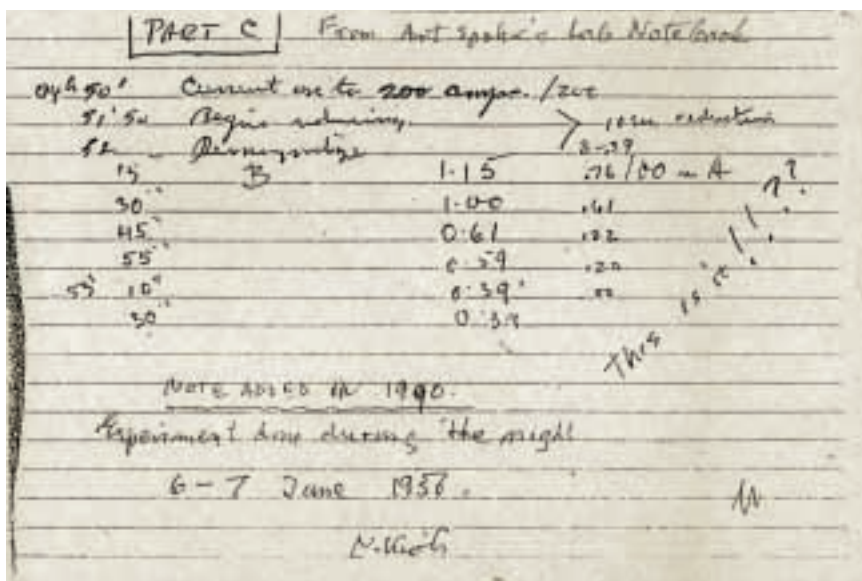




5. Le carnet de laboratoire qui consigne les résultats de la première expérience de désaimantation adiabatique nucléaire, à l'Université d'Oxford.



6. Francis Simon (à gauche), Art Spohr (au centre) et Neville Robinson (à droite) travaillent avec l'auteur, en 1956.

refroidissement par désaimantation adiabatique électronique, mais leur raisonnement était faux, parce qu'il supposait implicitement que l'on pourrait atteindre la température du zéro absolu.

Où était l'erreur? Même si l'on annule le champ magnétique externe, chaque moment magnétique reste dans un champ magnétique local (qui peut d'ailleurs varier selon les points de l'échantillon), dû aux moments magnétiques voisins. Une désaimantation complète est donc impossible, et la température minimale que l'on peut atteindre est déterminée par l'intensité du champ local.

Comment obtenir des températures encore inférieures? L'explication précédente fournit la réponse : on doit utiliser des substances où le champ magnétique local est inférieur. Ces substances sont celles dont le magnétisme est dû aux moments magnétiques des noyaux atomiques, qui sont 1 000 fois inférieurs à ceux des électrons.

Les tests expérimentaux de désaimantation nucléaire ne commencent qu'au début de 1955 : avec Neville Robinson, Simon et Art Spohr, nous utilisons du cuivre métallique, à une température

initiale de 10 millikelvins, produite par désaimantation électronique. Un solénoïde alimenté par une puissance de deux mégawatts exerce un champ magnétique maximal de trois teslas.

Pour déterminer la température atteinte, nous mesurons l'aimantation à l'aide d'un système composé de deux bobines enroulées en opposition ; l'échantillon est dans une seule des bobines, et tout le système baigne dans l'hydrogène liquide, qui entoure le cryostat à bain d'hélium liquide. Quand la bobine extérieure produit un petit champ magnétique de dix milliteslas, l'aimantation de l'échantillon provoque un déséquilibre du circuit électrique composé par les deux bobines ; un galvanomètre balistique mesure ce déséquilibre.

Toutefois, lors de nos premières expériences de refroidissement nucléaire, en mars 1956, nous n'observons aucune déviation du galvanomètre : nous ne pouvons donc pas savoir si nous avons obtenu un refroidissement de l'échantillon.

