cognitifs qui surviennent avec l'âge. De très nombreuses altérations structurales ou fonctionnelles ont été observées au cours du vieillissement, en particulier des pertes neuronales, une altération de l'homéostasie calcique, une diminution des fonctions de récepteurs, de l'activité de seconds messagers et de la transmission synaptique, une diminution des synthèses protéiques (voir Geinisman *et al.*, 1995). Dans l'hippocampe, on observe une altération de la LTP, qui peut être normalement induite mais décline rapidement en quelques heures (Barnes *et al.*, 1979; Davis *et al.*, 2000a), suggérant une altération des mécanismes de régulation génique. A l'appui de cette hypothèse, une étude récente montre une absence de régulation des gènes codant l' α CaMKII et la syntaxine en corrélation avec le déclin rapide de la LTP chez l'animal âgé (Davis *et al.*, 2000a). Ainsi, un dysfonctionnement de la régulation transcriptionnelle activité-dépendante qui est nécessaire au maintien de la plasticité synaptique dans l'hippocampe et à sa propagation dans des réseaux distribués pourrait être un mécanisme important contribuant aux déficits mnésiques associés au vieillissement.

L'INITIATION DES RÉGULATIONS TRANSCRIPTIONNELLES : UNE ÉTAPE CLÉ DE LA FORMATION DES SOUVENIRS

Dans les mécanismes de signalisation cellulaires qui, à partir d'un signal d'activation au niveau des récepteurs membranaires, conduisent à l'activation de nombreux gènes permettant une modification permanente de la connectivité neuronale, une étape cruciale est l'expression de gènes précoces qui jouent le rôle de « commutateurs moléculaires » pour déclencher le programme cellulaire de transcription génique (Fig. 3). Si les mécanismes précis de cette étape sont encore inconnus, on sait que l'activation de différentes kinases, ainsi que la Ca^{2+} lui-même, convergent vers l'activation de facteurs de transcription nucléaires qui sont capables de se fixer sur des sites spécifiques de régions de l'ADN contenant les promoteurs de nombreux gènes précoces. Une voie importante vers laquelle convergent plusieurs kinases est celle des MAPK (Fig. 2; voir Impey *et al.*, 1999). La LTP dans différentes régions de l'hippocampe s'accompagne de la phosphorylation rapide et de la translocation vers le noyau des MAPK et l'inhibition de cette phosphorylation affecte la LTP (English and Sweatt, 1997; Davis *et al.*, 2000b). Récemment, nous avons montré

que la phosphorylation des MAPK dans la LTP est nécessaire à la régulation transcriptionnelle du gène précoce *zif268* et à la stabilisation durable de la LTP (Davis *et al.*, 2000b). L'analyse de ces mécanismes montre qu'ils impliquent une double voie par laquelle les MAPK phosphorylées activent deux facteurs de transcription nucléaires, Elk-1 et CREB, qui se lient respectivement aux sites SRE et CRE des promoteurs de gènes précoces. Plusieurs études montrent que ces mécanismes jouent un rôle important dans la mémoire. En effet, les MAPK sont rapidement phosphorylées après un apprentissage spatial ou un conditionnement de peur au contexte et le blocage de leur phosphorylation pendant l'acquisition perturbe l'apprentissage (Atkins *et al.*, 1998; Blum *et al.*, 1999). Des études chez la Drosophile, l'Aplysie ou la Souris montrent que l'activation de CREB est nécessaire à la mémorisation (voir Mayford & Kandel, 1999). Par exemple, l'inactivation génétique de CREB chez des souris mutantes conduit à un déclin rapide de la LTP hippocampique et à des déficits de mémoire dans de nombreuses tâches (Bourtchuladze *et al.*, 1994). La sélectivité des cellules de lieu de l'hippocampe est aussi réduite chez ces souris (Cho *et al.*, 1998). De plus, en utilisant des souris transgéniques chez lesquelles plusieurs copies de l'élément CRE sont couplées à un gène rapporteur *LacZ* permettant, par la mesure de l'expression du gène *LacZ*, la visualisation de l'activité transcriptionnelle induite par CRE, une étude a montré une importante activité transcriptionnelle dans les neurones de l'hippocampe après l'induction d'une LTP comme après un apprentissage dans un conditionnement de peur au contexte (Impey *et al.*, 1998). Ces données montrent donc que l'activation des MAPK et des éléments CRE et SRE joue un rôle crucial dans l'amorçage de la réponse transcriptionnelle des neurones par l'activation de gènes précoces.

