ETH zürich

ETH Library

The involvement of protein phosphatase 1 in learning and memory

Doctoral Thesis

Author(s):
Genoux, David

Publication date:
2002

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-004485457

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss ETH N°14914

The involvement of Protein Phosphatase 1 In Learning and Memory

A dissertation submitted to the

Swiss Federal Institute of Technology of Zurich

For the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

David Genoux

Engineer in Biotechnology
Ecole Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux

Born May 17th 1972
Nogent le Rotrou (France)

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Isabelle Mansuy, examiner
Prof. Dr. Jean-Marc Fritschy, coexaminer
Prof. Dr. Serge Laroche, coexaminer

2002

Résumé

La mémoire des informations acquises est une composante essentielle pour notre survie dans environnement. Dans le cerveau antérieur, deux régions sont importantes pour le stockage de ces informations: l'hippocampe et le néocortex. Au niveau neuronal, la plasticité synaptique est considérée comme un modèle cellulaire de l'apprentissage et de la mémoire. La plasticité synaptique entre deux neurones est une propriété de subir des modifications des interactions cellulaires permettant un contrôle de l'influx d'information. Ainsi, la quantité de Ca^{2+} entrant à travers les canaux neuronaux post-synaptiques peut être modulée. Il existe différentes formes de plasticité synaptique dont la Potentialisation à Long Terme (PLT). Cette plasticité synaptique est contrôlée par l'action synergique d'enzymes comme les protéines kinases et les protéines phosphatases. Les protéines kinases sont connues depuis longtemps pour être des régulateurs positifs de la plasticité synaptique, de l'apprentissage et de la mémoire tandis que les protéines phosphatases ont une fonction opposée et semblent réguler négativement ces processus.

Pour comprendre le rôle des protéines phosphatases dans la régulation des mécanismes moléculaires de la plasticité synaptique, de l'apprentissage et de la mémoire, des souris transgéniques ont été générées. Chez ces souris, la protéine phosphatase 1 PP1 (souris mutantes I-1*) et la calcineurine (souris mutantes 211) peuvent être inhibées de façon inductible sous le contrôle du système rtTA (reverse tetracycline-controlled transactivator) dépendant de la doxycycline. L'expression des inhibiteurs de PP1 (inhibiteur-1) et de calcineurine (autoinhibiteur) est restreinte car rtTA est contrôlé par le promoteur de CaMKIIα (protéine kinase II calmodulin dépendante) spécifique des neurones du cerveau antérieur.

L'inhibition de PP1 (chapitre 2) et de la calcineurine (chapitre 3) conduit à une augmentation de la plasticité synaptique et à une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire. Ces résultats nous permettent de conclure que la PP1 et la calcineurine sont des répresseurs de ces processus. Ainsi, l'inhibition de calcineurine réduit le seuil d'induction de la PTL conduisant à sa facilitation *in vitro*. De même, la PTL *in vivo*, chez ces souris anesthésiées ou éveillées, est augmentée. L'étude de la plasticité synaptique chez les souris I-1* est actuellement en cours. La mémoire à court, moyen et long terme est plus robuste chez les souris mutantes 211 et I-1* que chez les souris contrôles. Ainsi, la position d'une plate-forme est mieux apprise et mémorisée chez ces souris mutantes dans le labyrinthe aquatique de Morris. L'inhibition de PP1 chez les souris mutantes I-1* améliore l'apprentissage et la mémoire lorsque les sessions d'entraînements sont espacées et entrecoupées d'intervalles courts. Le fait d'inhiber PP1 réduit l'intervalle entre les sessions nécessaire pour obtenir des performances maximales. De plus, l'inhibition de PP1 pendant les phases d'apprentissage et de rétention ou seulement pendant la rétention augmente la mémoire à long terme chez les souris mutantes. PP1 serait une enzyme qui permettrait l'oubli de

l'information à long-terme. Ce phénomène est également prononcé chez les souris âgées. En effet, l'inhibition de PP1 permet aux souris âgées d'apprendre et de mémoriser pendant 1 mois la position de la plate forme dans le labyrinthe aquatique de Morris. Tandis que les souris âgées contrôles ont complètement oublié la position de la plate-forme 24 heures après l'apprentissage. Les résultats de mes travaux montrent l'importance de la PP1 dans la régulation de l'apprentissage de la mémoire et plus particulièrement dans le déclin de la mémoire durant le vieillissement.

Summary

Learning and memory of information are essential to survive in the environment. In the forebrain, different regions like the neocortex and hippocampus process and store information learned. Synaptic plasticity is considered as a cellular model of learning and memory. Functional and structural modifications of inter-neuron connections lead to modulate the entry of Ca^{2+} through neuronal channel. It exists different forms of synaptic plasticity like long-term potentiation (LTP). Synaptic plasticity is controlled by synergic action of enzymes such as protein kinases and protein phosphatases. Protein kinases are known since a long time to be positive regulators in synaptic plasticity, learning and memory while protein phosphatases have an opposite function and are thought to negatively regulate these processes.

Genetically modified mice had been used extensively to study molecular mechanisms of synaptic plasticity, learning and memory. To better understand the role of protein phosphatases in particular protein phosphatase 1 and calcineurin in theses processes, we produced transgenic mice in which PP1 (I-1* mutant mice) and calcineurin (211 mutant mice) are inducibly inhibited under the control of the doxycycline-dependent rtTA (reverse tetracycline-controlled transactivator) system. The rtTA system permits a spatial control of the expression of an inhibitor driven by the tetO promoter. rtTA expression is controlled by the CaMKIIα promoter (calcium/calmodulin-dependent kinase II), which is specific for the forebrain neurons.

PP1 inhibition (chapter 2) and calcineurin inhibition (chapter 3) lead to an improvement of synaptic plasticity, learning and memory. These facts permit us to conclude that PP1 and calcineurin are suppressors of these processes. Calcineurin inhibition decreases the threshold for the induction of LTP leading to the facilitation of LTP *in vitro*. Similarly, *in vivo* LTP, in both anesthetized and awake mice, is enhanced. The synaptic plasticity in I-1* mutant mice is currently studied. In the object recognition task, short-, intermediate-, and long-term memory are more robust in I-1* and 211 mutant mice than in control mice. Consistently, in the Morris water maze, a platform position is better learnt and memorized in these mutant mice.

More precisely, PP1 inhibition in I-1* mutant mice improves learning and memory in closely spaced training with short intertrial intervals. PP1 inhibition in mutant mice lead to decrease the inter-session interval necessary to obtain maximal performances. Moreover, PP1 inhibition during retention and/or during training enhances long-term memory in I-1* mutant mice. This phenomena is even more pronounced in old mice. PP1 inhibition in aged mice enhances the memory for a platform position during 1 month in the Morris water maze. Aged control mice completely forget the platform position 1 day after training. The

results of my work showed that PP1 is important to regulate learning and memory and mediates the memory decline during aging.