

Conférence du Pr. Susumu Tonegawa

Prix Nobel de Physiologie et de Médecine (1987)

Sur invitation du Pr. Omar Fassi-fehri, Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, le Pr. Susumu Tonegawa, professeur de biologie et de neurosciences et Directeur du Centre Picower de recherche sur l'apprentissage et la mémoire au sein du Massachusetts Institute of Technology (USA), membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques a effectué une visite au Maroc en septembre 2007. Durant son séjour, il s'est réuni avec ses collègues de l'Académie, notamment les membres du Collège des Sciences et Techniques du Vivant, et avec de nombreux spécialistes marocains en neurosciences. Par ailleurs, il été reçu au Cabinet Royal par Monsieur Abdelaziz Méziane Belfkih, Conseiller de Sa Majesté Le Roi Mohamed VI.

Le Pr. Tonegawa a donné au siège de l'Université Mohamed V-Souissi à Rabat une conférence intitulée:

Mécanismes cérébraux de la mémoire et rôle des circuits hippocampaux



Mot d'ouverture par le Pr. Taib Chkili

Président de l'Université Mohamed V-Souissi, Rabat
Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Chers hôtes,
Monsieur le Professeur Tonegawa,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Mes chers collègues,
Mesdames et Messieurs,
Je voudrais vous remercier d'avoir répondu à l'invitation de l'Académie et de la Présidence de l'Université Mohamed V-Souissi et d'avoir honoré de votre présence cette conférence, que nous aurons le plaisir de suivre, donnée par le Pr. Tonegawa. Auparavant, je vais donner la parole à Monsieur Omar Fassi-Fehri, Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Allocution du Pr. Omar Fassi-Fehri Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Merci Monsieur le Président,
Monsieur le Professeur Tonegawa,
Monsieur le Président de l'Université,
Mesdames et Messieurs,
Chers collègues,

Je voudrais tout d'abord dire tout le plaisir et la joie que nous avons de recevoir, aujourd'hui, le Pr. Susumu Tonegawa, Prix Nobel de Physiologie et Médecine. Je voudrais également dire combien nous sommes heureux de souhaiter la bienvenue dans notre pays à sa

femme et à lui-même et nous leur souhaitons un agréable séjour parmi nous. Tout à l'heure, le Pr. Albert Sasson, Directeur du Collège des Sciences et Techniques du Vivant de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, donnera des détails concernant le parcours et la carrière scientifiques du Pr. Tonegawa.

Pour ma part, je voudrais dire également combien nous sommes reconnaissants au Pr. Tonegawa d'avoir répondu à notre invitation, et surtout nous voudrions le remercier pour l'appui scientifique qu'il apporte à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques; et à cette occasion, je voudrais lui renouveler mes félicitations pour sa nomination par Sa Majesté Mohamed VI -que Dieu Le garde- comme membre associé de notre Académie.

Avant de terminer, je voudrais rappeler l'importance accordée par le Dahir créant l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques à la présence de collègues étrangers au sein de notre Compagnie. Aussi bien Feu Sa Majesté Hassan II que son illustre héritier Sa Majesté Mohamed VI ont tenu à ce que le texte stipule qu'il y ait autant de membres étrangers que de membres résidents marocains au sein de notre Académie.

L'Académie Hassan II des Sciences et Techniques essaie autant que possible, et toujours en s'inspirant des recommandations et des conseils donnés par Sa Majesté Mohamed VI, dans son discours qu'il a fait devant l'Académie au moment de son installation le 18 mai 2006, sur deux aspects: l'excellence et l'ouverture, d'ailleurs deux caractéristiques essentielles de toute activité de recherche scientifique. Nous pensons que ces deux conditions sont largement remplies par la présence parmi nous du Pr. Tonegawa.

Au nom de vous tous, je voudrais le remercier. Merci.

