

LPENS

LABORATOIRE DE PHYSIQUE
DE L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE

Enigmes posées par la mémoire et l'apprentissage

V. Hakim



PSL
UNIVERSITÉ PARIS

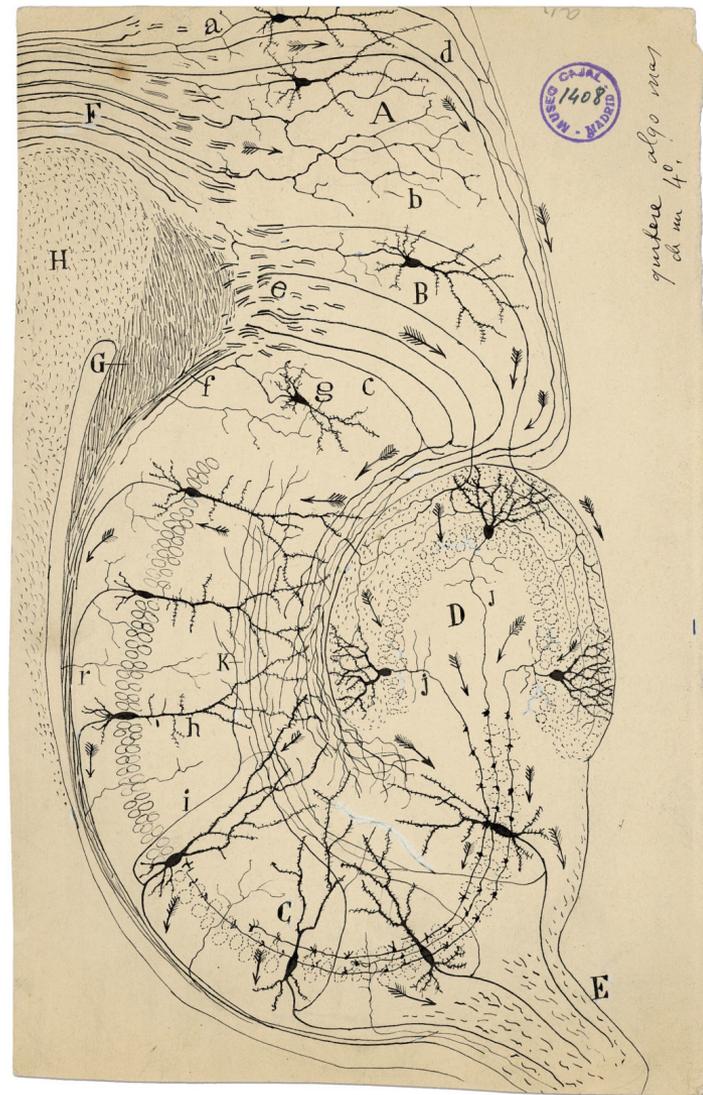
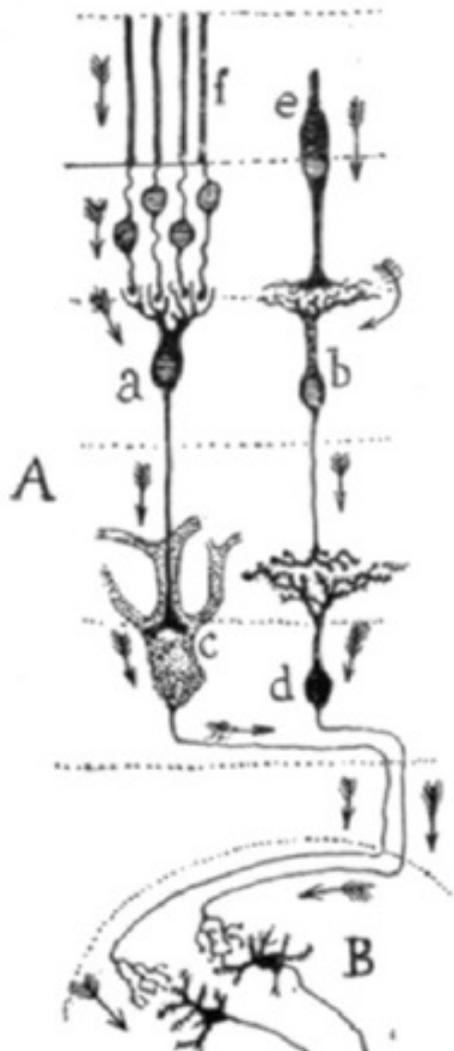


SORBONNE
UNIVERSITÉ

Université
de Paris

Colloque AEIS, octobre 2021

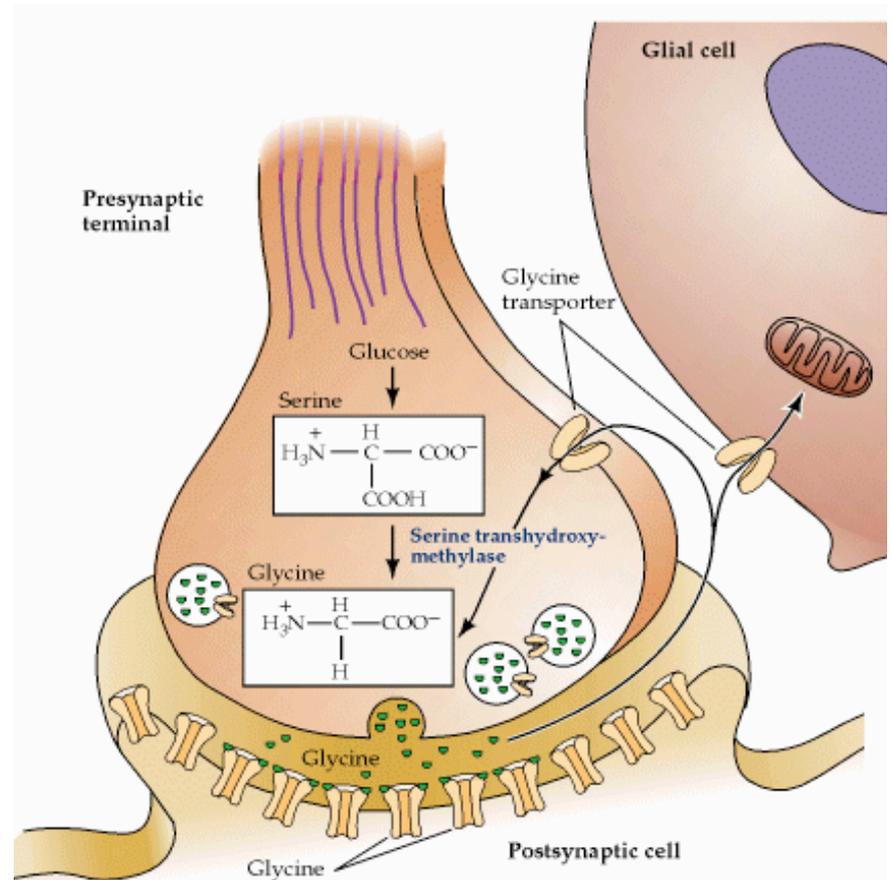
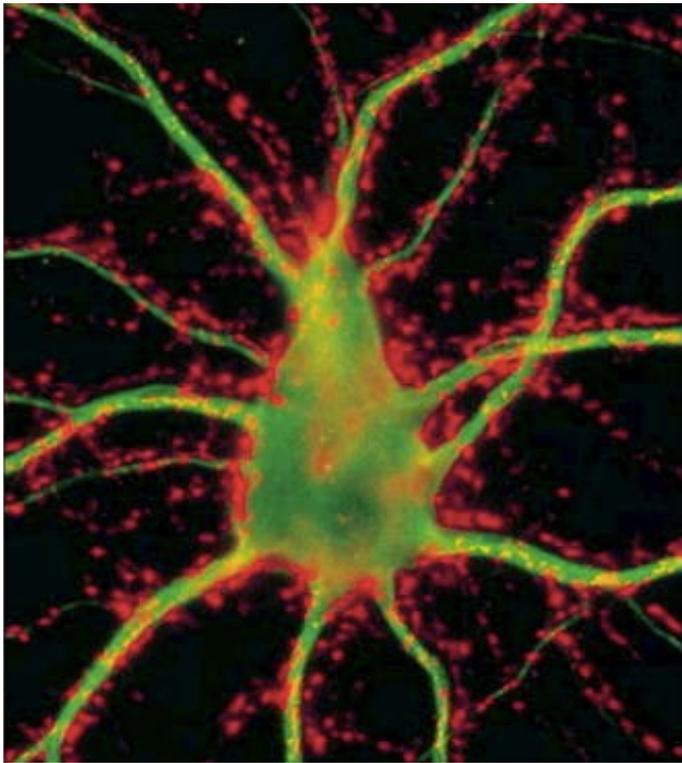
Synapses



Dessins de Ramon y Cajal (1891,...)

