

1. Habituation chez l'aplysie

- 1.1. Généralités
 - Définition mémoire non déclarative
 - Postulat de Ramon Y Cajal
 - Définition de l'habituation
 - Habituation de l'attention chez le nouveau né
 - Habituation du reflexe de retrait de la patte chez le chat
- 1.2. Le système nerveux de l'aplysie ou limace de mer
- 1.3. Caractéristique du ganglion abdominal de l'aplysie
- 1.4. Réflexe de retrait de la branchie
- 1.5. Circuit nerveux du contrôle du réflexe de retrait de la branchie
- 1.6. Habituation à court terme chez l'aplysie
- 1.7. Habituation à long terme chez l'aplysie

Mémoire non déclarative

- Elle recouvre différentes habiletés motrices et perceptives, les apprentissages émotionnels ainsi que des formes élémentaires comme l'habituation, la sensibilisation et le conditionnement classique.

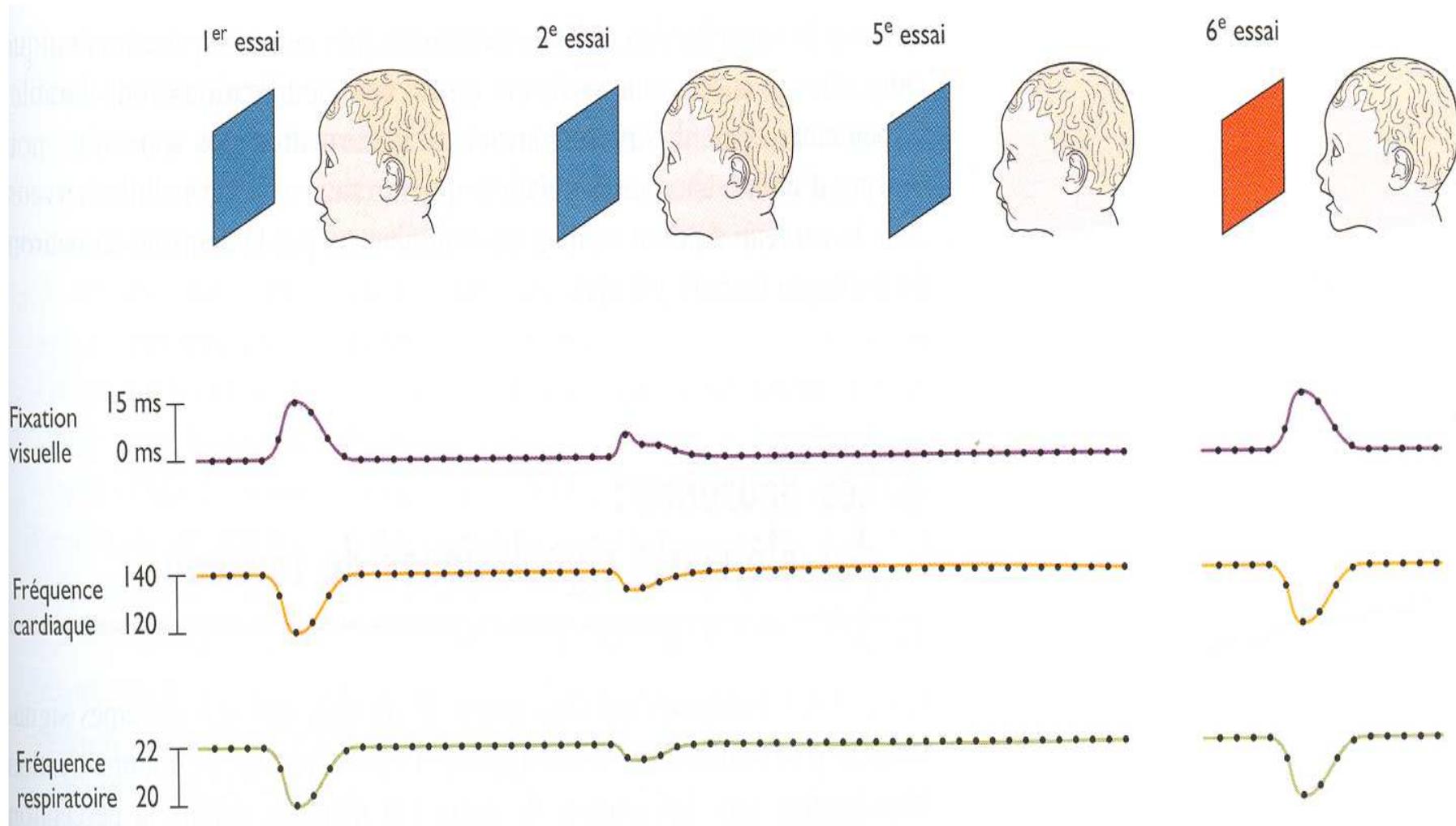
Postulat de Ramon Y Cajal

- Du fait que les neurones ne se divisent pas dans le SN d'adulte Santiago Ramon Y Cajal suggéra en 1894 que:
 - l'apprentissage doit être caractérisée par une modification et une ramification des connexions synaptiques entre les neurones.
 - l'oubli entraînant un affaiblissement ou une perte de connexion synaptique.
- Le SN de l'homme est complexe car il est constitué de 100 milliard de neurones chacun ayant en moyenne 1000 connexions.
- 100 ans après, pour pouvoir comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'apprentissage il a été nécessaire de les étudier dans des modèles animaux ayant un système nerveux simplifié.

Habituation

- Elle consiste à reconnaître, puis à ignorer, des stimuli sans importances qui se répètent de façon monotone.
- Lorsque nous entendons un bruit soudain, comme les coups d'un pistolet d'enfant derrière nous, un certain nombre de modifications réflexes se produisent dans notre corps:
 - Notre rythme cardiaque et notre respiration s'accélèrent,
 - Nos pupilles se dilatent et la bouche s'assèche.
- Si le bruit se répète, ces réponses s'affaiblissent.

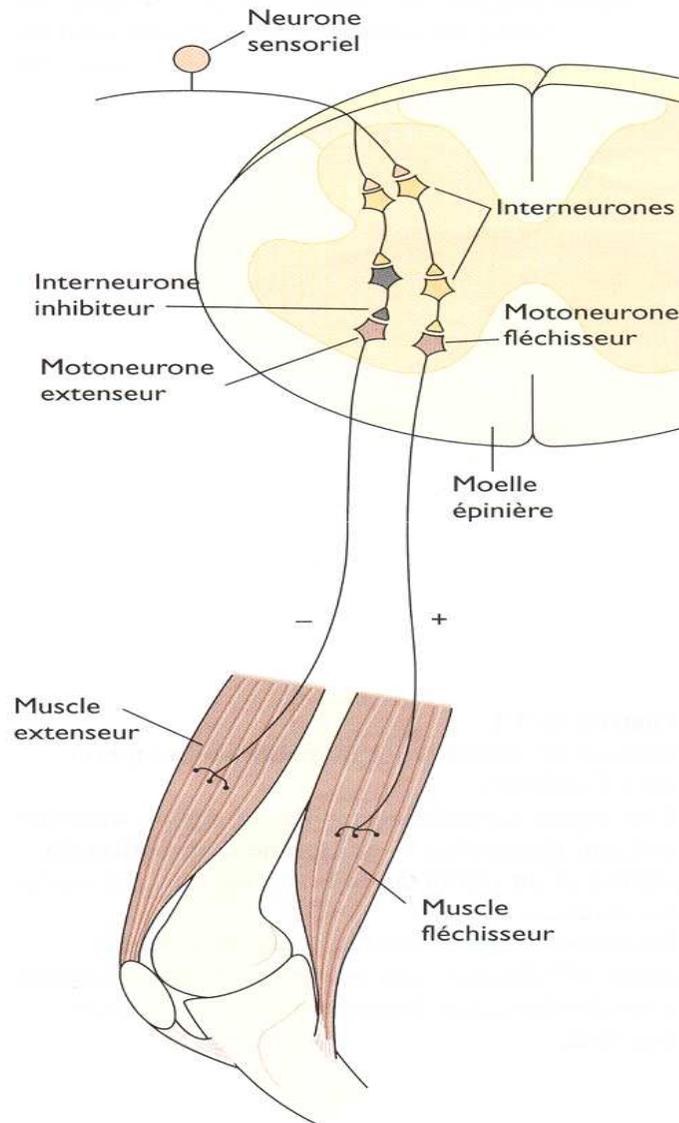
Habituation chez le nouveau-né



Etude du réflexe de retrait de membre chez le chat

- Un chat retire la patte quand on la touche. Ce réflexe diminue avec la répétition des stimulations et ne se restaure qu'après plusieurs secondes de repos.
- En s'inspirant du postulat de Ramón y Cajal, **Sherrington** entreprit, sans succès, la première tentative d'analyse neuronale de l'habituation chez le chat en 1908.
- En 1966, Spencer A et Thompson R. montrent que l'habituation s'accompagne d'une diminution de l'activité synaptique d'interneurones. La complexité des interneurones ne permet pas une plus grande avancée scientifique.