Présentation du Pr. Susumu Tonegawa par le Pr. Albert Sasson

Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Monsieur le Président de l'Université Mohamed V-Souissi et chers amis,
Mes chers collègues et compagnons de l'Académie,
Mesdames et Messieurs,

J'ai l'honneur de vous présenter, brièvement bien sûr, le Pr. Susumu Tonegawa, professeur de biologie et de neurosciences et en même temps Directeur du Centre Picower de recherche sur l'apprentissage et la mémoire, et cela depuis janvier 2002. Monsieur Picower est un personnage important, un grand financier de la recherche biotechnologique, qui réinvestit une partie de ses biens dans la recherche sur le cerveau sous forme d'une fondation au sein du Massachusetts Institute of Technology (MIT), l'un des grands centres mondiaux de la recherche et de l'ingénierie.

Le Pr. Tonegawa est, depuis 1981, membre du centre de recherche sur le cancer et du Département de biologie du MIT et également chercheur au Howard Hughes Institute depuis 1988.

Le Pr. Tonegawa est né à Nagoya au Japon. Il a fait ses études secondaires dans un des meilleurs lycées de Tokyo et ses études supérieures à l'Université de Kyoto. Il est allé ensuite aux USA à l'Université de San Diego en Californie, et à cette époque là, faire de la biologie avancée n'était pas facile, et lui voulait faire de la biologie moléculaire. Là bas, il a travaillé dans un institut célèbre pour tous les médecins du monde (l'Institut Solk) avec le professeur Renato Dulbecco, un grand virologue qui l'a introduit aux techniques de biologie moléculaire. De ce laboratoire sont sortis, en plus du Pr. Tonegawa, cinq lauréats de Prix Nobel. En 1971, après l'obtention d'un doctorat en biologie, il est allé à Bâle, en Suisse, à l'Institut d'immunologie où il est resté dix ans (1971-1981). Là, il a entrepris ses travaux remarquables, qui allaient lui valoir quelques années plus tard le Prix Nobel, à savoir la structure des anticorps, des immunoglobulines. En récompense à ses travaux là, plus ceux qu'il a poursuivis de nouveau aux USA, au MIT où il s'installe quasi définitivement, et la même année, ce qui est tout à fait rare, il obtient le Prix Albert et Marie Lasker de New York et le Prix Nobel.

Ensuite s'ouvre une nouvelle carrière pour lui. Grand biologiste moléculaire et Prix Nobel, il a changé et le voilà qui passe aux neurosciences et dirige maintenant le Centre Picower de recherche sur l'apprentissage et la mémoire qui complète les travaux de deux autres instituts: McGovern Institute au MIT et Paul Allen Institute à Seattle dans l'Etat de Washington. Il s'intéresse à comment le circuit nerveux fonctionne et comment il est relié aux gènes qui font activer ces zones du cerveau et ces sites. Je conclus en citant un chercheur français du 19^{ème} siècle, Paul Broca, qui a été le premier à faire la liaison entre une fonction cérébrale et une lésion. Aujourd'hui les investigations ont atteint le niveau nano, c'est de voir ce qu'un gène ou son déficit déclenche comme activité cérébrale.



Vue de l'audience qui a suivi la conférence du Pr. S. Tonegawa

Conférence du Pr. Tonegawa : Brain mechanisms for memory and the role of hippocampus circuits

First of all, I want to thank His Majesty King Mohamed VI for appointing me as a member of the Hassan II Academy of Sciences and Technology. I also want to thank the Perpetual Secretary of the Academy for bringing my wife and me here to visit this very interesting part of the world, and also giving me the opportunity not only to discuss the tasks of the Academy but also to tell you something about what my laboratory has been doing during the past several years. So, I assume the expertise of this audience is quite diverse and it is possible that some parts of my presentation may be difficult for some of you to follow but for other people, who are specialists, they may find some parts too basic. Therefore, I have to ask for your understanding because it is very difficult to please everybody.