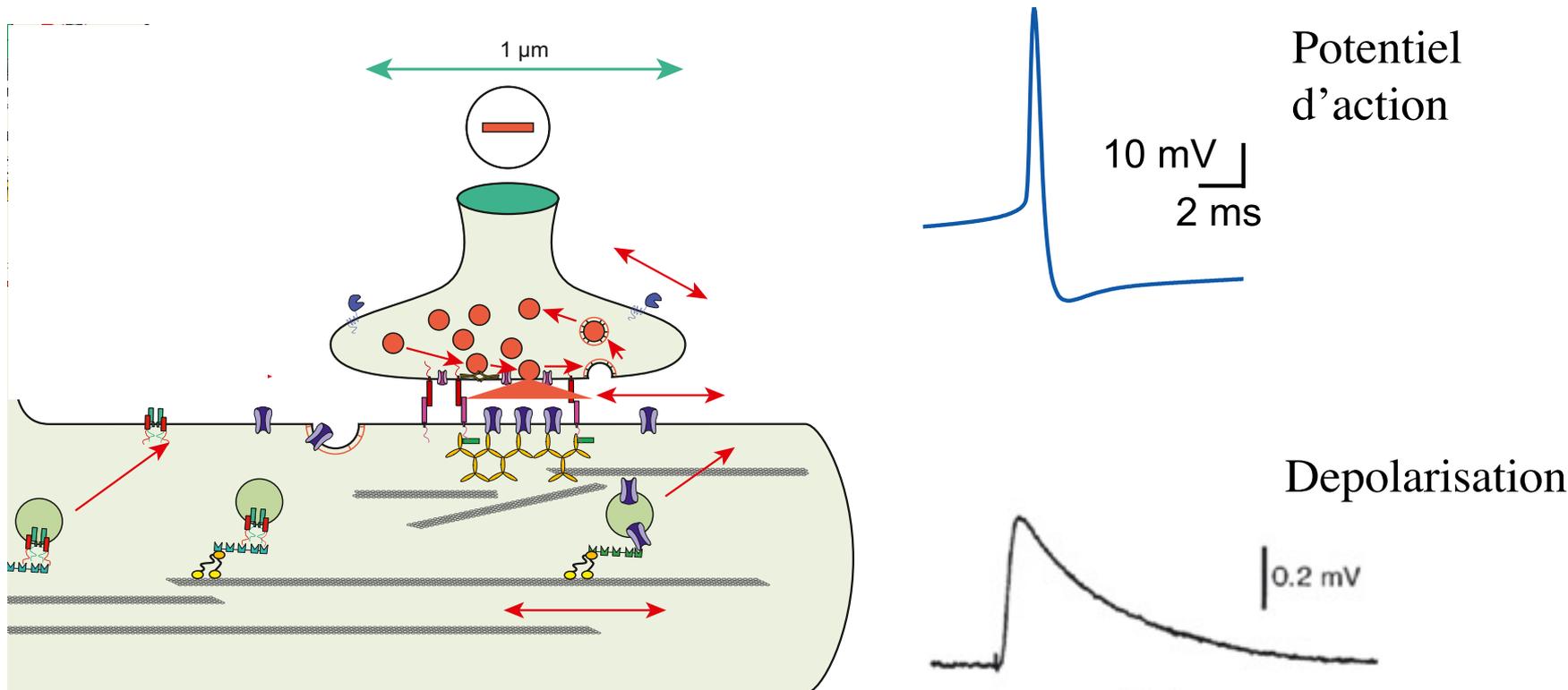
Synapses

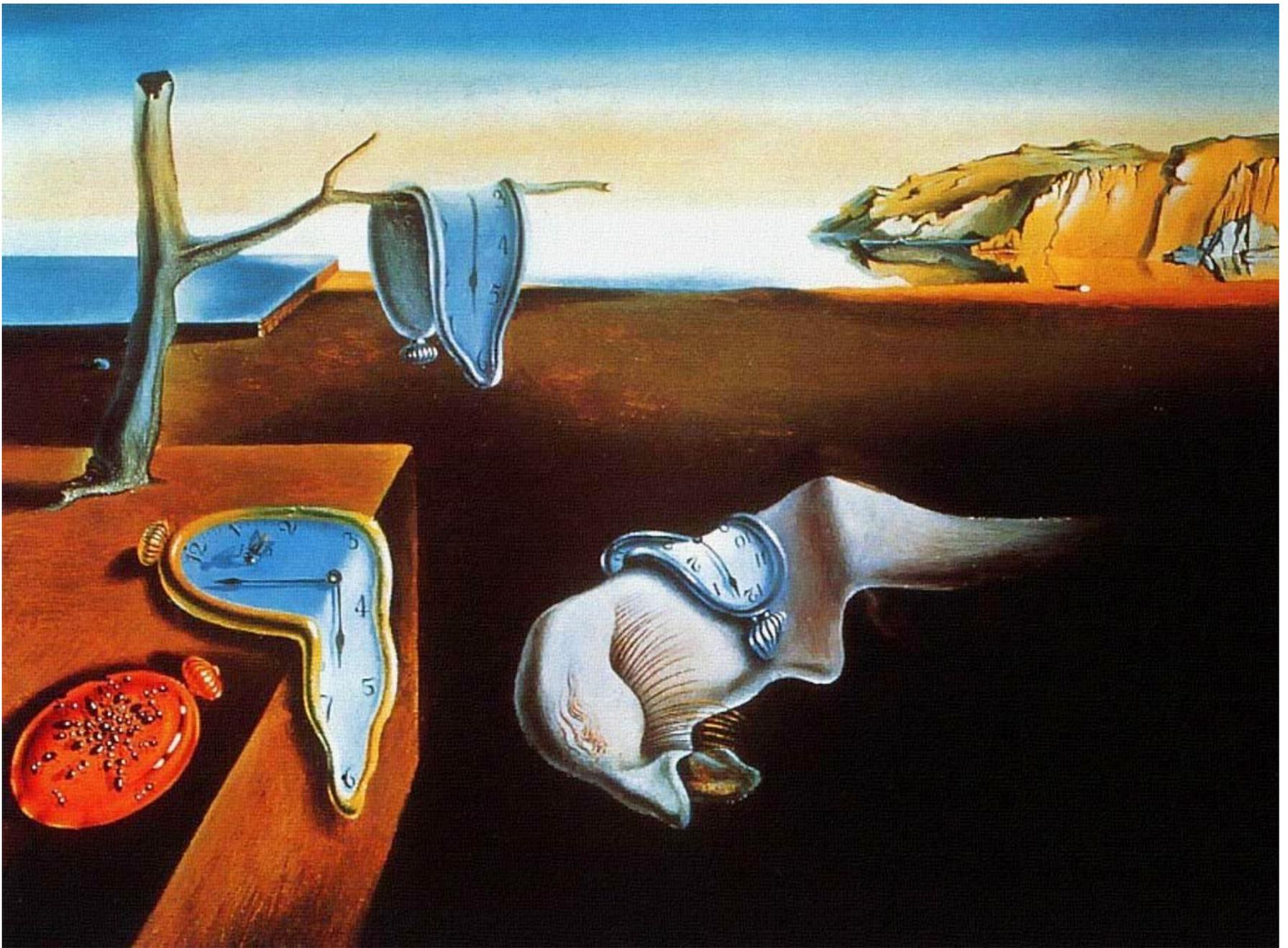
- sites où l'information est transmise entre neurones
- substrat physique de la mémoire



Force synaptique

- depolarisation du neurone post-synaptique
- # de recepteurs \sim taille de l' "échafaudage" synaptique





La persistance de la mémoire, S Dali

Neurobiology**Memory and molecular turnover**

from Francis Crick

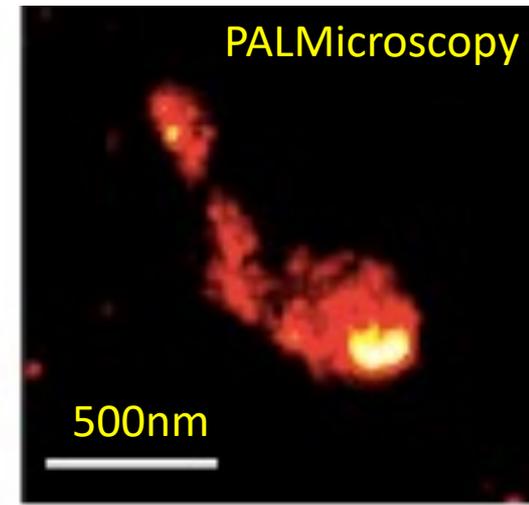
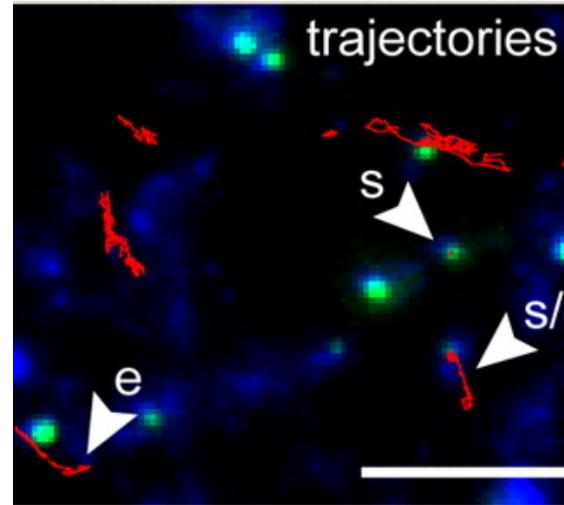
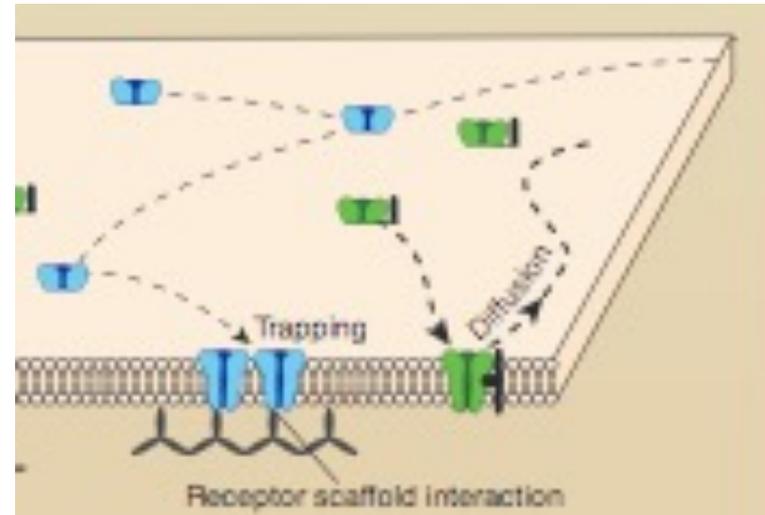
The time span of human memory (without obvious rehearsal) is often a matter of years, sometimes even tens of years. Yet it is believed that almost all the molecules in our bodies, with the exception of DNA, turn over in a matter of days, weeks or at the most a few months. How then is memory stored in the brain so that its trace is relatively immune to molecular turnover?