Etude du réflexe de retrait de membre chez le chat



Circuit du réflexe de retrait du membre chez le chat

1.2. système nerveux de l'aplysie

- Le système nerveux de l'aplysie ou limace de mer possède 20 000 neurones organisés en ganglions.
- Le ganglion abdominal
 - possède 2000 neurones dont certains sont facilement identifiables par leur taille et leur position.
 - est impliqué dans de nombreux comportements tels que:
 - » Les mouvement de la branchie et du siphon,
 - » Le contrôle du rythme cardiaque et respiratoire,
 - » La libération d'encre et d'hormone de reproduction
- L'aplysie est capable de nombreux apprentissages non déclaratifs tels que:
 - » L'habituation
 - » La sensibilisation
 - » Conditionnement classique associant deux stimuli sensoriels

Exemple de système simple: l'aplysie

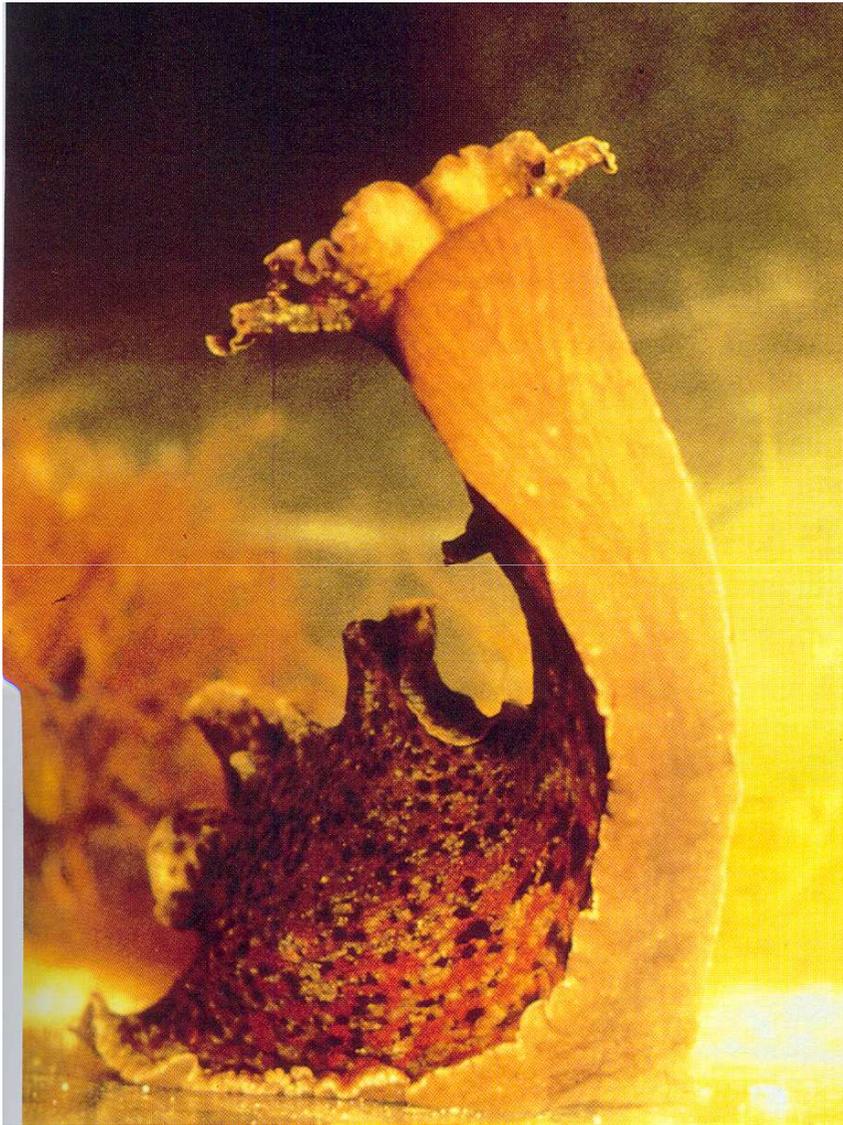
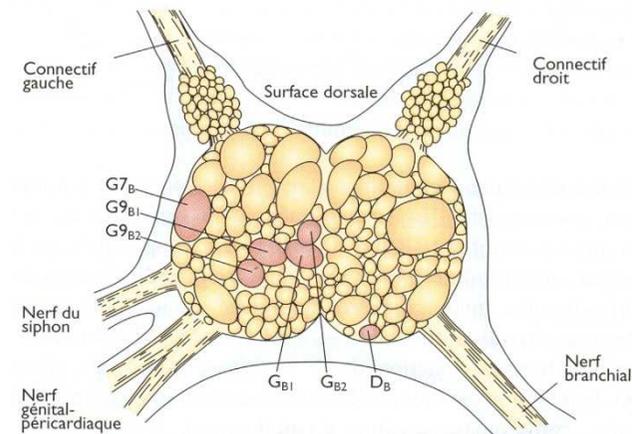


Photo d' *Aplysia californica*



Photographie de neurones
du 6^{ème} ganglion abdominal

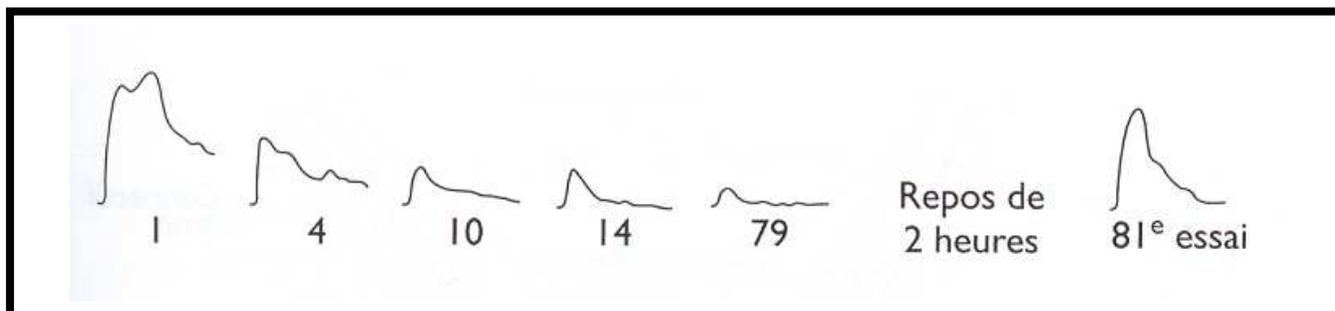
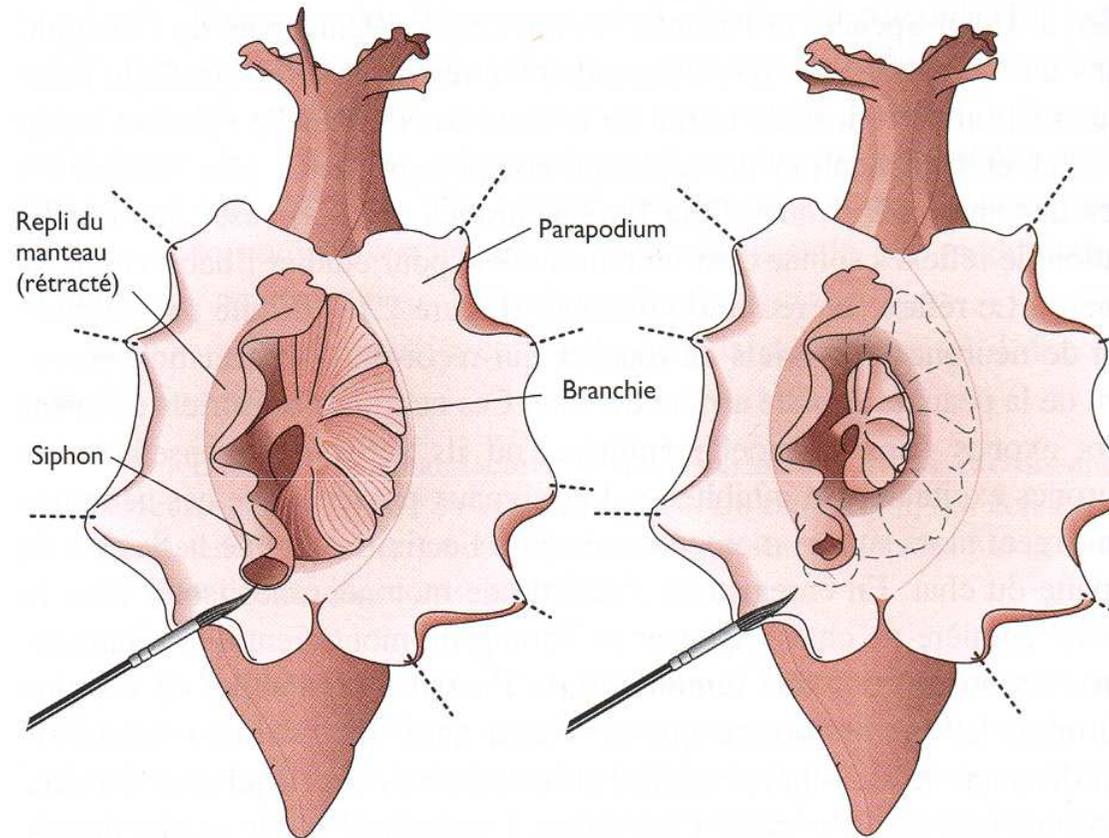


