

NOBEL 2000

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2000

Eric Kandel

### Des cascades moléculaires pour apprendre et mémoriser

Isabelle Mansuy

**Eric R. Kandel, naturalisé américain, est né le 7 novembre 1929 à Vienne (Autriche). Psychiatre de formation, il enseigne, après en avoir été le Directeur, au Centre de neurobiologie et du comportement de l'université de Columbia à New York. Eric Kandel a obtenu le prix Albert-Lasker en 1983.**

« *Tout pouvoir humain* » est un composé de patience et de temps. Cette apostrophe de Balzac illustre en quelques mots la dimension de l'effort et du travail que le Prix Nobel de Médecine a consacré cette année au travers de Arvid Carlsson, Paul Greengard et Eric Kandel. Ces trois personnalités scientifiques ont été distinguées pour leurs remarquables découvertes sur les processus de communication neuronale, fruits de leurs carrières dédiées à la neurobiologie. L'ensemble de leurs travaux a fait la lumière sur certains des mécanismes les plus complexes par lesquels des molécules gouvernent l'activité neuronale et permettent la transmission de signaux entre les cellules nerveuses.

Eric Kandel, professeur à l'Université Columbia à New York depuis 1974, s'est attaché au cours de sa carrière débutée en psychiatrie puis rapidement orientée vers la neurobiologie, à explorer plusieurs systèmes biologiques afin de décrypter les mécanismes opérant lors de l'apprentis-

sage et de la mémorisation d'informations. Initialement, face à la complexité de tels processus, il a concentré ses efforts sur un modèle expérimental simple, le mollusque marin *Aplysia californica*. Cet invertébré est capable de manifester un réflexe comportemental de retrait de son siphon après stimulation, et de mémoriser des réponses comportementales distinctes lorsqu'il est soumis à différents protocoles d'apprentissage. Eric Kandel a démontré que l'accoutumance, la sensibilisation et le conditionnement à ce réflexe ont une durée et une robustesse variables en fonction de l'intensité et de la fréquence des stimulations. Il a expliqué que la distinction entre ces réponses se fait par le recrutement de mécanismes moléculaires spécifiques de chaque comportement et a souligné l'existence d'une corrélation entre ces différentes formes de comportement et l'activité électrophysiologique mesurée dans les neurones [1]. Ainsi, les formes labiles de mémoire issues du stockage d'informations à court terme et d'une faible activité neuronale, résultent de l'induction transitoire de canaux ioniques et de l'augmentation de la libération de neurotransmetteurs [2]. Les formes stables et à long terme, elles, mobilisent des cascades de réactions enzymatiques. Ces cascades sont déclenchées par certains neurotransmetteurs qui stimulent la

production d'AMPc, provoquant l'activation de la protéine kinase A (PKA), puis de facteurs de transcription impliqués dans la synthèse de nouvelles protéines [3]. Ces protéines permettraient la consolidation et le maintien des signaux transmis par le biais de nouvelles connexions formées entre les neurones [4]. L'analyse moléculaire et biochimique de cette succession d'événements cellulaires a montré qu'elle dépend notamment de la phosphorylation de certaines protéines [5], et a révélé l'identité de quelques-uns des composants nouvellement synthétisés [6]. Les études du Dr Kandel ont également dévoilé que plusieurs types de facteurs de transcription, agissant comme répresseurs ou comme activateurs de la production de ces nouvelles molécules, sont présents dans les neurones [7, 8]. Ces facteurs permettent de régler la transition entre les processus à court terme et ceux à long terme chez l'Aplysie.

Parallèlement à ces travaux sur les mécanismes de mémorisation d'un organisme simple, Eric Kandel s'est penché sur des formes plus complexes de processus cognitifs. Il a exploité des technologies génétiques d'avant-garde [9, 10] pour étudier l'apprentissage et la mémoire chez des modèles murins génétiquement modifiés. Ces recherches lui ont permis de confirmer l'existence, chez les mammifères, de mécanismes régis-

sant certaines des fonctions neuronales engagées lors de l'acquisition d'informations similaires à ceux révélés chez l'Aplysie. Il a notamment démontré l'intervention des protéine-kinases PKA, Fyn, de la kinase dépendante du calcium, de la calmoduline (CaMKII), et de la phosphatase calcineurine dans certaines formes de mémoire et de plasticité synaptique [9-12]. Combinés à certaines des analyses électrophysiologiques fondamentales également poursuivies dans le laboratoire [13], les résultats de ces travaux ont mis à jour une partie significative des signaux de transduction neuronaux. Ainsi, l'aspect remarquable du parcours d'Eric Kandel est d'avoir élaboré des stratégies expérimentales fondées sur la synergie entre plusieurs disciplines. De plus, par son intérêt actif et permanent pour la clinique, il a favorisé et cultivé le rapprochement entre psychiatrie et biologie [14] ■

## RÉFÉRENCES

1. Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory—a molecular framework. *Nature* 1986; 322: 419-22.
2. Dale N, Schacher S, Kandel ER. Long-term facilitation in Aplysia involves increase in transmitter release. *Science* 1988; 239: 282-5.
3. Schacher S, Castellucci VF, Kandel ER. cAMP evokes long-term facilitation in Aplysia sensory neurons that requires new protein synthesis. *Science* 1988; 240:1667-9.
4. Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 397-426.
5. Sweatt JD, Kandel ER. Persistent and transcriptionally-dependent increase in protein phosphorylation in long-term facilitation of Aplysia sensory neurons. *Nature* 1989; 339: 51-4.
6. Hegde AN, Inokuchi K, Pei W, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in Aplysia. *Cell* 1997; 89: 115-26.
7. Bartsch D, Ghirardi M, Skehel PA, et al. Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell* 1995; 83: 979-92.
8. Bartsch D, Casadio A, Karl KA, Serodio P, Kandel ER. CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell* 1998; 95: 211-23.
9. Mayford M, Bach ME, Huang YY, Wang L, Hawkins RD, Kandel ER. Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. *Science* 1996; 274: 1678-83.
10. Mansuy IM, Winder DG, Moallem TM, et al. Inducible and reversible gene expression with the rtTA system for the study of memory. *Neuron* 1998; 21: 257-65.
11. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtschouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 1997; 88: 615-26.
12. Grant SG, O'Dell TJ, Karl KA, Stein PL, Soriano P, Kandel ER. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science* 1992; 258: 1903-10.
13. Frey U, Huang YY, Kandel ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260: 1661-4.
14. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 457-69.

### Isabelle Mansuy

*Institute of Cell Biology, Swiss Federal Institute of Technology, ETH Hoenggerberg HPM D24, CH-8093 Zurich, Suisse.*



**CNRSFormation**  
au service de l'Entreprise