Several possible solutions of the problem suggest themselves. For example, memory

.....

Instabilité des composants synaptiques

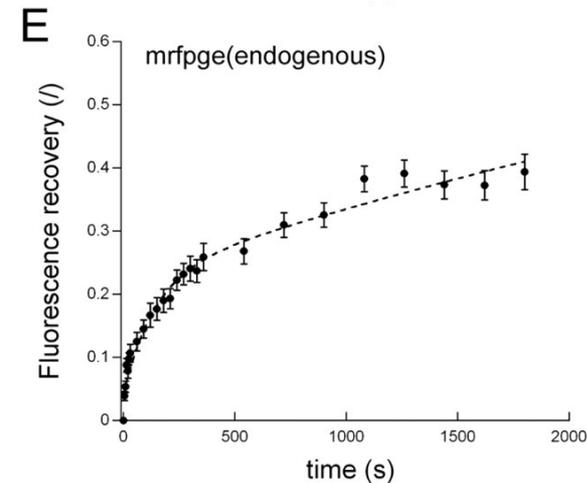
Les synapses sont des assemblées moléculaires très dynamiques



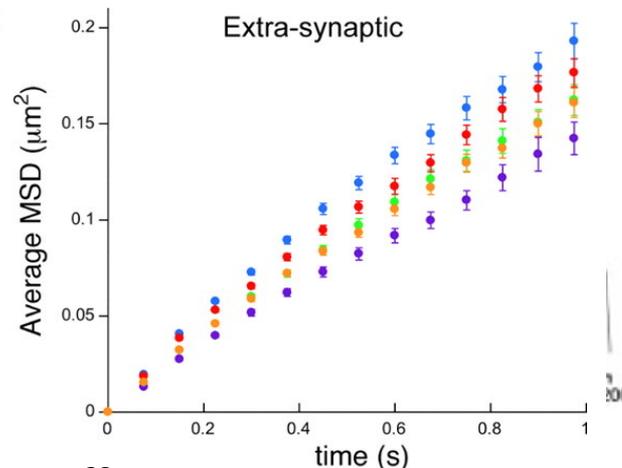
M Kneussel, A Triller & D Choquet, Cell (2014)

Diffusion de recepteur (GlyR)
Calamai et al, J Neurosci (2009)

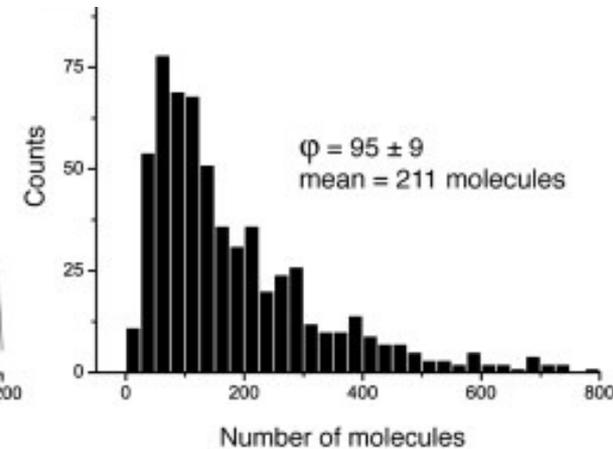
Amas de protéines
d'échafaudages (géphyrine)
Specht et al, Neuron (2013)



Temps de residence
(geph) aux synapses

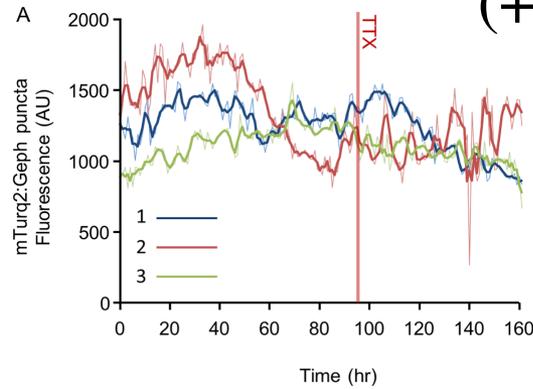
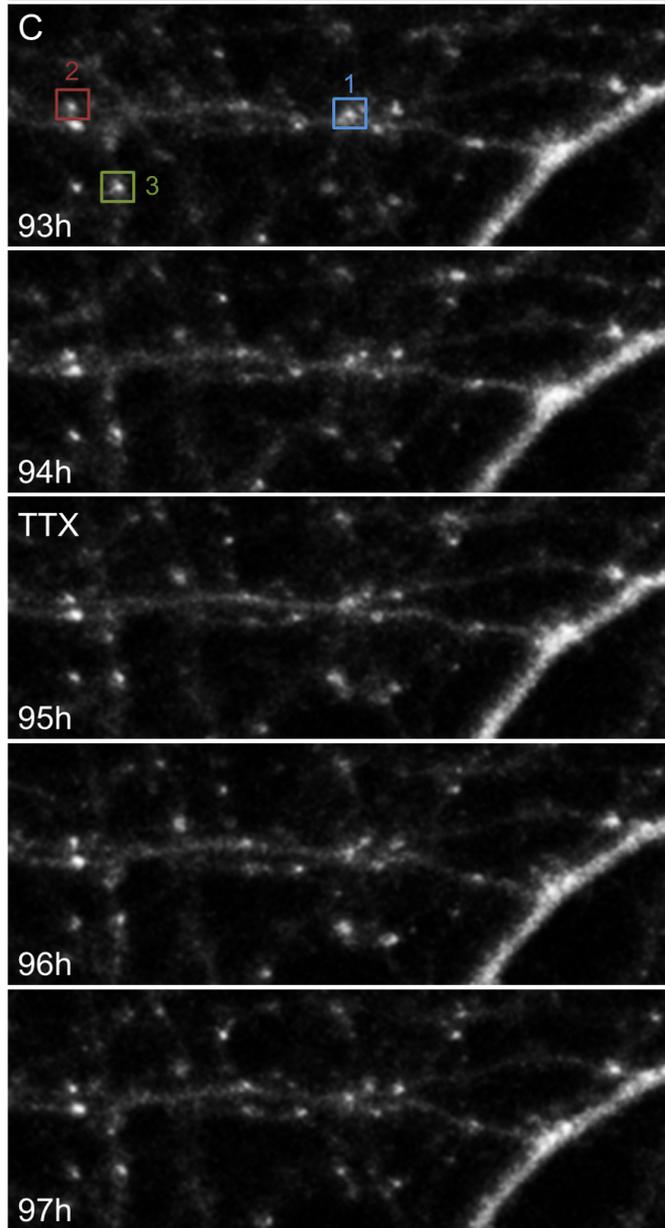


Diffusion extrasynaptique
GlyR (differentes constructions)

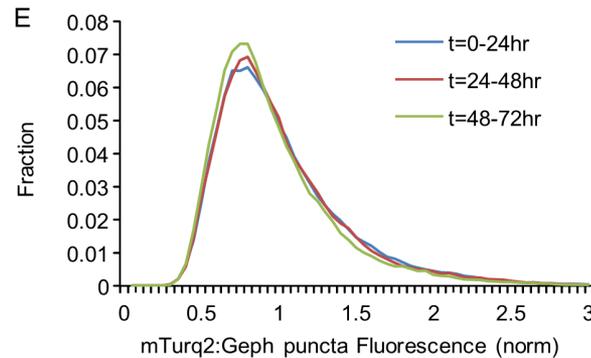


Tailles des domaines de
géphyrine

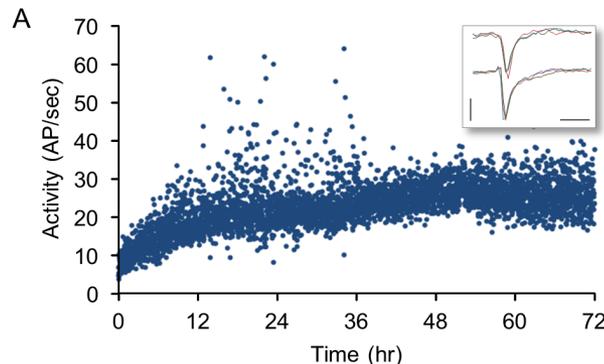
Evolution de domaines synaptiques Rubinsky & Ziv PLoS Comp Biol (2015) (+Statman & al (2014))