cartographie de neurones
du 6^{ème} ganglion abdominal

1.3. Caractéristique du ganglion abdominal de l'aplysie

- Le groupe de Kandel aux USA a cartographié les éléments clés du circuit de retrait de la branchie chez l'aplysie:
 - Environ 40 neurones sensoriels innervent le syphon
 - 6 motoneurones innervent la branchie
 - 7 motoneurones innervent le syphon
 - Des interneurones excitateurs et inhibiteurs relient les n. sensoriels au motoneurones.
- Tous ces types cellulaires occupent les mêmes coordonnées d'un animal à l'autre facilitant l'étude des mécanismes neurophysiologiques de l'apprentissage.

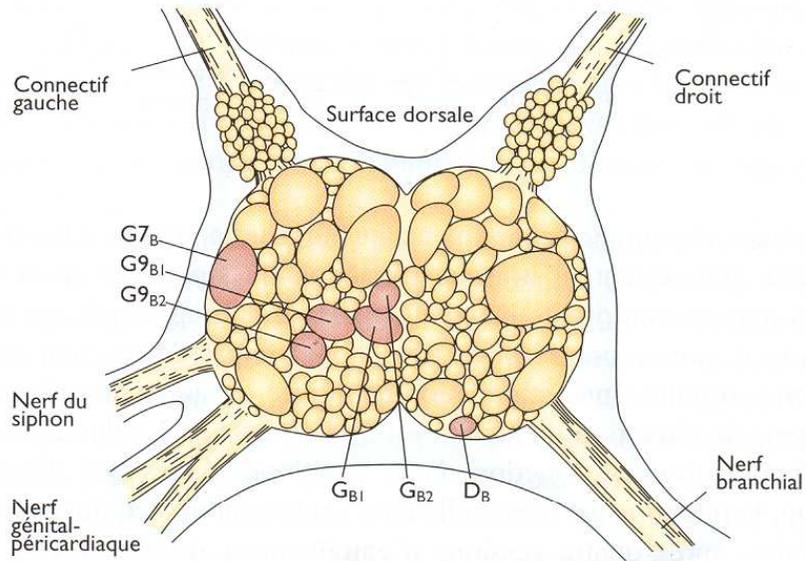
1.4. Réflexe de retrait de la branchie et du siphon chez l'aplysie



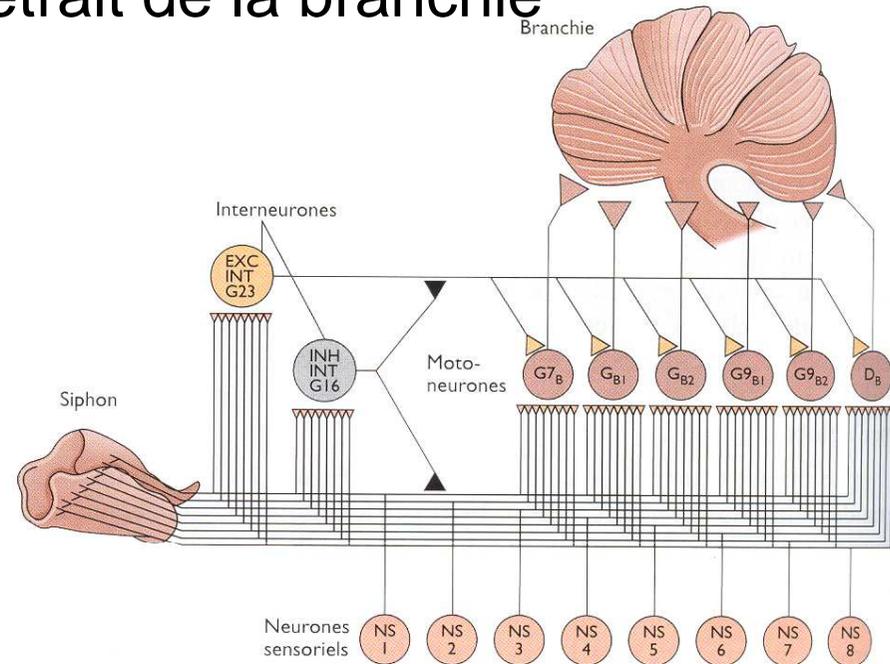
1.4. Réflexe de retrait de la branchie et du siphon chez l'aplysie

- Une légère stimulation tactile du siphon avec un pinceau (à gauche) entraîne une contraction du siphon et un retrait de la branchie sous les replis du manteau.
- Une cellule photo-électrique enregistre le mouvement de rétraction de la branchie en réponse à une stimulation répétée du siphon.

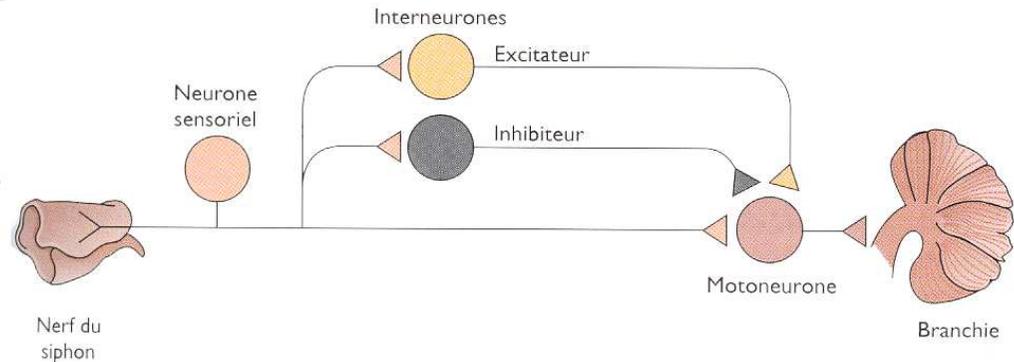
1.5. Circuit nerveux du contrôle du réflexe de retrait de la branchie