I assume everybody knows about hippocampus but before talking about hippocampus I will recapitulate what memory is. Memory is very close to us. For many people, who are not studying memory, memory could be something like mystic experience you had when you were a child. As an example a grandfather taught a boy for the first time how to ride a bicycle, and memory could be something close to day to day life such as misplacing a bunch of keys and desperately try to find it. In fact, memory is much more than any of these things. Memory is a mental grew that will connect you to the rest of the world including the rest of the people. Memory is also a grew for you to connect your past life, your current life and also the life into the future, because on the basis of memory you already have, you can predict, to some extent, what could happen in the future. It is an adhesive material that allows you to connect your past, your present and your future. Memory is even more than that, some patients with neurodegenerative disease do loose their self identity; they don't know what they are because they lost all their memories and their past experiences. Sometimes, some of these patients will ask: could you please remind me who I am. It is difficult to imagine how their mental state would be under those circumstances. So memory is very central to intelligent animals including human beings and it is also, often, essential to animals for survival.

Memory comes into different forms and can be classified into two major forms (Squire & Zola-Morgan, 1991. *Science* 253:1280-1386):

- Non declarative or implicit memory mostly concerned with non associative learning;
- Declarative or explicit memory is a memory of facts (semantic) and events (episodic). It is related to declaration of content and related to language in case of human beings. Some research studies showed that animals also have their human declarative memory equivalent.

There are several kinds of memory that you usually don't think of (skills and habits, classical conditions, Pavlov's talk and playing sports). If you didn't declare how you are moving your joints and muscles to react to a ball that means you are not a good player. Everybody has habits, some people are very conservative and some are very liberal, others are very cautious in their behaviour, but much is due to experience or education.

I want to talk a little bit about declarative memory (facts and events) particularly memory of events (memory of experience) that is sometimes called episodic memory or memory of episodes. The medial temporal lobe of the brain including hippocampus is crucial for memory.

There are several questions you can ask about learning and memory:

- What is the cellular basis of memory (**memory traces**)?
- Where in the brain is memory stored (**memory location**)?
- How are memory traces formed (**memory acquisition**)?
- How is memory transformed from a fragile, short-term one to a solid, long-term one (**memory consolidation**)?
- How is memory retrieved (**memory recall**)?
- How do various factors such as reward, attention, emotion, aging, disease conditions, etc., affect learning and memory (**memory modulation**)?

We don't have answers to all these questions but the big thing is that, ten years ago, this area of research had advanced greatly partly due to the fact that appropriate investigative technology became available (molecular biology, Magnetic Resonance Imaging, genetic technology, recording technology, etc.). Unlike other higher level community function, the fundamentals of memory exist in animals so we can use animal models to study memory and use the information obtained. That's how I started working on this subject about 12 years ago.

Donald Hebb, a pioneering psychologist, unfortunately has deceased, had almost prophetic idea about how information is stored in the brain. The Hebb's idea, published in 1940, is best known as Neuronal Ensemble Representation Hypothesis of Memory where synapses play a major role. Hence, memory is

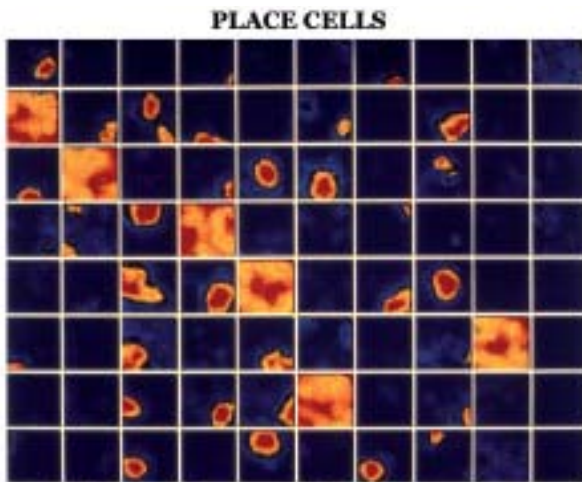


Donald Hebb

stored in a population of neurons which are connected. Scientists have tested partly this idea, and that is how Bliss and Lomo discovered the theory of Long Term Potentiation (LTP). They kind of mimic, using electric stimulations in vivo, the strong signals coming outside of the animal which potentially generate memory and then look at the

response of the downstream cells to that stimulation to see whether the synapse strength is altered or not. Some studies, monitoring activities of a neuronal ensemble as animals acquire or recall spatial memory, have shown that LTP in vivo can last more than a year.