Les tailles des synapses individuelles fluctuent



La distribution des tailles est constante en temps



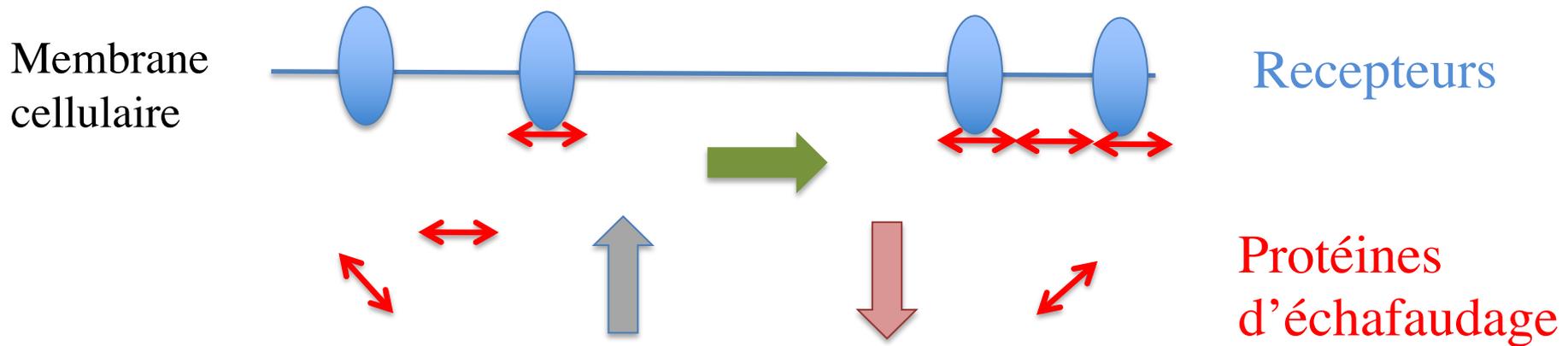
Les données sont bien décrites par :

$$x_{t+1} = \varepsilon_t x_t + \eta_t$$

$\varepsilon > 0, \eta$ random, $\langle \ln(\varepsilon) \rangle < 0$

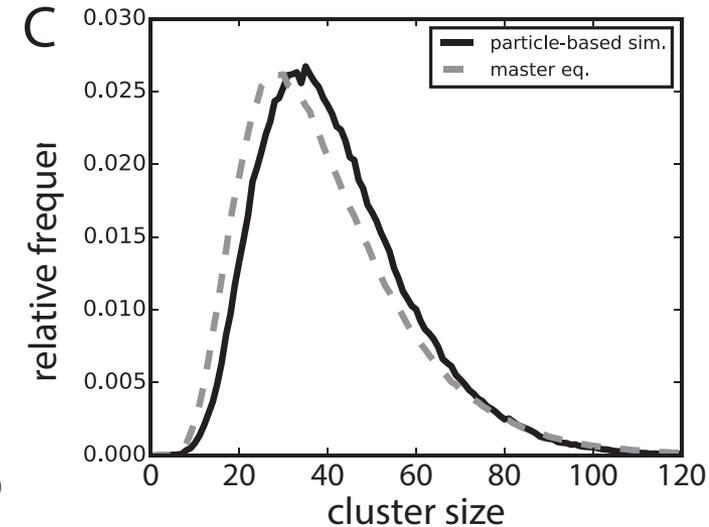
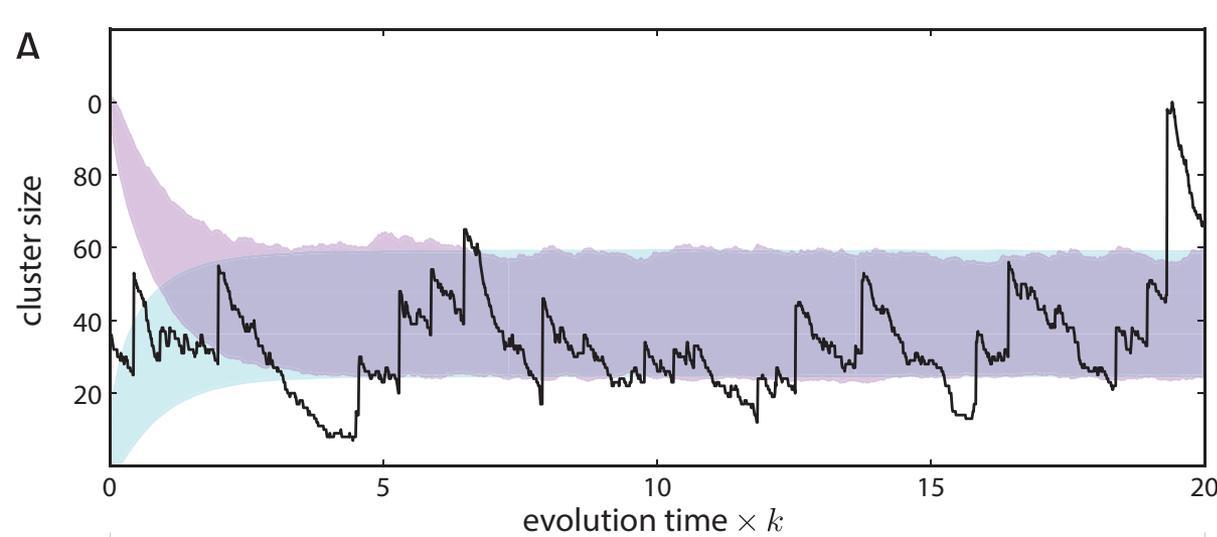
(Kesten, 1973)

Fluctuations à partir d'un modèle microscopique simplifié.



Un processus cyclique d'agrégation contrôlé par la diffusion sur la membrane (pas à l'équilibre thermodynamique, énergie consommée)

Simulation de l'évolution de la taille d'un domaine



- Taille initiale oubliée rapidement
- Fluctuations (quasi) stationnaires
- Non-invariance par renversement du temps : le processus n'est pas à l'équilibre thermodynamique

Le temps de vie des domaines peut être calculé dans le modèle avec les paramètres obtenus des expériences :

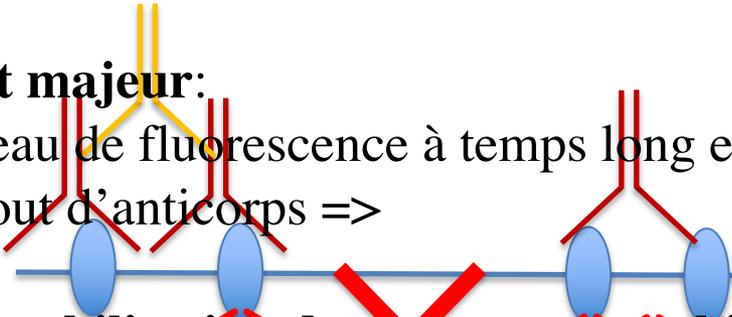
$$T_{\text{vie}} \simeq 3 - 9 \text{ mois}$$

Test expérimental du modèle et modification

Idée : **bloquer la diffusion latérale** des récepteurs et mesurer la dynamique résultante du domaine post-synaptique

Effet majeur:

-niveau de fluorescence à temps long est modifié par l'ajout d'anticorps =>

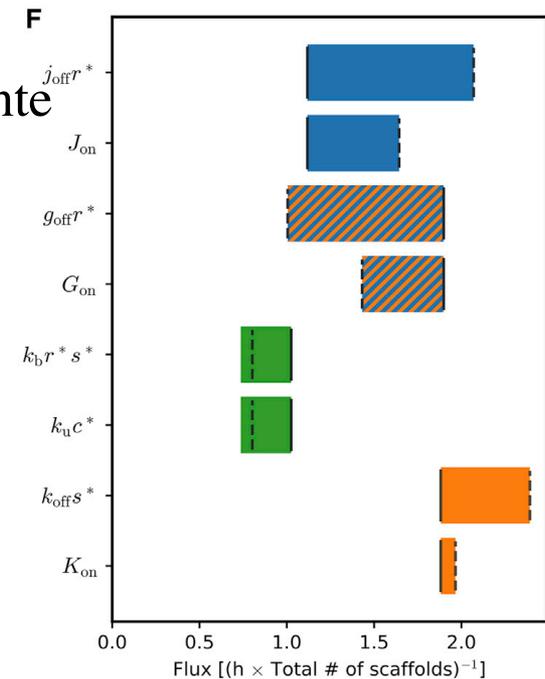
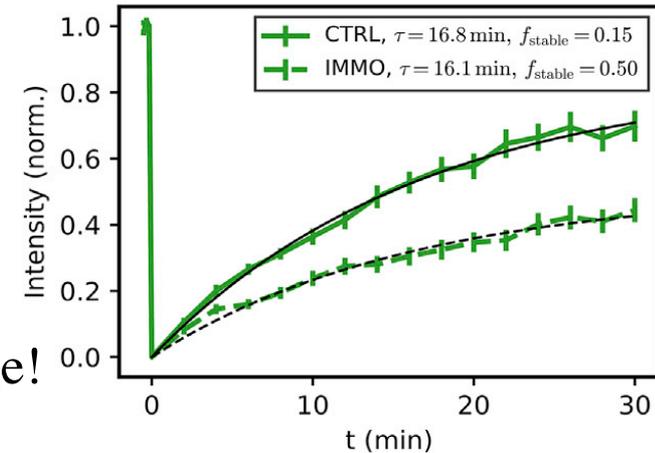
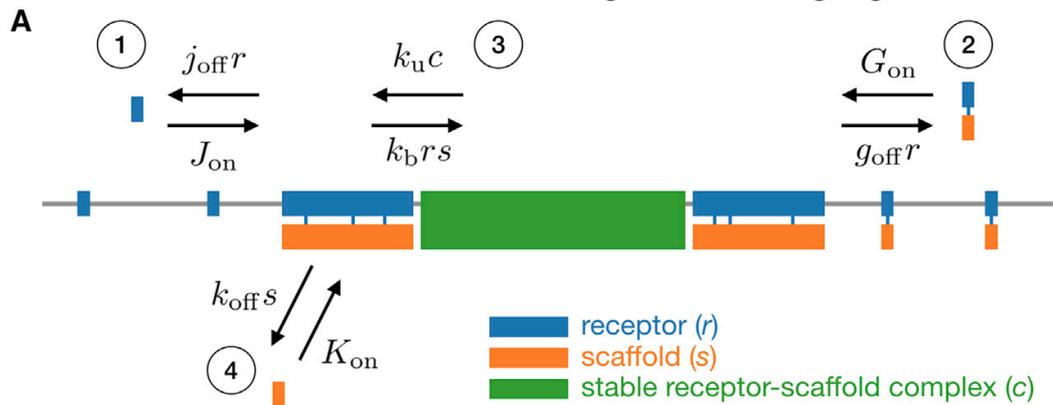


l'immobilisation des récepteurs stabilise l'échafaudage!