1. Schéma de la surface dorsale du ganglion Abdominal de l'aplysie.

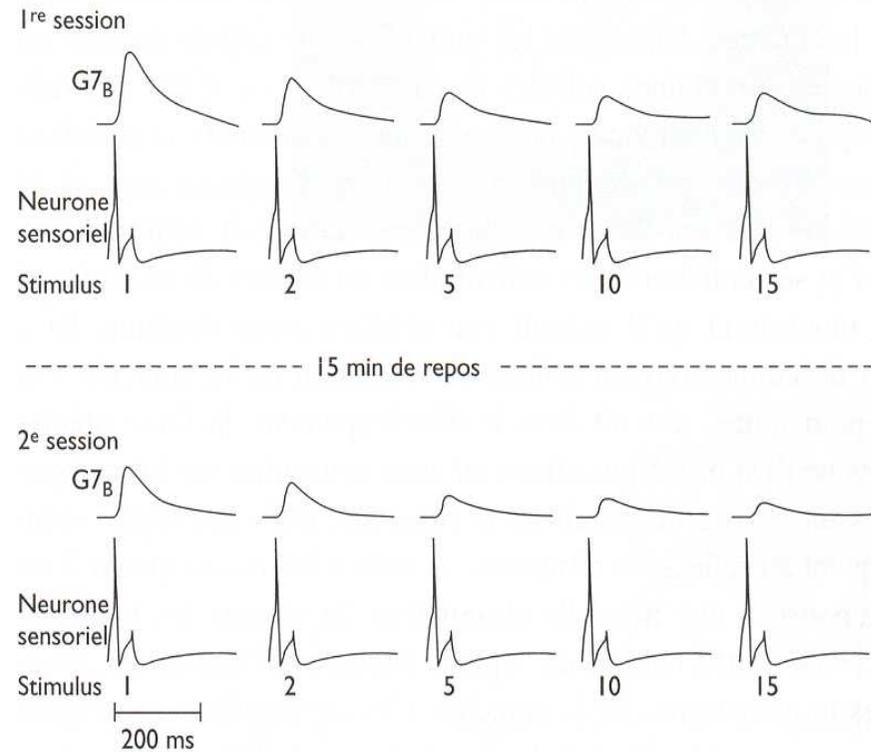
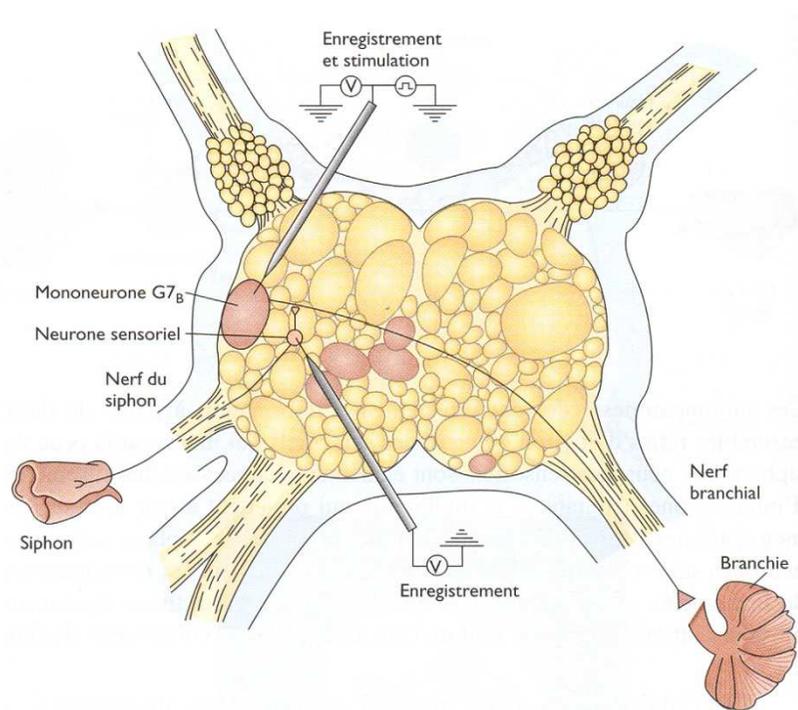


2. Représentation schématique montrant les éléments clés du circuit de contrôle du réflexe



3. Représentation très schématique ne montrant qu'un exemplaire de chaque type de neurone

1.6. habituation à court terme chez l'aplysie



Le neurone sensoriel est excité toutes les 10 secondes et l'activité électrique est enregistrée au niveau du neurone sensoriel et du motoneurone G7_B.

Etude de l'habituation à court terme chez l'aplysie

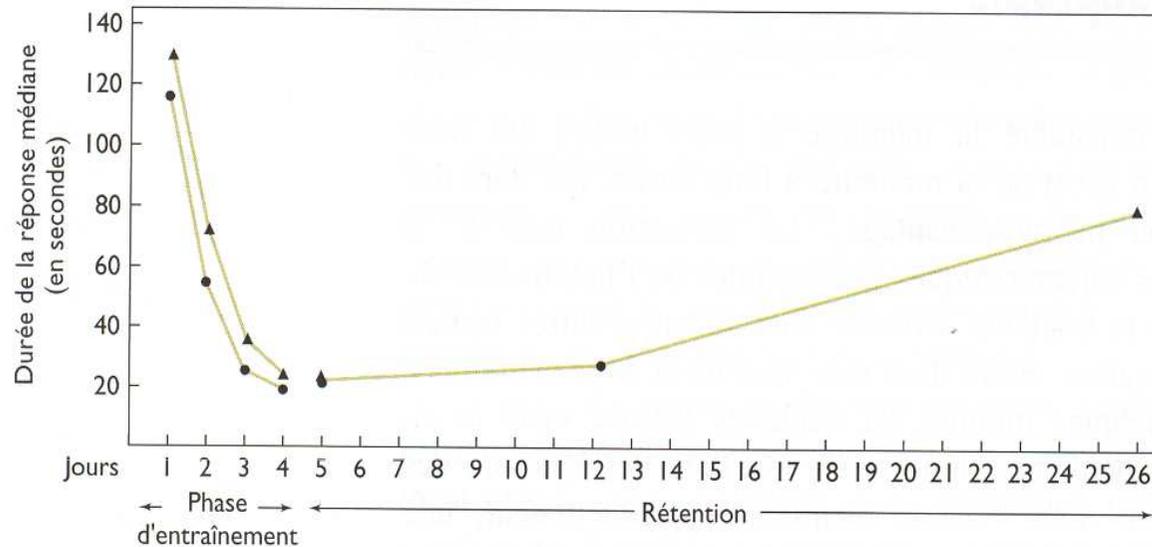
- L'habituation à court terme est caractérisée par une dépression des synapses entre les neurones sensoriels et leurs cibles.
- La dépression synaptique est due à une diminution des neuromédiateurs libérés.
- La dépression synaptique concerne également les synapses entre interneurones et leurs cibles.

1.7. Etude de l'habituation à long terme chez l'aplysie

- Une séance de 10 essais par jour pendant 4 jours, provoque une habituation à long terme.

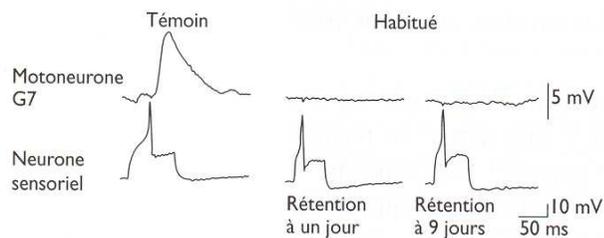
Electrophysiologie de l'habituation à long terme chez l'aplysie

COMPORTEMENT

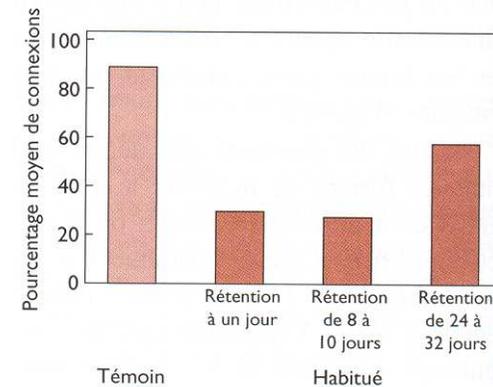


1. Une séance de 10 essais par jour pendant 4 jours, provoque une habituation à long terme

PHYSIOLOGIE



2. Dépression synaptique pendant la période de rétention



3. Diminution du % de connexions synaptiques pendant la période de rétention

Electrophysiologie de l'habituation à long terme chez l'aplysie

- Chez les sujets naïfs, environ 90% des neurones sensoriels sont connectés à un motoneurone donné.
- Chez l'animal habitué à long terme ce pourcentage diminue à 30%.
- Les connexions ainsi que le comportement sont partiellement restaurés au bout de trois semaines.

Analyse microscopique des connexions synaptique pendant la période de rétention

- Les neurones sensoriels des animaux habitués ont 35 % de terminaisons présynaptiques en moins par rapport à ceux des animaux témoins.
- Conclusion:
 - L'habituation à court terme est caractérisée par une modification transitoire de l'efficacité fonctionnelle des synapses.
 - L'habituation à long terme est caractérisée par une modification structurale des connexions synaptiques.
 - Les mêmes circuits nerveux sont impliqués dans la mémoire à court et long terme chez l'aplysie.