Sur le plan fonctionnel, si l'expression de gènes précoces tels que *zif268*, *arc* ou *homer* est classiquement associée à la plasticité synaptique (Fig. 4), leur rôle fonctionnel dans la plasticité synaptique et dans la mémoire est encore peu connu. Dans une étude récente, nous avons abordé cette question chez des souris mutantes qui n'expriment pas le gène *zif268* (Jones *et al.*, 2001). Les études électrophysiologiques chez les souris mutantes éveillées montrent que ce gène est nécessaire au maintien à long terme de la LTP dans l'hippocampe. En effet, chez les souris mutantes *zif268*, la transmission synaptique de base et la plasticité à court terme sont normales, mais la plasticité à long terme ne peut se maintenir au-delà de quelques heures. En corrélation, les études comportementales montrent que les souris mutantes *zif268* ont une mémoire à court terme normale dans différents tests tels que l'alternance spatiale spontanée, la transmission sociale de préférences alimentaires, ou la reconnaissance d'objets, mais une atteinte sélective de la mémoire à long terme dans ces tâches ainsi que dans des tâches de mémoire spatiale (navigation en piscine) ou non spatiales telles que l'aversion gustative conditionnée (Jones *et al.*, 2001). Ces données montrent que le gène précoce *zif268* agit comme un commutateur moléculaire

pour initier l'expression de gènes cibles et joue un rôle essentiel dans la stabilisation durable de la plasticité synaptique et l'expression de la mémoire à long terme. Ainsi, la régulation transcriptionnelle de *zif268*, mais aussi probablement d'autres gènes précoces, constitue une étape cruciale dans le déclenchement de changements synaptiques à long terme nécessaires à la consolidation mnésique.

CONCLUSION

L'ensemble des données montre un isomorphisme entre la LTP et la mémoire, en particulier entre la LTP hippocampique et les formes de mémoire qui impliquent l'hippocampe. De plus elles montrent que les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la persistance de la plasticité neuronale jouent un rôle essentiel dans la conservation des souvenirs. Actuellement, on est encore loin d'avoir identifié tous les gènes impliqués et il est fort probable qu'ils sont très nombreux et impliquent des mécanismes fins de contrôle permettant d'aboutir à une réponse transcriptionnelle et post-traductionnelle coordonnée. Clairement, les avancées récentes en biologie moléculaire et dans différents champs des neurosciences et des sciences du comportement ont fait progresser notre connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire à un rythme étonnant. Bien qu'encore à ses débuts, il y a toute raison de lui prédire un avenir bien plus prometteur encore, non seulement pour la compréhension des mécanismes cellulaires à la base de fonctions cognitives comme la mémoire, mais aussi pour ouvrir de nouvelles pistes pour le développement de stratégies thérapeutiques permettant de compenser les dysfonctionnements de la mémoire qui peuvent survenir au cours du vieillissement ou lors d'atteintes neuropathologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Abeliovich A., Paylor R., Chen C., Kim J. J., Wehner J. M. & Tonegawa S., PKC γ -mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell*, 1993, 75, 1263-1271.
- Atkins C. M., Selcher J. C., Petraitis J. J., Tzaskos J. M. & Sweatt J. D., The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nature Neurosci.*, 1998, 7, 602-609.