-temps de redistribution pas beaucoup modifié

=> diffusion latérale entrante balancée par diffusion sortante

=> flux « direct » d'échafaudage non négligeable



Apprentissage, plasticité et mémoire

Apprentissage et plasticité

-Pour apprendre, les forces des synapses doivent être modifiées.

-Typiquement, c'est le résultat de la **coincidence** de potentiels d'action pre et post-synaptiques (Hebb, STDP,...) dans un court intervalle ΔT ($\sim 100\text{ms}$)

-**Taux de coincidence** : $r \sim r_{\text{pre}} r_{\text{post}} \Delta T = 0.01 \text{ s}^{-1}$ (with $r_{\text{pre}} = r_{\text{post}} = 1\text{Hz}$)
i.e. every 10 s

Synapse à 2 états: $W \xrightleftharpoons[k_-]{k_+} S$ (Amit et Fusi, 92,94, 02)

-Taux de relaxation \sim **Taux de modification** $k_+, k_- \sim q r$

$q \sim 1$: la modification est très vite oubliée

$q \ll 1$: la synapse est rarement modifiée

Si une mémoire est distribuée dans un grand nombre de synapses N_s
au mieux $q \sim 1/N_s^{1/2}$ pb: petit signal/bruit, temps pas très long pour $N_s = 10^6 \dots$

Une résolution théorique : modèle en “cascade”

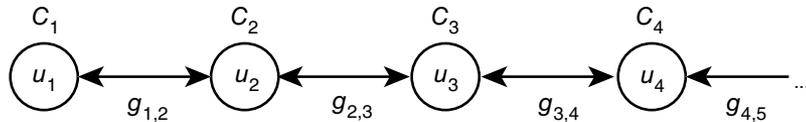
(Fusi et Abbott, 2005; Benna et Fusi, 2016).

Taux de modification $k_+, k_- \sim q r$

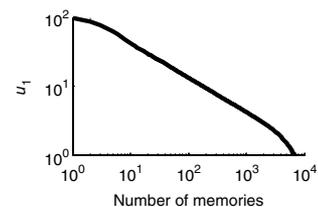
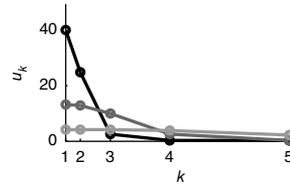
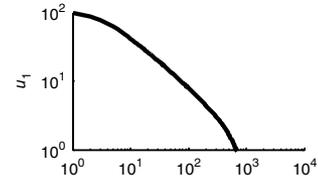
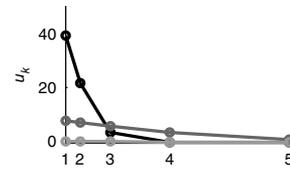
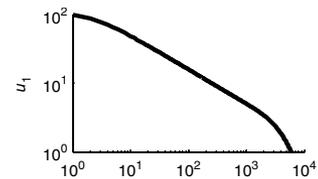
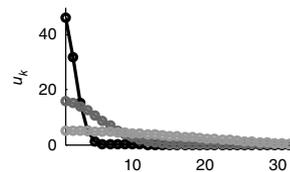
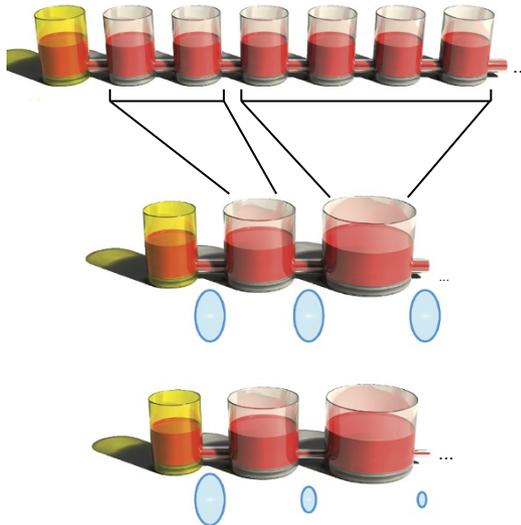
$q \sim 1$: la modification est très vite oubliée

$q \ll 1$: la synapse est rarement modifiée

Remède : ensemble de processus couplés avec différents q



$$C_k \frac{du_k}{dt} = g_{k-1,k}(u_{k-1} - u_k) + g_{k,k+1}(u_{k+1} - u_k)$$



Nbre de variables/récipients

Temps

Force synaptique : hauteur dans le premier recipient

Modification: on ajoute/retire de l'eau dans le 1^{er} recipient

Diffusion : la modification décroît/oubliée comme $t^{-1/2}$ avant temps de coupure et **décroissance exponentielle avec le taux le plus lent.**

Eléments synaptiques à temps de vie long?

Différentes propositions

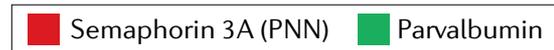
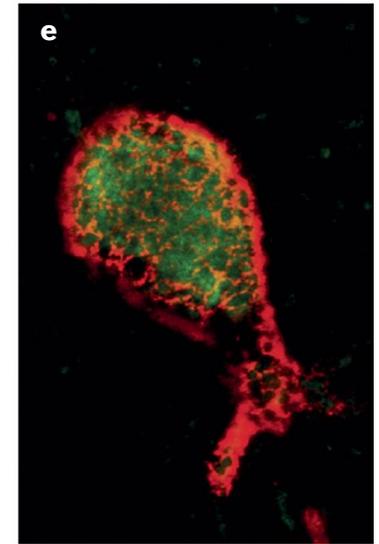
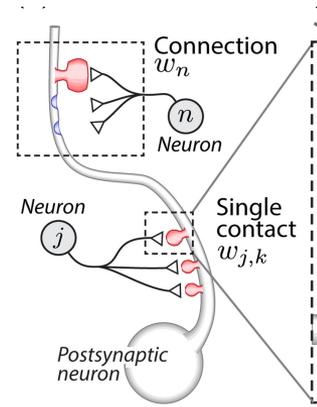
-Coopérativité de contacts synaptiques multiples (Fauth & al Pcbi, 2015; Deger & al, Cerebral Cortex, 2018)

-Matrice extracellulaire et filets périneuraux (..Pizzorusso & al 2002;RY Tsien, 2013;... Fawcett & al, Nat Rev Neur, 2021)

-Activation persistante PKM ζ (Sacktor, 2011;...; Tsokas, 2016)

-Protéines synaptiques avec temps de vie long (comme prion CPEB3/Orb2; Si,...Kandel (2003); Fioriti & al 2015; Majumdar & al 2012; recherche systématique Heo,...Huganir, 2018)

-**Une alternative** sans éléments persistants :
le renforcement périodique des différents souvenirs (Fauth & van Rossum, 2019; Shaham,..., Sompolinsky, 2021)



Résumé/questions ouvertes

- La persistance de la mémoire pose une question difficile parce que :
 - i) tous les composants moléculaires ont une durée de vie courte.
 - ii) les synapses sont plastiques
- Mesures et modèles semblent montrer que ces processus conduisent la force d'une synapse à fluctuer au sein d'une distribution « universelle »
- Le nombre mésoscopique de molécules (recepteur, échafaudage,...) permet de transformer une durée de renouvellement à un temps de vie de plusieurs mois pour la structure fluctuante
- La mémoire à long terme requiert donc t-elle la préservation de la force synaptique ou simplement d'une structure discrète?
- Dans ce second cas quelle est cette structure? l'existence ou non d'une synapse? de plusieurs? la durée de vie de la matrice extracellulaire joue-t-elle un rôle important pour la persistance de la mémoire?
- Comment un apprentissage est-il transformé en souvenir persistant?

.....



Ramon y Cajal (1852-1934; autoportrait circa 1885)

Pamela Rodriguez
Leandro de Almeida



Jonas Ranft



Antoine Triller

Merci!