2. Sensibilisation chez l'aplysie

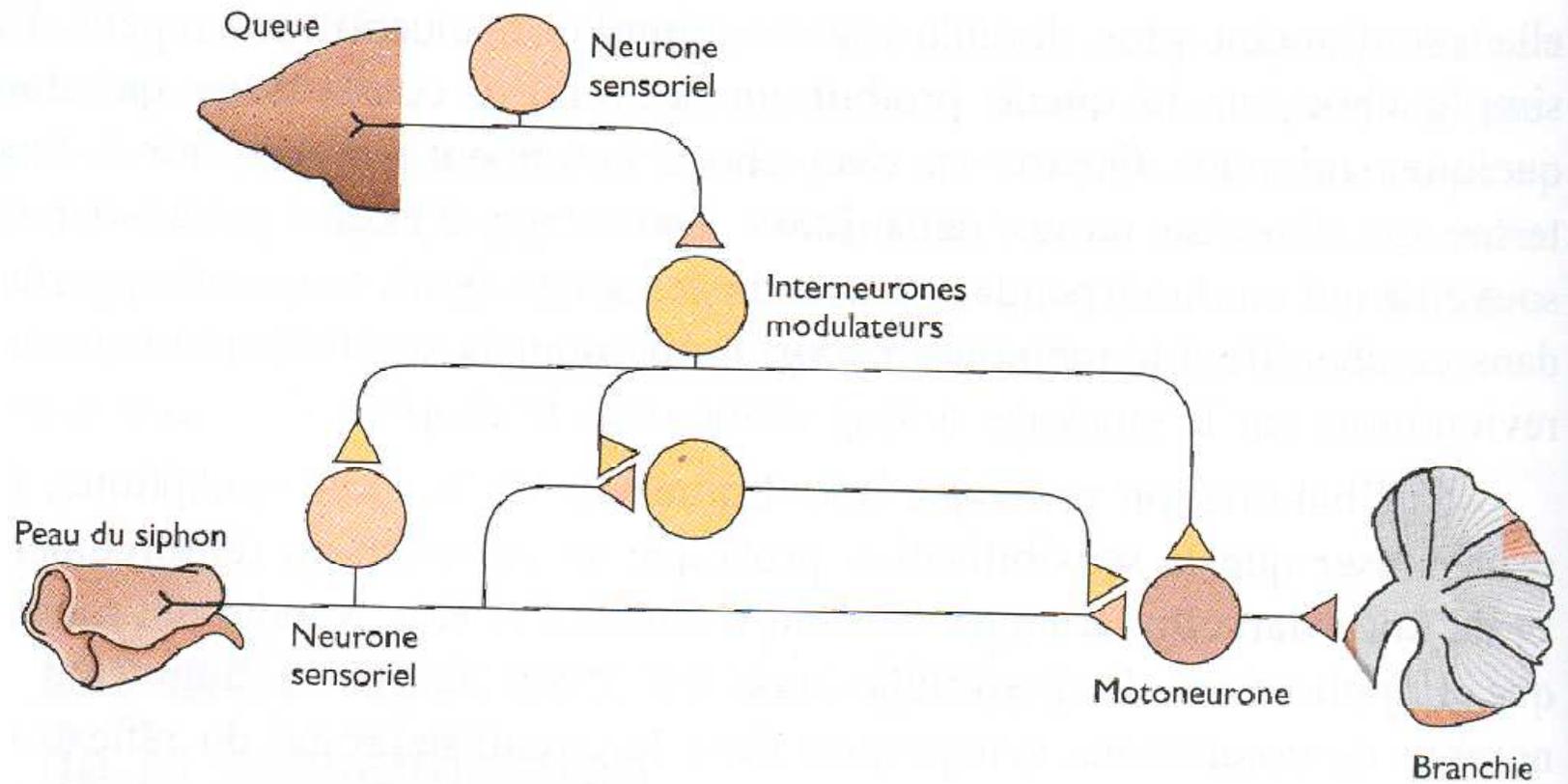
- 2.1. Définition
- 2.2. Circuit nerveux de la sensibilisation
- 2.3. Modification de l'efficacité synaptique au cours de la sensibilisation
- 2.4. Neurotransmission: notion de récepteur ionotropique et métabotropique
- 2.5. Rôle de l'AMPc et de la Protéine kinase A dans la sensibilisation
- 2.6. Mécanisme présynaptique de la sensibilisation
- 2.7. Transduction et signalisation dans la sensibilisation à long terme
- 2.8. Modifications structurales dans la sensibilisation à long terme

2. Sensibilisation chez l'aplysie

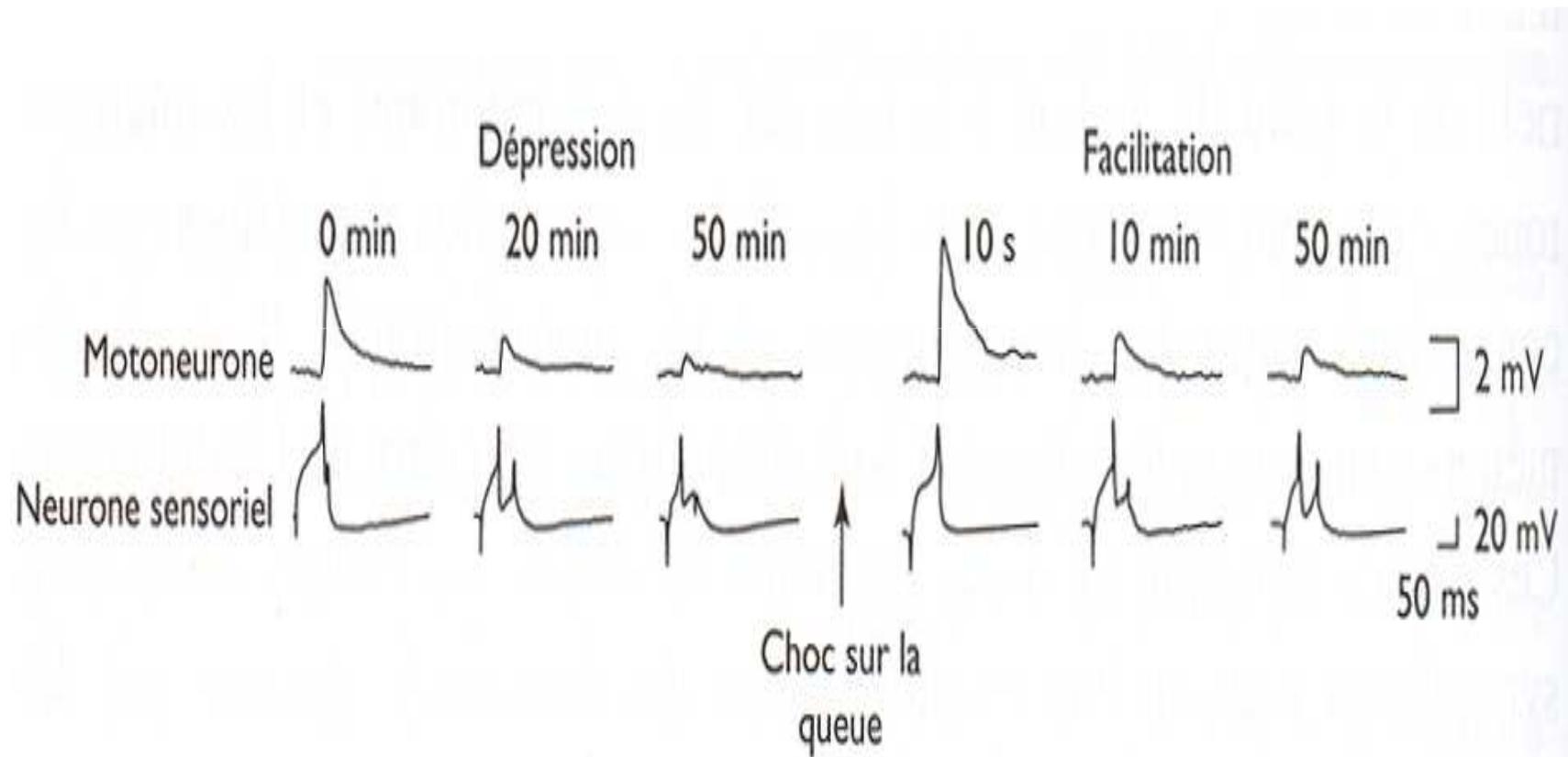
- 2.1. Définition: La sensibilisation permet d'identifier et d'apprendre à éviter les stimuli nocifs ou menaçants. Après un choc électrique sur la queue (stimulus nocif) l'aplysie répond à une stimulation tactile du siphon par une amplification du retrait de la branchie.