- Barnes C. A., Memory deficits associated with senescence : A neurophysiological and behavioural study in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1979, 93, 74-104.
- Barria A., Muller D., Derkach V., Griffith L. C. & Soderling T. R., Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaMKII during long-term potentiation. *Science*, 1997, 276, 2042-2045.
- Bhalla U. S. & Iyengar R., Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science*, 1999, 283, 381-387.
- Beck H., Goussakov I. V., Lie A., Helmstaedter C. & Elger C. E., Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 7080-7086.
- Bliss T. V. P. & Collingridge G. L., A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361, 31-39.
- Bliss T.V.P. & Lomo T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)*, 1973, 232, 331-356.
- Blum S., Moore A. N., Adams F. & Dash P. K., A mitogen-activated protein kinase cascade in the CA1/CA2 subfield of the dorsal hippocampus is essential for long-term spatial learning. *J. Neurosci.*, 1999, 19, 3535-3544.
- Bourtchuladze R., Frenguelli B., Blendy J., Cioffi D., Schutz G. & Silva A. J., Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*, 1994, 79, 59-68.
- Bramham C. R., Southard T., Sarvey J. M., Herkenham M. & Brady L., Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and *trk* receptor mRNA expression in behaving rats : Evidence for interhemispheric communication. *J. Comp. Neurol.*, 1995, 368, 371-382.
- Chapman P. F., White G. L., Jones M. W. *et al.*, Impaired synaptic plasticity and learning in aged APP transgenic mice. *Nat. Neurosci.*, 1999, 2, 271-276.
- Cho Y. H., Giese K. P., Tanila H. *et al.*, Abnormal hippocampal spatial representations in α CaMKII^{T286A} and CREB^{ca-} mice. *Science*, 1998, 279, 867-869.
- Cole A. J., Saffan D. W., Baraban J. M. & Worley P. F., Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurones by synaptic NMDA receptor activation. *Nature*, 1989, 340, 474-476.
- Collingridge G. L., Kehl S. J. & McLennan H., Excitatory amino acids in synaptic transmission in the schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol. (Lond.)*, 1983, 334, 33-46.
- Davis H. P. & Squire L. R., Protein synthesis and memory : A review. *Psychol. Bull.*, 1984, 96, 518-559.
- Davis S., Butcher S. P. & Morris R. G. M., The NMDA receptor antagonist, D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) impairs spatial learning and LTP *in vivo* at intracerebral concentrations comparable to those that block LTP *in vitro*. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 21-34.
- Davis S. & Laroche S., A molecular biological approach to synaptic plasticity and learning. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1998, 321, 97-107.
- Davis S., Rodger J., Hicks A., Mallet J. & Laroche S., Brain structure and task-specific increase in the expression of the gene encoding syntaxin 1B during learning in the rat : A potential molecular marker for learning-induced synaptic plasticity in neural networks. *Eur. J. Neurosci.*, 1996, 8, 2068-2074.
- Davis S., Rodger J., Stéphan A., Hicks A., Mallet J. & Laroche S., Increase in syntaxin 1B mRNA in hippocampal and cortical circuits during spatial learning reflects a mechanism of trans-synaptic plasticity involved in establishing a memory trace. *Learning & Memory*, 1998, 5, 375-390.
- Davis S., Salin H., Helme-Guizon A., Dumas S., Stéphan A., Corbex M., Mallet J. & Laroche S., Dysfunctional regulation of α CaMKII and syntaxin 1B transcription after induction of LTP in the aged rat. *Eur. J. Neurosci.*, 2000a, 12, 3276-3282.
- Davis S., Vanhoutte P., Pages C., Caboche J. & Laroche S., The MAPK/ERK cascade targets both elk-1 and cAMP response element-binding protein to control long-term potentiation-dependent gene expression in the dentate gyrus *in vivo*. *J. Neurosci.*, 2000b, 20, 4563-4572.