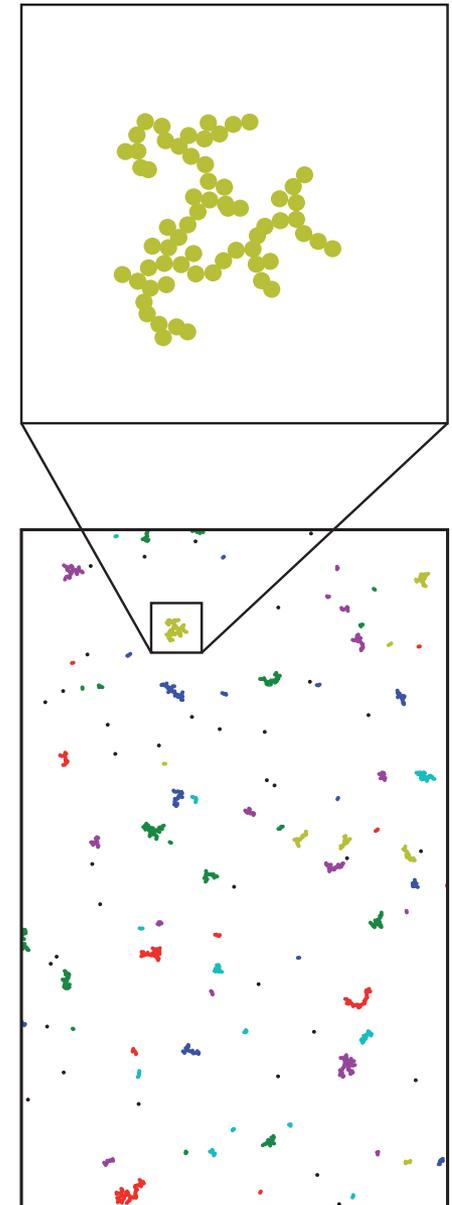
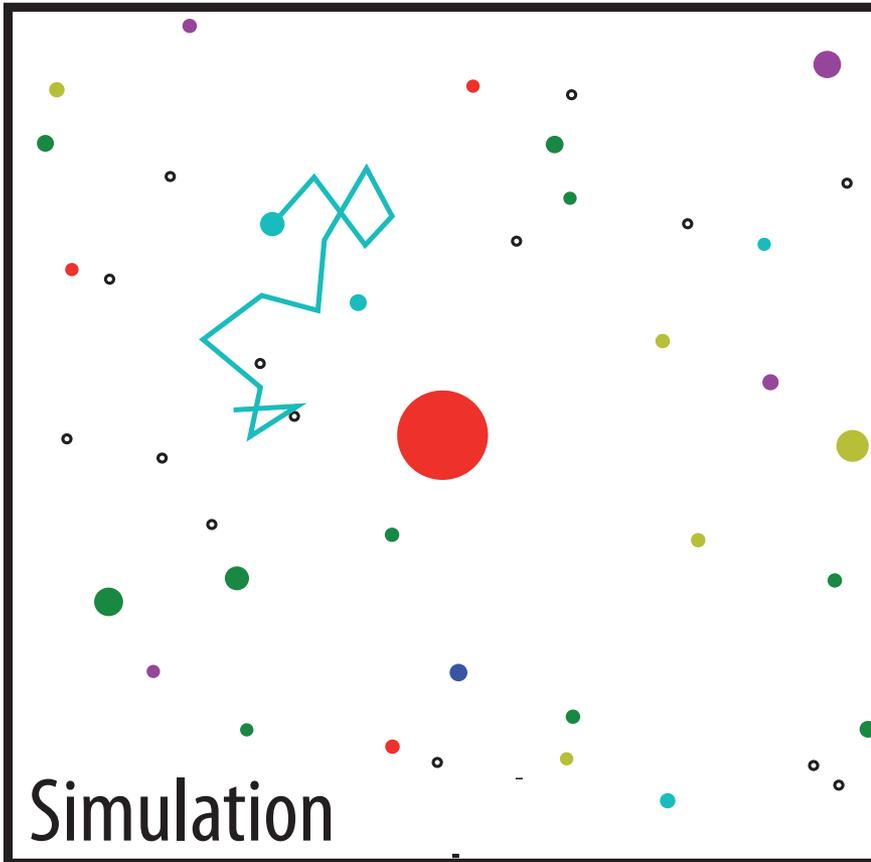


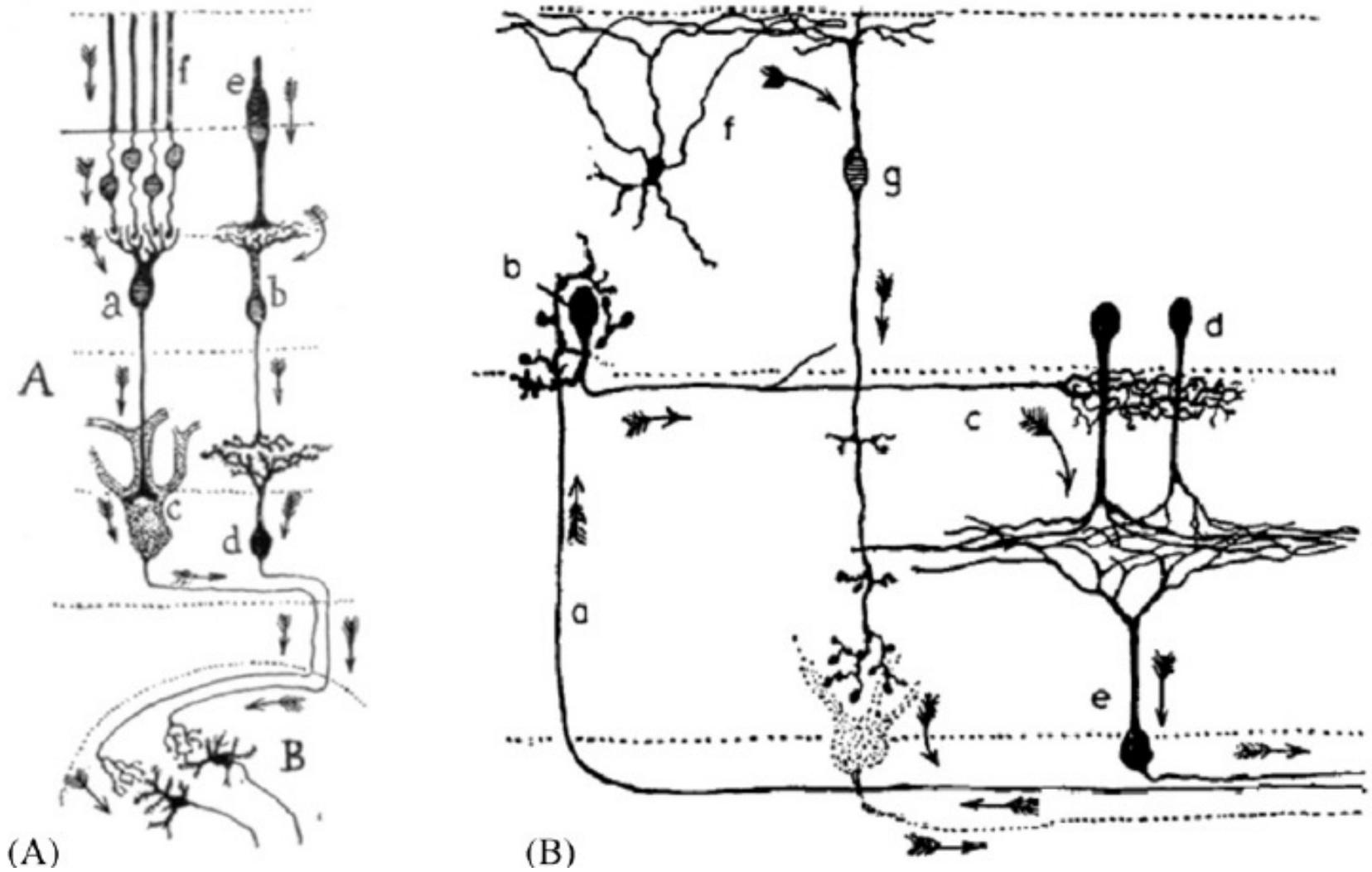
Christian Specht

Thomas Chapdelaine

Simulations numériques du modèle

Des agrégats se forment hors du domaine synaptique et diffusent dans la membrane

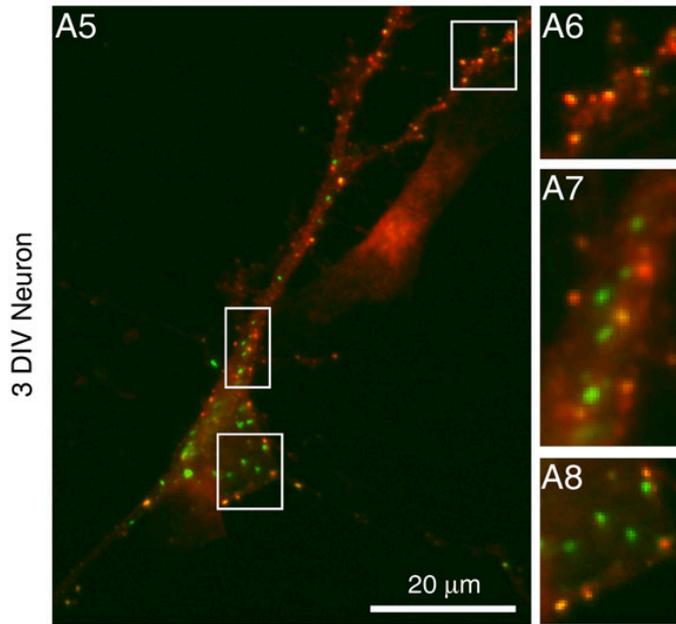




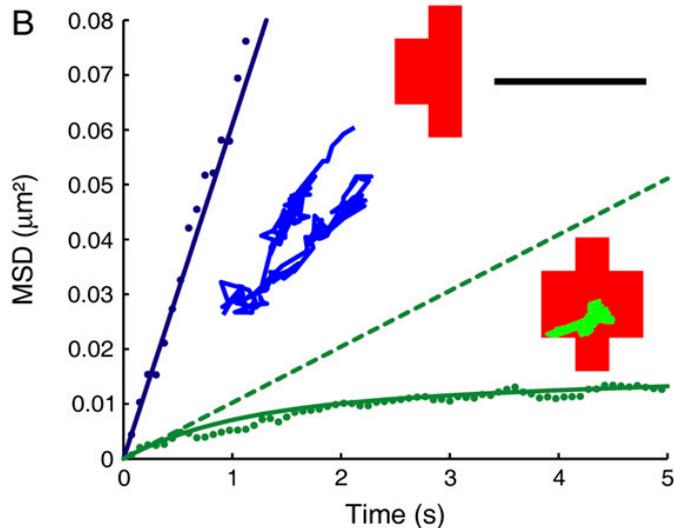
Dessins de Ramon y Cajal (1891)