2.2. Circuit nerveux de la sensibilisation chez l'aplysie

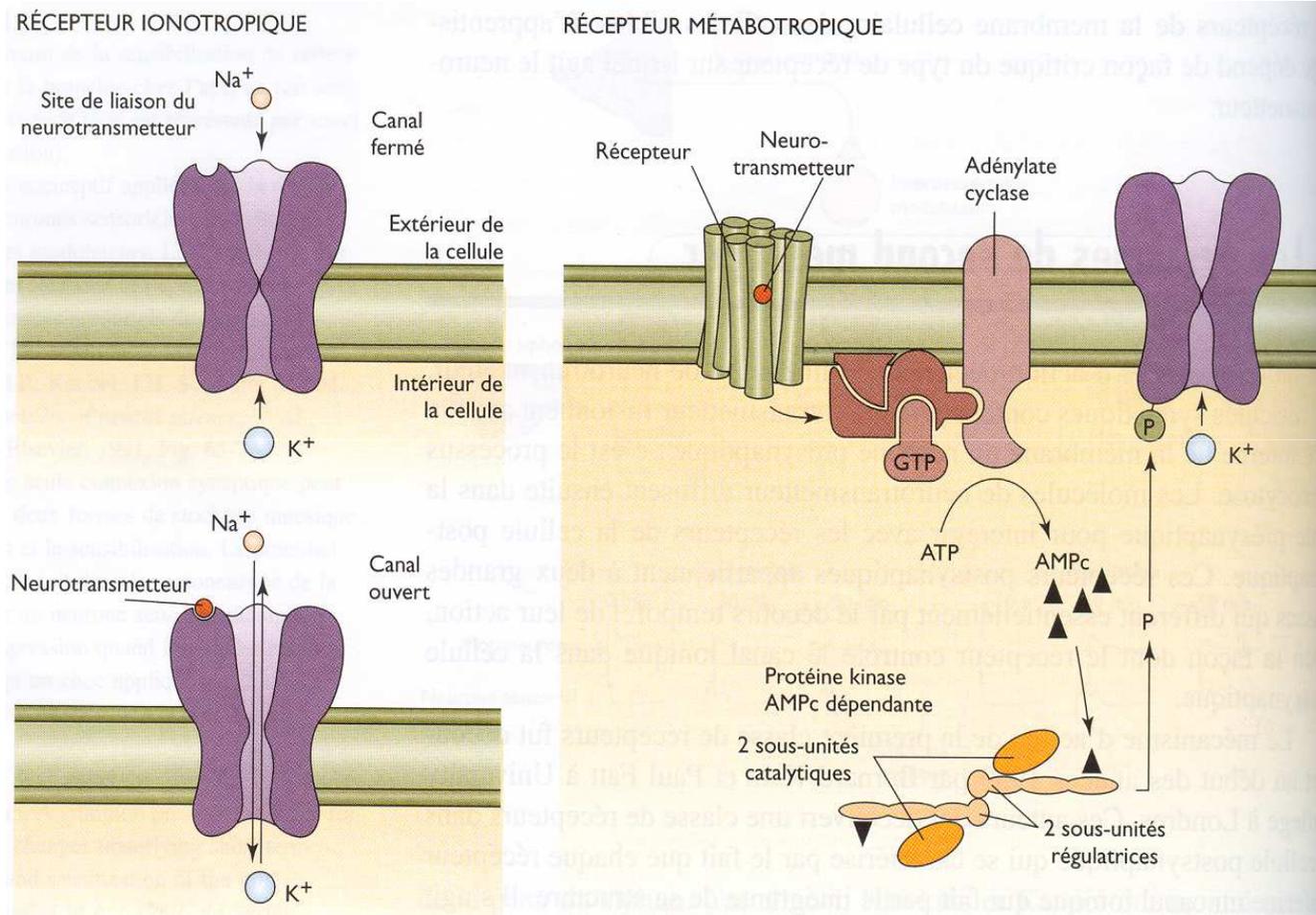
Un seul neurone de chaque type est représenté.



2.3. Modification de l'efficacité synaptique au cours de la sensibilisation chez l'aplysie



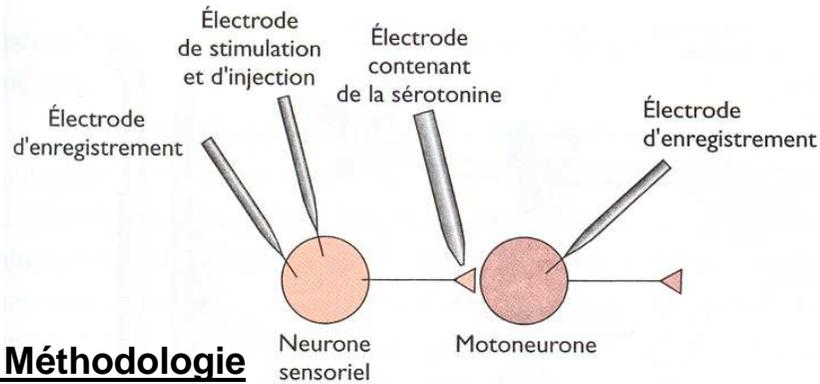
2.4. Neurotransmission: récepteur s ionotropique et métabotrope



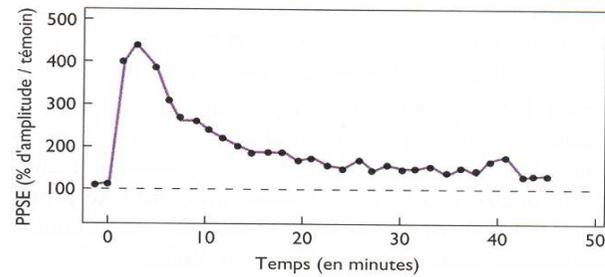
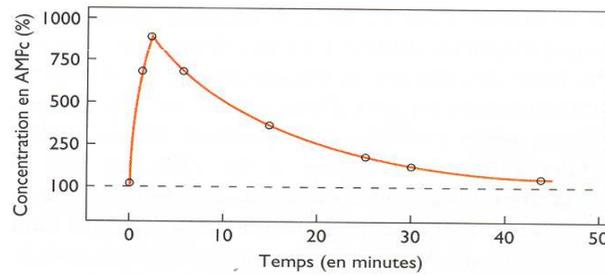
Transduction du signal dans la sensibilisation

- L'activation de récepteur ionotropique permet une modification rapide du potentiel de membrane grâce à un flux ionique à travers le récepteur aux neurotransmetteurs.
- L'activation d'un récepteur métabotrope permet une modification plus lente du potentiel de membrane due à une activité biochimique de la cellule. Dans l'illustration, le récepteur est couplé à l'AC dont l'activation favorise une production du second messenger AMPc. Ce dernier active une PKA qui phosphoryle plusieurs cibles dont un canal potassique qui aura son activité réduite. Ceci aura pour conséquence un allongement de la durée du PA et donc un influx calcique et une exocytose amplifiée.

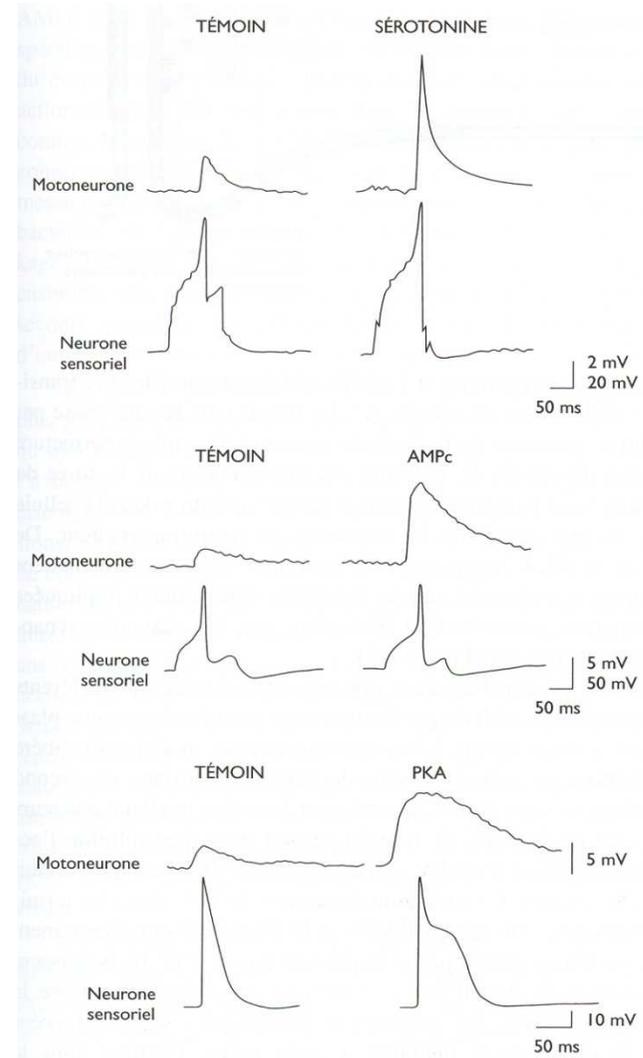
2.5. Rôle de l'AMPC et de la Protéine kinase A dans la sensibilisation