- Desmedt A., Garcia R. & Jaffard R., Differential modulation of changes in hippocampal-septal synaptic excitability by the amygdala as a function of either elemental or contextual fear conditioning in mice. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 480-487.
- Desmond N. L. & Levy W. B., Morphological correlates of long-term potentiation imply the modification of existing

- synapses, not synaptogenesis, in the hippocampal dentate gyrus. *Synapse*, 1990, 5, 139-143.
- Doyère V. & Laroche S., Linear relationship between the maintenance of hippocampal long-term potentiation and retention of an associative memory. *Hippocampus*, 1992, 2, 39-48.
- Doyère V., Rédini-Del Negro C., Dutrieux G., LeFloch G., Davis S. & Laroche S., Potentiation or depression of synaptic efficacy in the dentate gyrus is determined by the relationship between the CS and US in a classical conditioning paradigm in rats. *Behav. Brain Res.*, 1995, 70, 15-29.
- Edwards F. A., LTP : a structural model to explain the inconsistencies. *Trends Neurosci.*, 1995, 18, 250-255.
- English J. D. & Sweatt J. D., Requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long-term potentiation. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 19103-19106.
- Errington M. L., Bliss T. V. P., Morris R. J., Laroche S. & Davis S., Long-term potentiation in awake mutant mice. *Nature*, 1997, 387, 666-667.
- French P. J., O'Connor V., Jones M. W., Davis S., Errington M. L., Voss K., Truchet B., Wotjak B., Stean T., Doyère T., Maroun M., Laroche S. & Bliss T. V. P., Subfield-specific immediate early gene expression associated with hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13, 968-976.
- Frey U., Morris R. G. M., Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 1997, 385, 533-536.
- Gardoni F., Schrama L. H., Kamal A., Gispen W. H., Cattabeni F. & Di Luca M., Hippocampal synaptic plasticity involves competition between Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and postsynaptic density 95 for binding to the NR2A subunit of the NMDA receptor. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 1501-1509.
- Geinisman Y., DeToledo-Morrell L., Morrell F. & Heller R. E., Hippocampal markers of age-related memory dysfunction : Behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Prog. Neurobiol.*, 1995, 45, 223-252.
- Giese K. P., Fedorov N. B., Filipkowski R. K. & Silva A. J., Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science*, 1998, 279, 870-873.
- Gerlai R., Henderson J. T., Roder J. C. & Jia Z., Multiple behavioral anomalies in GluR2 mutant mice exhibiting enhanced LTP. *Behav. Brain Res.*, 1998, 95, 37-45.
- Grant S. G. N., O'Dell T. J., Karl K. A., Stein P. L., Soriano P. & Kandel E. R., Impaired long-term potentiation, spatial learning and hippocampal development in *fyn* mutant mice. *Science*, 1992, 258, 1903-1910.
- Guzowski J. F., McNaughton B. L., Barceas C. A. & Worley P., Environment-specific expression of the immediate-early gene *Arc* in hippocampal neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.*, 1999, 2, 1120-1124.
- Hebb D. O., *The Organisation of Behaviour*, 1949, Wiley, New York.
- Hall J., Thomas K.L. & Everitt B.J. Rapid and selective induction of *BDNF* expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3, 533-535.
- Hicks A., Davis S., Rodger J., Helme-Guizon A., Laroche S. & Mallet J., Synapsin I and syntaxin 1B : Key elements in the control of neurotransmitter release are regulated by neuronal activation and long-term potentiation *in vivo*. *Neurosci.*, 1997, 79, 329-340.
- Janus C., Pearson J., McLaurin J., Mathews P. M., Jiang Y., Schmidt S. D., Chishti M. A., Horne P., Heslin D., French J., Mount H. T., Nixon R. A., Mercken M., Bergeron C., Fraser P. E., St George-Hyslop P. & Westaway D., A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408, 979-982.