Glycine receptor diffusion

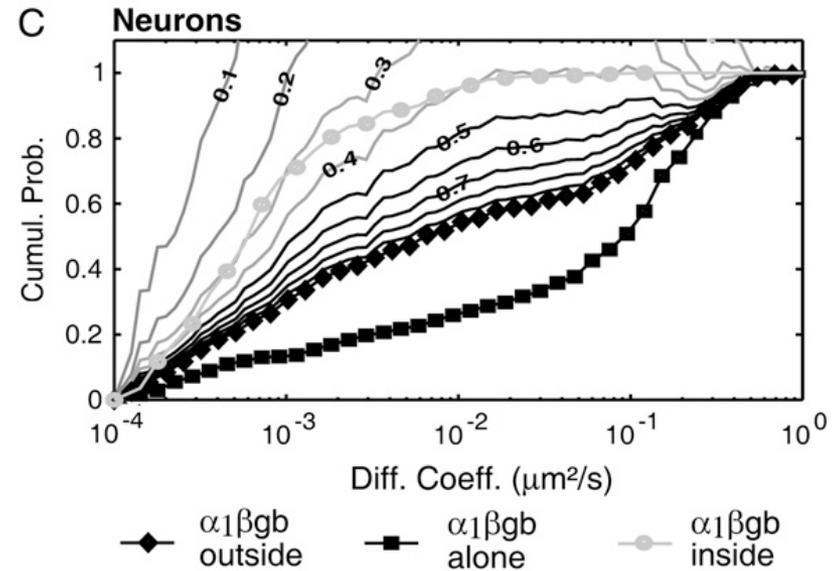
Ehrensperger et al, Biophys. J. 2007



Ve::Ge
GlyR



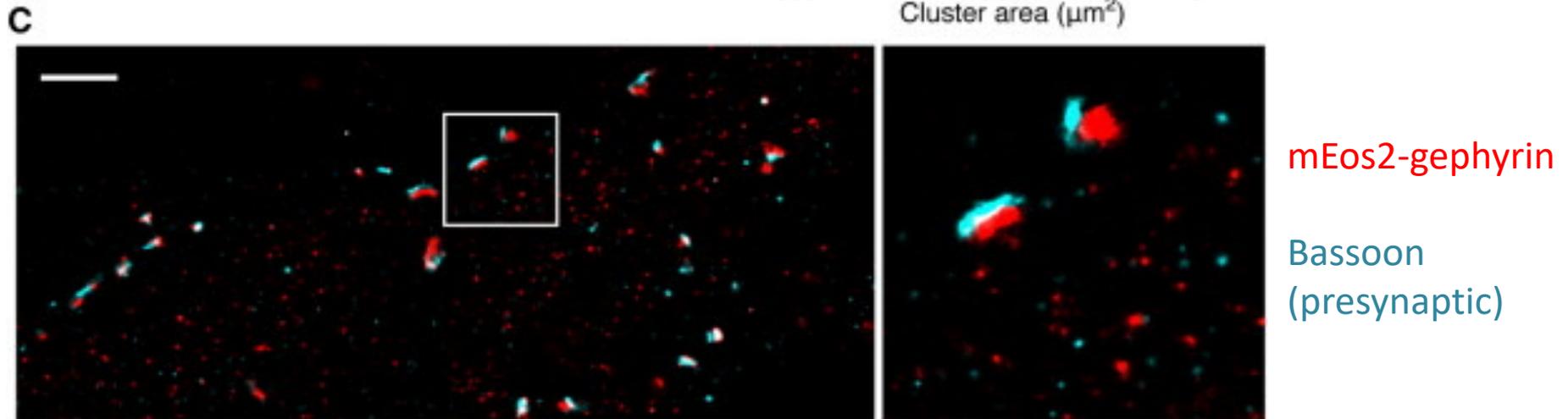
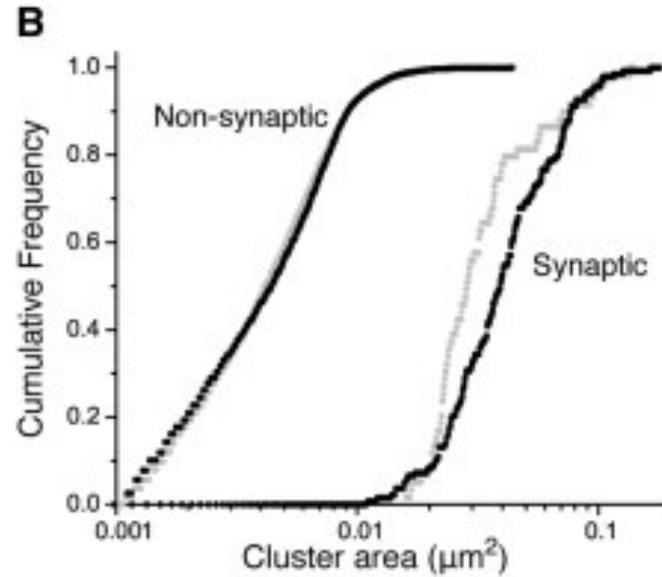
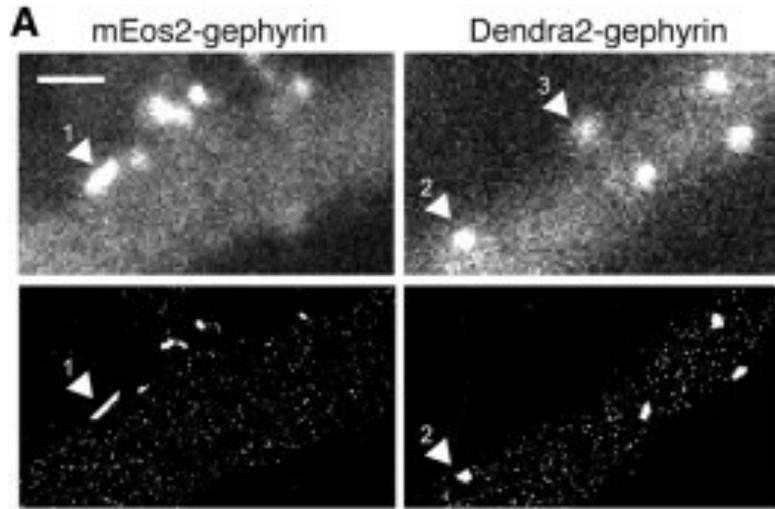
GlyR diffuses much less in gephyrin clusters



Two populations of diffusing GlyR outside clusters : - « fast » & « slow » ($D/10$)
 - « slow » bound to gephyrin
 - 40 % bound to gephyrin extrasynaptically

Super-resolution microscopy (PALM)

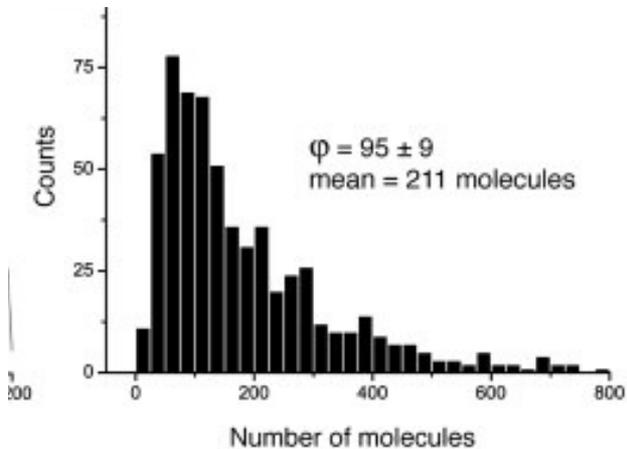
Specht et al, Neuron (2013)



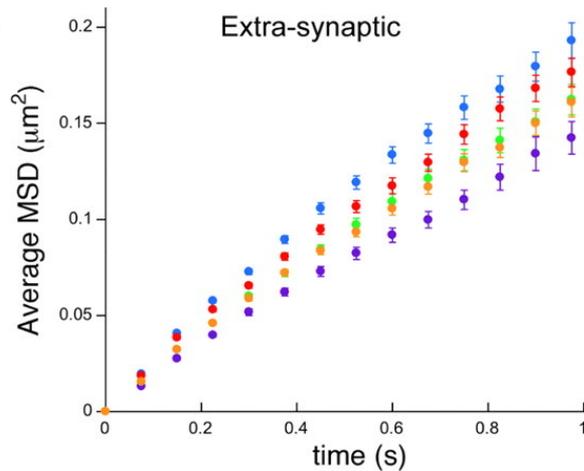
Synapse and diffusion

Lots of different measured quantities:

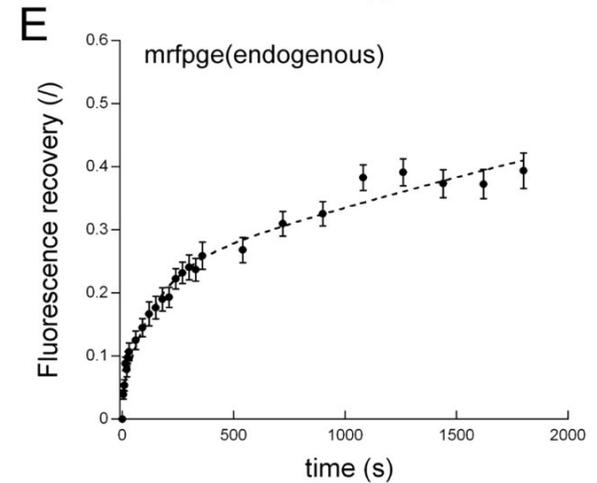
size of domains, diffusivities of receptor, residency times at synapses, concentrations of proteins