1. Méthodologie



2. Relation entre le taux d'AMP_c du neurone sensoriel et le PPSE du motoneurone cible.

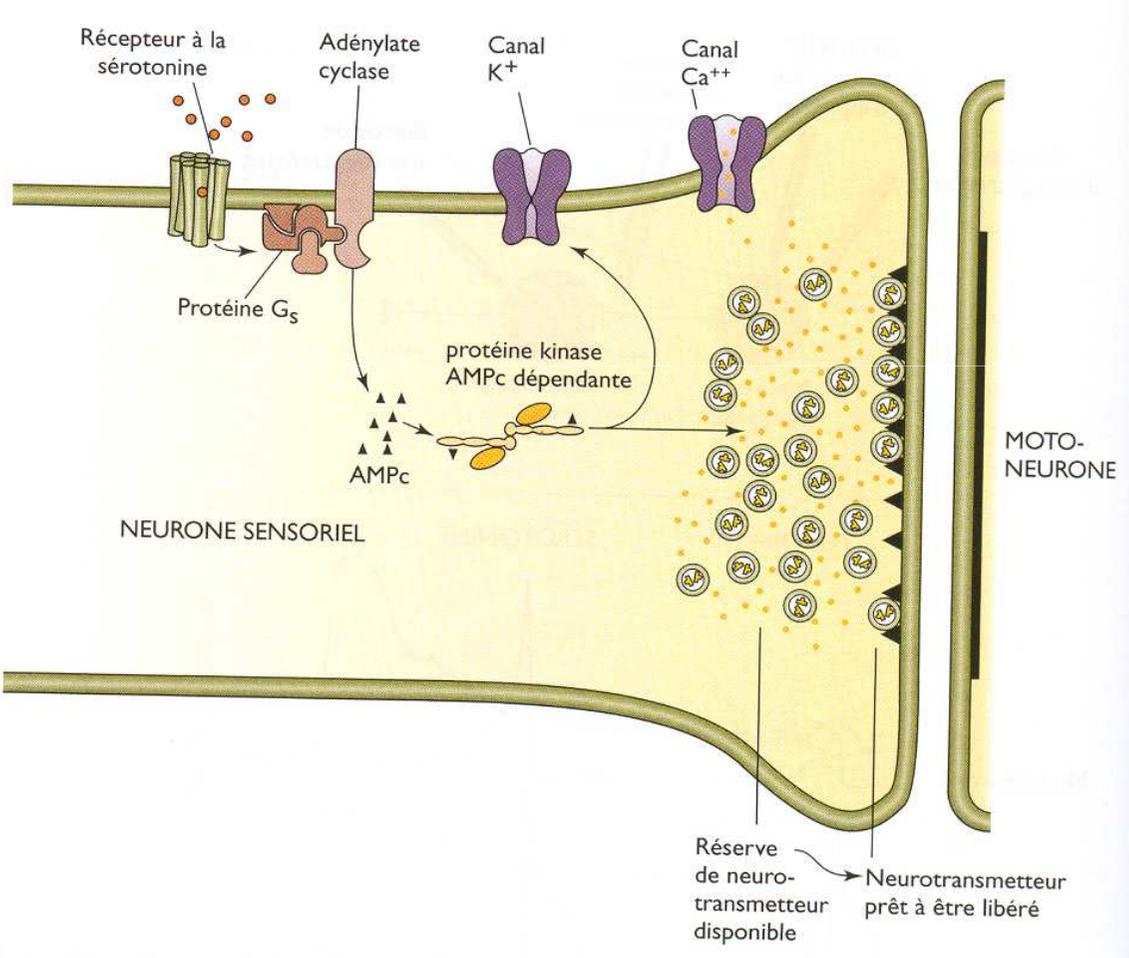


3. Résultats électrophysiologiques

Rôle de l'AMPc et de la Protéine kinase A dans la sensibilisation

- L'application de sérotonine sur un ganglion abdominal d'aplysie pendant 5 minutes provoque une augmentation du niveau d'AMP_c.
- L'application d'une salve de chocs sur un nerf de la queue produit la sensibilisation. Le PPSE augmente puis diminue progressivement avec un décours parallèle à la quantité intracellulaire d'AMPc suggérant que l'AMP_c joue un rôle dans la sensibilisation.
- Le décours de la mémoire à court terme pour la sensibilisation est parallèle à l'augmentation d'AMP_c dans le ganglion abdominal.
- L'activation de l'AC favorise une production du second messenger AMPc. Ce dernier active une PKA qui phosphoryle plusieurs cibles dont un canal potassique qui aura son activité réduite. Ceci aura pour conséquence un allongement de la durée du PA et donc un influx calcique et une exocytose amplifiée.

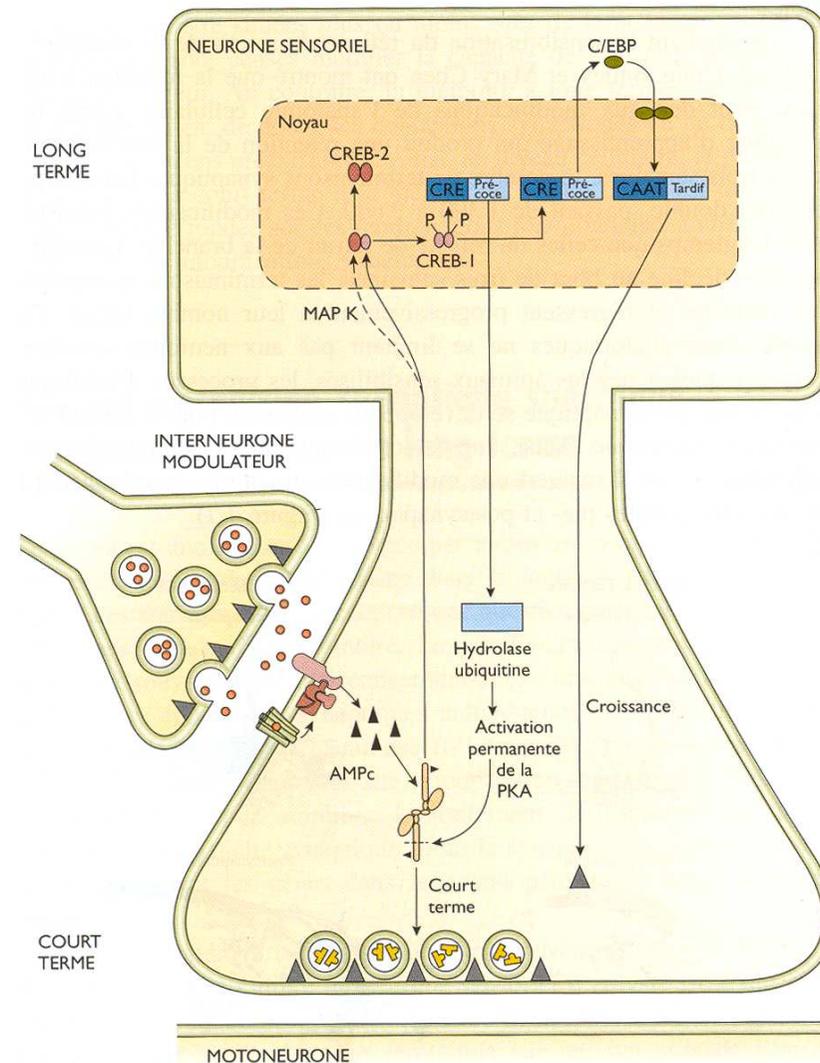
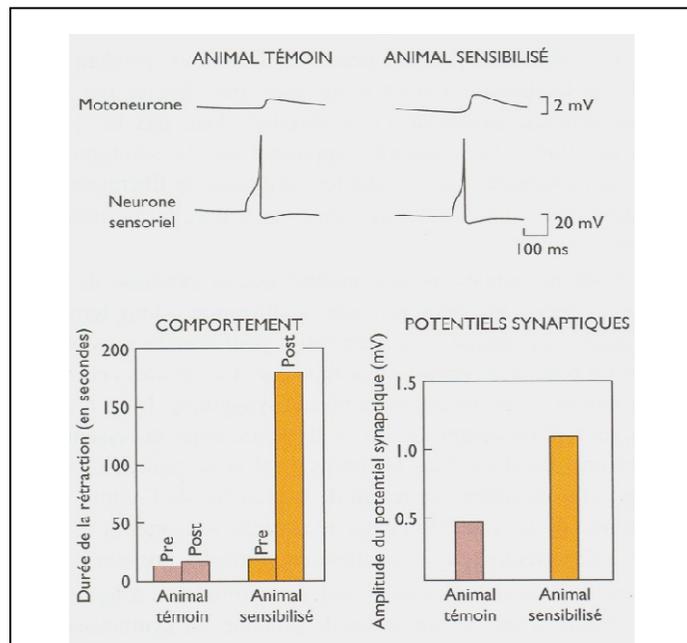
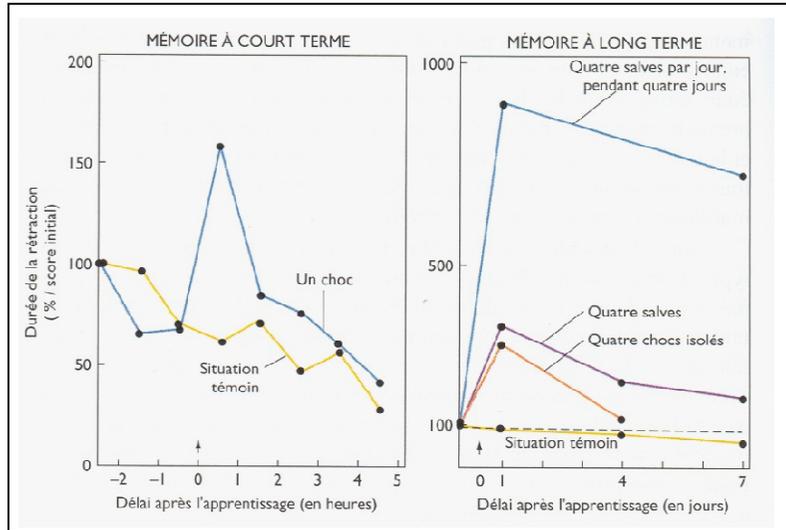
2.6. Mécanisme présynaptique de la sensibilisation