Synaptic changes is really important for long term memory as this has been shown in rats by monitoring activities of a neuronal ensemble as animals acquire or recall spatial memory via the stimulation of different neurons by visual clues or space features. M. Wilson at the University of Arizona used a model of Place Cells (80 boxes)

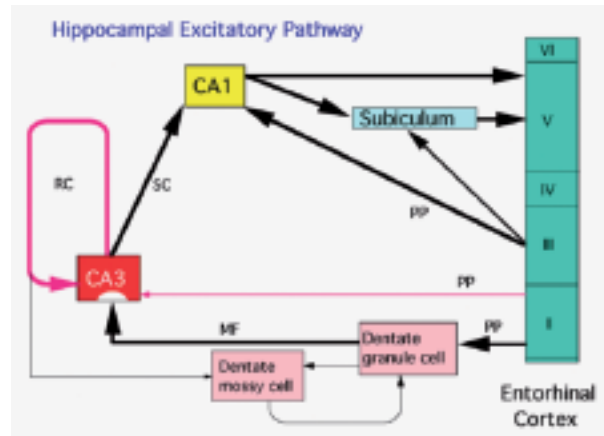


O'Keefe & Dostrovsky, 1971; Wilson and McNaughton, 1994

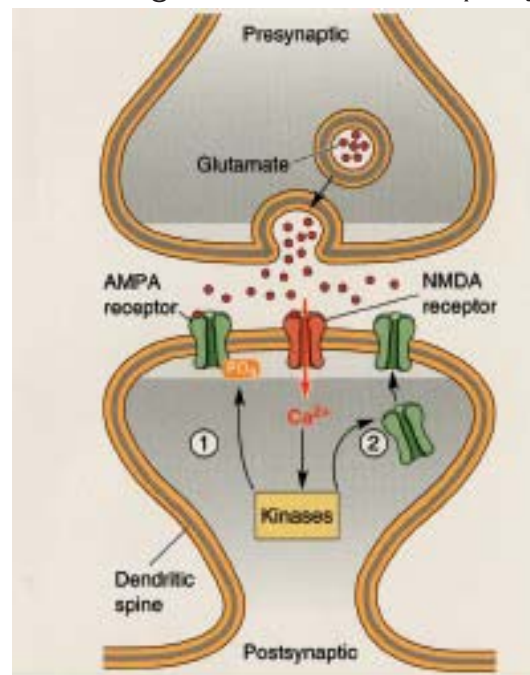
corresponding to neurons of the hippocampus that will fire according to the location of the rat within the experimental space. The neurons firing pattern is unique to the particular space after a 15 min recording session. If you bring the animal back to the same space later on, then the firing pattern reappears. This pattern corresponds to memory of that particular space. The hippocampus forms a map of the space at the cellular population level (memory trace).

Long term synaptic changes in the transmission efficacy are really important in general not only for specific memory. I had to look if you destroy one phenomenon, the other phenomena disappear or not? That is close relationship between behavioural level and electrical activity at the synapse level and mouse genetic engineering revealed to be helpful in this way. Mouse has 25.000 genes just like we have. Some of these genes are essential for LTP to be formed (LTP induction). The support region: which gene is important for LTP? If you damage that gene or get rid of it from a specific part of the brain, in this case the hippocampus, will those animals survive? If they survive, do they have a particular deficit in their behaviour in terms of acquiring spatial memory? This is better demonstrated by CRE-LOXP system also known as CRE-LOXP technology.

The hippocampal excitatory pathway involves the entorhinal cortex, the subiculum and CA1 and CA3



areas. Experimentally the NMDA receptor gene, which is a neurotransmitter (glutamate) receptor, has been deleted. The glutamate is released through the synaptic cleft and chased by glutamate receptors. If it binds to an NMDA receptor, it will open the channel and the Ca^{2+} will go in and activate a series of bio-enzymes (kinases) and as a result there are biophysical and biochemical changes at the synaptic level. If you removed any NMDA receptor gene from the 25.000 genes specifically from the particular small area of the hippocampus (CA1 area), you could expect the animal will have behaviour problem. This can be checked by electro-stimulation of a control and genetically manipulated animals. Analysis of targeted gene knockout mice can potentially allow the identification of causal relationships among events occurring at different levels of complexity.