Scaffold proteins (geph)
in synaptic clusters
Specht et al, Neuron (2013)



GlyR, different constructs
Calamai et al (2009)

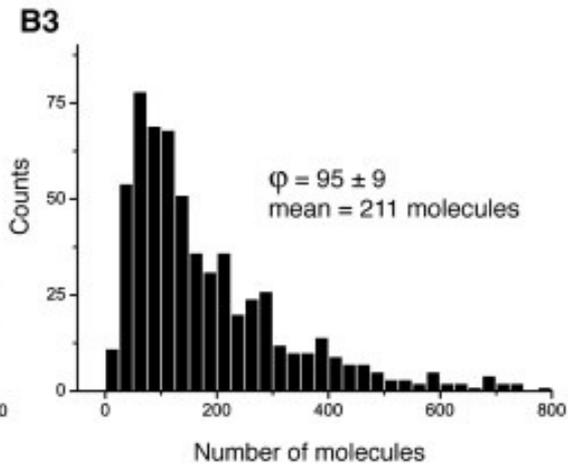
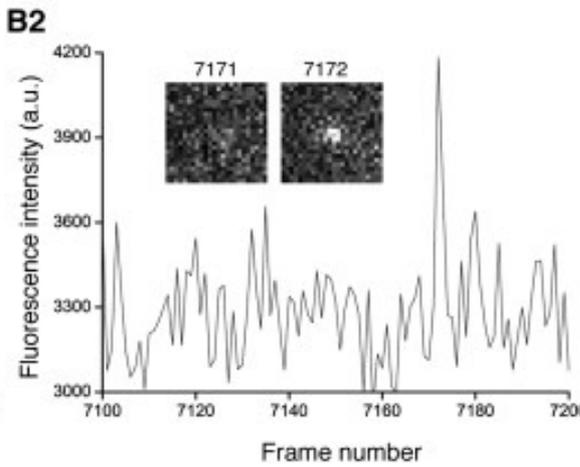
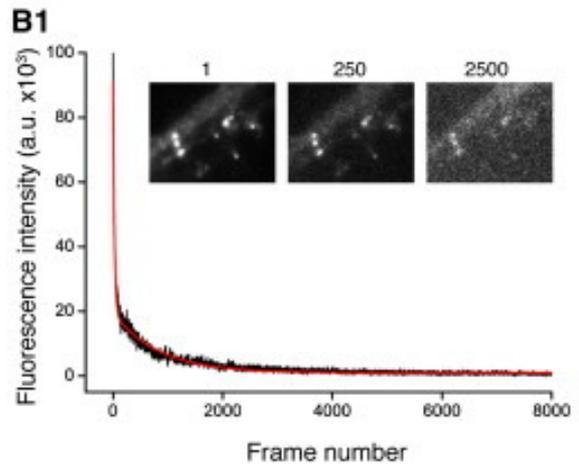
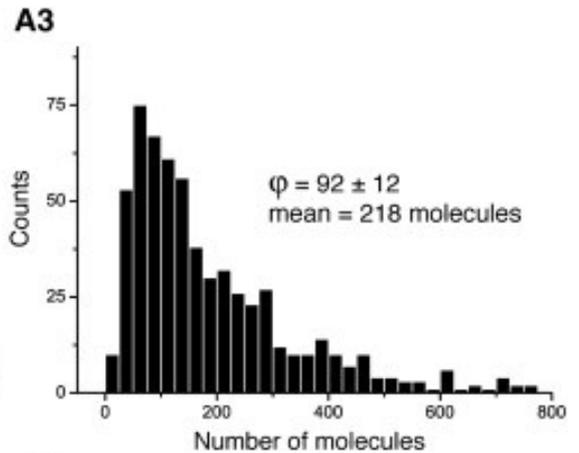
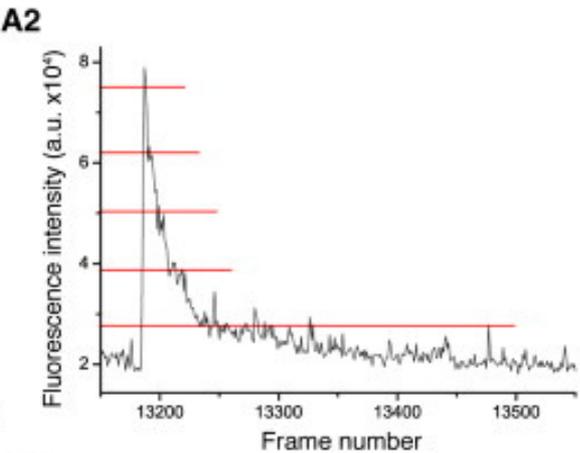
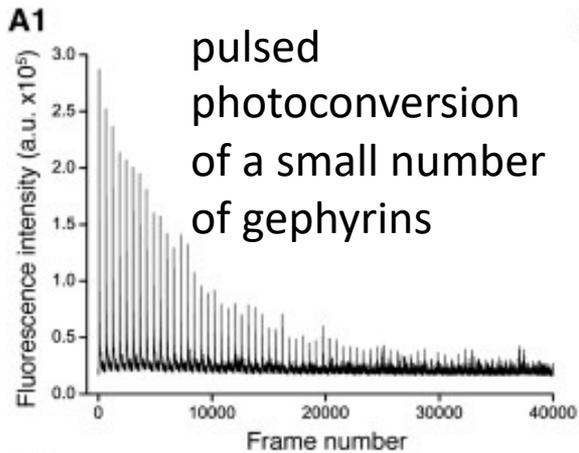


Scaffold (geph) residence
time at synapses

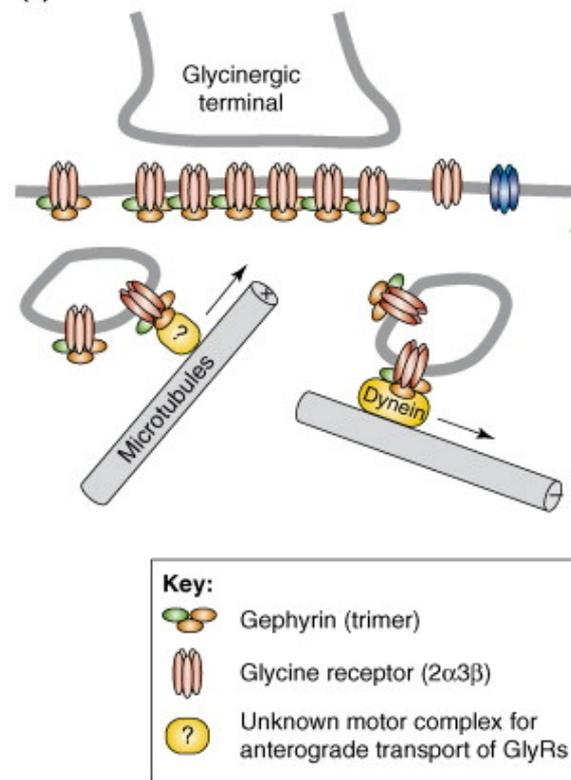
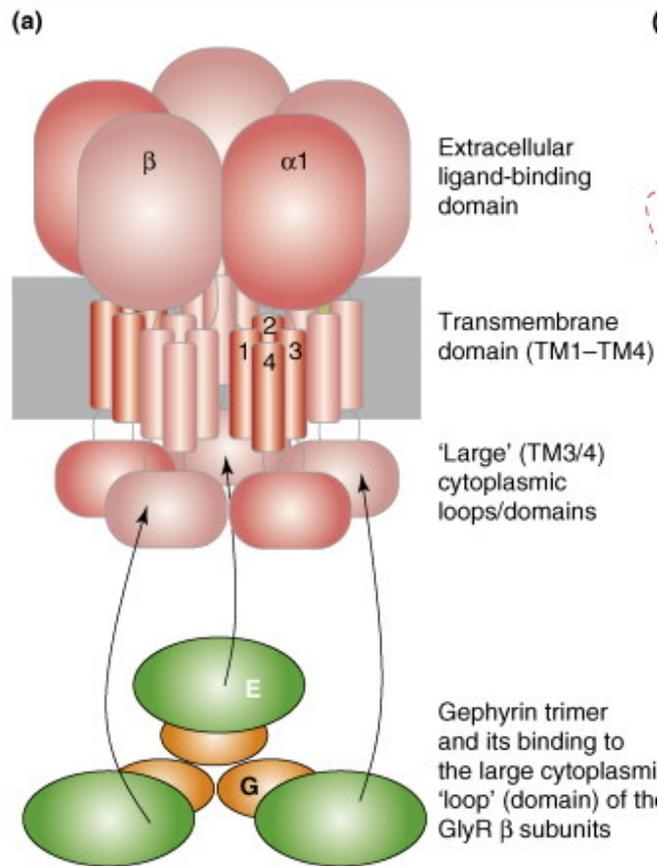
What are the independent quantities, can we relate them?
additionally get some insight in the underlying biology?

Super-resolution microscopy : « Quantitative nanoscopy »

Specht et al, Neuron (2013)



Gephyrin scaffolding protein/Glycine receptor



Fritschy et al, TINS (2008)

G and E domain : trimerization and dimerization
 (evolution: homologous to bacterial Molybdenum-cofactor-synthesizing enzymes/Cnx1 in plants)