- Jones M. W., Errington M. L., French P. J., Fine A., Bliss T. V. P., Garel S., Charnay P., Bozon B., Laroche S. & Davis S., A requirement for the immediate early gene *Zif268* in the expression of late LTP and the consolidation of long-term memories. *Nature Neurosci.*, 2001, 4, 289-296.
- Ikegami S. & Inokuchi K., Antisense DNA against calcineurin facilitates memory in contextual fear conditioning by lowering the threshold for hippocampal long-term potentiation induction. *Neurosci.*, 2000, 98, 637-646.
- Impey S., Obrietan K. & Storm D. R., Making new connections : role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron*, 1999, 23, 11-14.
- Impey S., Smoth D. M., Obrietan K. *et al.*, Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nature Neurosci.*, 1998, 1, 595-601.
- Isaacs J. T. R., Nicholl R. A. & Malenka R. C., Evidence for silent synapses : Implications for the expression of LTP. *Neuron*, 1995, 15, 427-434.
- Kentros C., Hargreaves E., Hawkins R. D., Kandel E. R., Shapiro M. & Miller R. U., Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science*, 1998, 280, 2121-2126.
- Lanahan A. & Worley P., Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 1998, 70, 37-43.
- Laroche S., Davis S. & Jay T. M., Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses : Dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 2000, 10, 438-446.
- Laroche S., Doyère V., Rédini-Del Negro C. & Burette F., Neural mechanisms of associative memory : role of long-term potentiation. In : McGaugh J. L., Weinberger N. M., Lynch G., eds. *Brain and Memory : Modulation and Mediation of Neuroplasticity* New York : Oxford University Press, 1995, 277-302.
- Laroche S., Errington, M. L., Lynch M. A. & Bliss T. V. P., Increase in [³H]glutamate release from slices of dentate gyrus and hippocampus following classical conditioning in the rat. *Behav. Brain Res.*, 1987, 25, 23-29.
- Laroche S., Rédini-Del Negro C., Clements M. P. & Lynch M. A., Long-term activation of phosphoinositide turnover associated with increased release of amino acids in the dentate gyrus and hippocampus following classical conditioning in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, 1990, 2, 534-543.
- Madani R., Hulo S., Toni N., Madani H., Steimer T., Muller D. & Vassalli J. D., Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J.*, 1999, 18, 3007-3012.
- Malinow R., Schulman H. & Tsien R.W., Inhibition of postsynaptic PKC and CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*, 1989, 245, 862-866.
- Malinow R., Mainen Z. F. & Hayashi Y., LTP mechanisms : from silence to four-lane traffic. *Cur. Op. Neurobiol.*, 2000, 10, 352-357.
- Malleret G., Haditsch U., Genoux D., Jones M. W., Bliss T. V. P., Vanhoose A. M., Weitlauf C., Kandel E. R., Winder D. G. & Mansuy I. M., Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell*, 2001, 104, 675-686.
- Mansuy I. M., Mayford M., Jacob B., Kandel E. R. & Bach M. E., Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell*, 1998, 92, 39-49.
- Mayford M., Bach M. E., Huang Y.-Y., Wang L., Hawkins R. D. & Kandel E. R., Control of memory formation through regulated expression of CaMKII transgene. *Science*, 1996, 274, 1678-1683.
- Mayford M. & Kandel E. R., Genetic approaches to memory storage. *Trends in Genetics*, 1999, 15, 463-470.
- McHugh T. J., Blum K. I., Tsien J. Z. *et al.*, Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 1996, 87, 1339-1349.

- Migaud M., Charlesworth P., Dempster M., Webster L. C., Watabe A. M., Makhinson M., He Y., Ramsay M. F., Morris R. G., Morrison J. H., O'Dell T. J. & Grant S. G., Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature*, 1998, 396, 433-439.
- Miyashita Y., Kameyama M., Hasegawa I. & Fukushima T., Consolidation of visual associative long-term memory in the temporal cortex of primates. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 1998, 70, 197-211.