From Bear, M., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. Neuroscience (2001): Exploring the Brain. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore.

- 1- The Cre-lox P system permits targeting of gene knockout to a very limited brain area or cell types.
- 2- NMDA receptor function at CA1 synapses is essential for: **a.** the induction of LTP, **b.** the formation of the cognitive map (place cells), and **c.** spatial learning.
- 3- NMDA receptor function of CA1 synapses is also needed for the formation of temporal memory.
- 4- Items 2 and 3 suggest that, as in primates, the hippocampus is needed in rodents for episodic memory that extends into both spatial and temporal domains.

Episodic Memory:

- Fast, one trial or one experience acquisition
- Temporal and spatial associations of a diverse set of information
- Pattern completion - Retrieval of an entire memory with partial information as recall cues
- Pattern separation - Encoding of similar episodes into separate memories
- Novelty detection

Pattern completion based recall is ageing affected because here also hippocampus is involved and hippocampus circuits are impaired with age.

Conclusions:

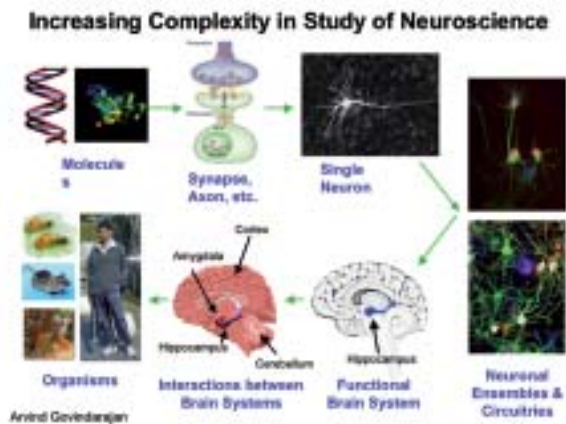
- NMDA receptors in the CA1 region of the hippocampus are essential for spatial learning and formation of spatial representations in the hippocampus.
- NMDA receptors in the CA3 region of the hippocampus are not required for slow and incremental spatial learning but play an important role in fast, one-trial spatial learning.
- NMDA receptors in the CA3 region play an important role in pattern completion-based memory recall. Cell type-restricted gene knockout and multifaceted analyses of the mutant mice are beginning to uncover molecular and circuit mechanisms underlying cognition.

There is evidence that NMDA receptors density is low in all animals. Therefore, we can think of exploring some compounds which may affect activity or abundance of NMDA receptors and try to see if that will help for ageing dependant decline of some specific aspects of memory.

We have many other works going on in our laboratory. These studies deal with diseases of genetic components and for which we have genetically modified animals. We don't do drug development research in our laboratory at MIT. But once something is found, it can be moved to a biological company. Rather than making random or accidental drug discovery, we undertake scientifically based drug development. On top of this, basic science is important not just to cure diseases, real purpose of basic science is to understand the world where we live including organisms: how organisms are made, how human beings are made.

Most people think we knew what we have, but actually we knew anything about what we are.

That is why basic science is important.



Témoignage

La conférence du Pr Tonegawa a traité les aspects moléculaires de la mémoire en s'appuyant sur des protocoles expérimentaux très pointus des mécanismes de la mémoire avec les perspectives et les applications chez l'Homme. Elle s'est intéressée également à la schizophrénie qui est une pathologie affectant les fonctions mnésiques.

Cette conférence de très haut niveau est sans nul doute d'une très grande valeur scientifique pour mes confrères cliniciens et biologistes. Cette opportunité nous incite à envisager de créer un groupe de spécialistes en neurophysiologie et en neurobiologie moléculaire adossé au Groupe International de Recherche en Neurosciences. Je formule le vœu qu'à travers l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques ce groupe de recherche puisse tisser des relations d'échanges et de collaboration avec le Centre Picower dirigé par le Pr Tonegawa.

Professeur Ali Ben Omar
Hopital des Spécialités, CHU, Rabat