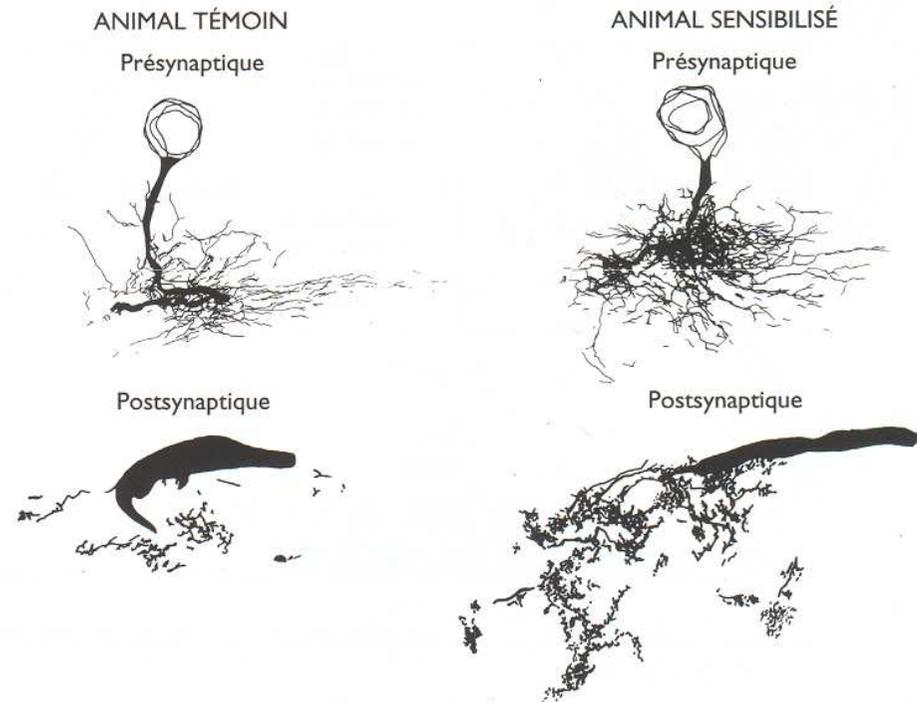
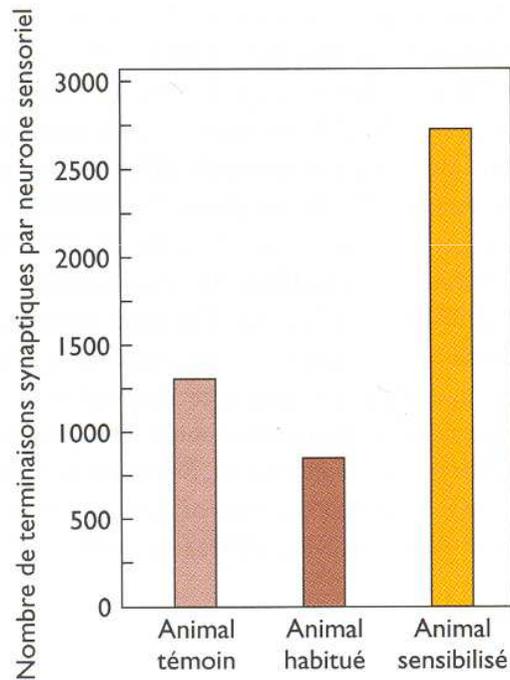
Conclusion

- L'efficacité synaptique est facilitée au cours de la sensibilisation.
- Une seule connexion synaptique peut contribuer à deux formes de stockage mnésique à court terme (habituation et sensibilisation).

2.7. Transduction et signalisation dans la sensibilisation à long terme



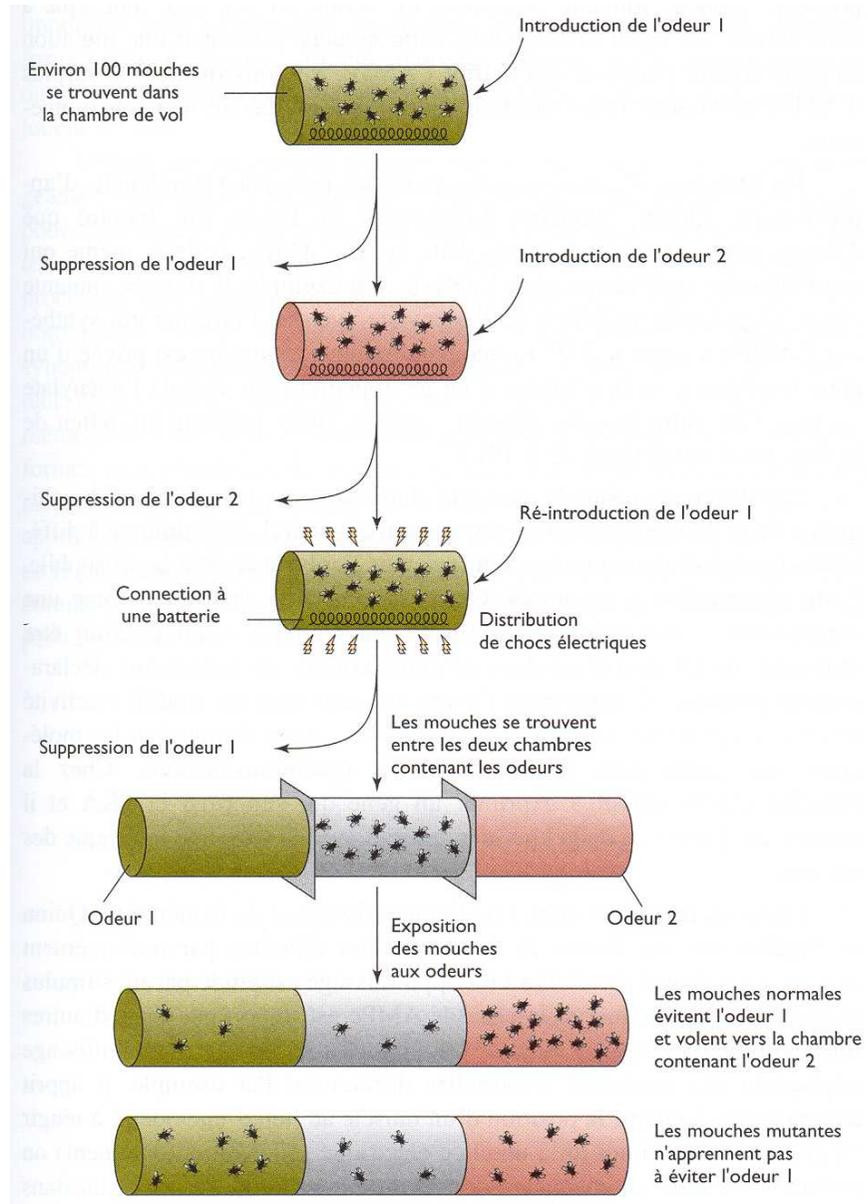
2.8. Modifications structurales dans la sensibilisation à long terme



3. Génétique du conditionnement classique chez la drosophile

- 3.1. Méthode de sélection de mutants mnésiques.
- 3.2. Mutants mnésiques de drosophile

Méthode de sélection de mutants mnésiques



Mutants mnésiques de drosophile

- *Dunce*: inactivation de la phosphodiesterase
- *Rutabaga*: Inactivation de l'adenylate cyclase
- *Amnesiac*: déficit d'un neuropeptide qui active l'AC.
- *DCO*: inactivation de la s.u. catalytique de la PKA
 - Seymour BENZER

Conclusion

- Les mutants mnésiques chez la drosophile indiquent que l'apprentissage par conditionnement classique est une aptitude héréditaire.