- Moser M. B., Trommald M. & Andersen P., An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1994, 91, 12673-12675.
- Moser E. I., Krobot K. A., Moser M. B. & Morris R. G. M., Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science*, 1998, 281, 2038-2042.
- Nowak L., Bregestovski P., Ascher P., Herbert A. & Prochiantz A., Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature*, 1984, 307, 462-465.
- Nguyen P. V., Abel T. & Kandel E. R., Requirement of a critical period of transcription for induction of late-phase LTP. *Science*, 1994, 256, 1104-1107.
- Rampon C., Tang Y. P., Goodhouse J., Shimizu E., Kyin M. and Tsien J. Z., Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nature Neurosci.*, 2000, 3, 238-244.
- Richter-Levin G., Canevari L. & Bliss T. V. P., Long-term potentiation and glutamate release in the dentate gyrus : links to spatial learning. *Behav. Brain Res.*, 1995, 66, 37-40.
- Roman F. S., Truchet B., Marchetti E., Chaillan F. A. & Soumireu-Mourat B., Correlations between electrophysiological observations of synaptic plasticity modifications and behavioral performance in mammals. *Prog. Neurobiol.*, 1999, 58, 61-87.
- Rotenberg A., Abel T., Hawkins R. D., Kandel E. R. & Muller R. U., Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning caused by decreased protein kinase A activity. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 8096-8102.
- Rusakov D. A., Davies H. A., Harrison E., Diana G., Richter-Levin G., Bliss T. V. P. & Stewart M. G., Ultrastructure synaptic correlates of spatial learning in rat hippocampus. *Neuroscience*, 1997, 80, 69-77.
- Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandever C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P., Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400, 173-177.
- Shimizu E., Tang Y. P., Rampon C. & Tsien J. Z., NMDA-receptor dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 2000, 290, 1170-1174.
- Silva A. J., Stevens C. F., Tonegawa S. & Wang Y., Deficient hippocampal long-term potentiation in a-Calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 1992, 257, 201-205.
- Soderling T. R. & Derkach V. A., Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in Neurosci.*, 2000, 23, 75-80.
- Staubli U. & Lynch G., Stable hippocampal long-term potentiation elicited by theta-pattern stimulation. *Brain Res.*, 1987, 435, 227-234.
- Tang Y. O., Shimizu E., Dube G. R. *et al.*, Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 1999, 401, 63-69.
- Thomas K. L., Davis S., Hunt S. P. & Laroche S., Alterations in the expression of specific glutamate receptor subunits following hippocampal LTP *in vivo*. *Learn. Memory*, 1996, 3, 197-208.
- Thomas K. L., Laroche S., Errington M. L., Bliss T. V. P. & Hunt S. P., Spatial and temporal changes in signal transduction pathways during LTP. *Neuron*, 1994, 13, 737-745.
- Tischmeyer W. & Grimm R., Activation of immediate early genes and memory formation. *Cell. Mol. Life Sci.*, 1999, 55, 564-574.
- Wisden W., Errington M. L., Williams S., Dunnet S. B., Waters C., Hitchcock D., Evan G., Bliss T. V. P. & Hunt S. P., Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron*, 1990, 4, 603-614.
- Xie X., Liaw J.-S., Baudry M. & Berger T. W., Novel expression mechanism for synaptic potentiation : Alignment of presynaptic release site and postsynaptic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 6983-6988.
- Zamanillo D., Sprengel R., Hvalby O., Jensen V., Burnashev N., Rozov A., Kaiser K. M., Koster H. J., Borchardt T., Worley P., Lubke J., Frotscher M., Kelly P. H., Sommer B., Andersen P., Seeburg P. H. & Sakmann B., Importance of AMPA receptors for hippocampal synaptic plasticity but not for spatial learning. *Science*, 1999, 284, 1805-1811.