C'est seulement dans la nuit du 6 au 7 juin 1956, vers trois heures du matin, qu'en désespoir de cause, je me tourne vers A. Spohr et lui dis : «Art, nous avons tenté tout ce qui était raisonnable, mais

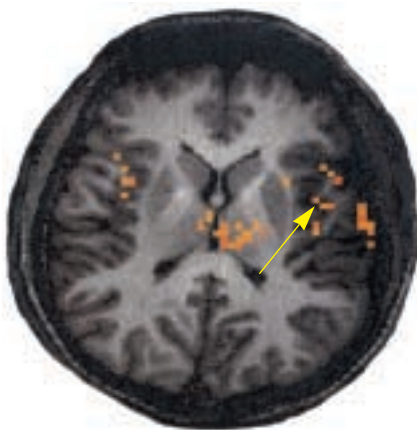
nous n'avons eu aucun résultat. Je propose donc de faire un peu n'importe quoi, pour voir ce que ça va donner. Par exemple, au lieu d'inverser le champ primaire entre plus dix milliteslas et moins dix milliteslas, si nous tentions une valeur de un millitesla?» Nous faisons l'essai, et, après des mois de travail, nous observons une déviation du galvanomètre qui correspond à une température d'environ dix microkelvins. Une autre désaimantation confirme le résultat. A. Spohr écrit dans le cahier de laboratoire, à côté du compte rendu d'expérience : «Nous y voilà!!??». C'est le premier refroidissement par désaimantation adiabatique nucléaire.

Nous comprenons ultérieurement la raison de nos échecs répétés. Le courant dans la bobine primaire est lancé juste après la désaimantation, mais la première observation du galvanomètre n'est faite que lors de l'inversion du courant. Or l'établissement du courant dans la bobine primaire induit des courants de Foucault qui chauffent momentanément l'échantillon à quelques dixièmes de kelvins. En réduisant le champ de la bobine primaire de 10 à 1 milliteslas, on réduit ce chauffage d'un facteur 100.

En 1960, quelques années après ces premières expériences, la BBC présente quelques travaux effectués au Laboratoire Clarendon d'Oxford et, notamment, une expérience de désaimantation adiabatique nucléaire. À la fin de l'émission, le présentateur remarqua que ces expériences battaient le record des basses températures, et je répondis : «Je n'aime pas l'expression "records de basses températures". Il serait insensé que des physiciens des basses températures courent après le zéro absolu, qui est inaccessible. Ces expériences sont importantes parce qu'elles nous ont amené au seuil de régions de températures nouvelles, et j'espère seulement que nous serons désormais capable d'explorer ce pays d'ordre et de calme, ce monde sans chaos.»

Depuis, notre «record» a été largement battu, et plusieurs expériences allant même au-dessous de un nanokelvin ont prouvé qu'il existe des oasis dans le désert glacial des microkelvins, nanokelvins et picokelvins.

Nicholas KURTJ était professeur de physique à l'Université d'Oxford et membre de la Royal Society ; il a travaillé au Laboratoire Clarendon jusqu'à sa mort, en novembre 1998.



La saveur dans le cerveau

HERVÉ THIS

Par résonance magnétique nucléaire, on identifie les aires activées lors de la perception des saveurs.

« **C**omme jusqu'ici ne s'est encore présentée aucune circonstance où quelque saveur ait dû être appréciée avec une exactitude rigoureuse, on a été forcé de s'en tenir à un petit nombre d'expressions générales, telles que doux, sucré acide, acerbé, et autres pareilles, qui s'expriment, en dernière analyse, par les deux suivantes : agréable ou désagréable au goût. Ceux qui viendront après nous en sauront davantage. »

Jean-Anthelme Brillat-Savarin était prescient, puisque les neurobiologistes sont aujourd'hui sur la piste des molécules réceptrices des saveurs, à la surface des cellules des papilles. Simultanément, les techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) révèlent comment l'information perçue par les capteurs du goût monte au cerveau, où elle est alors traitée.

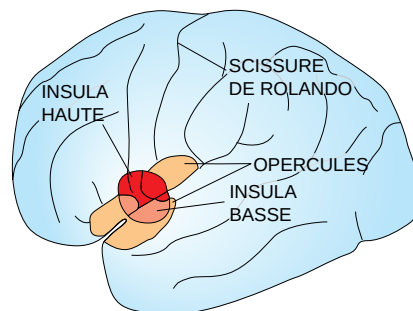
Depuis la mise au point de ces techniques, qui enregistrent l'activité des aires cérébrales en détectant les modifications du débit sanguin dans ces zones, les neurobiologistes ont surtout étudié des activités cognitives comme le langage, le calcul, la mémorisation. En revanche, l'olfaction a été peu explorée, et la perception des saveurs complètement oubliée (on la note gustation, mais, comme le goût est la sensation générale donnée par la dégustation d'un mets, on devrait plutôt la nommer « sapiction »). Barbara Cerf et Annick Faurion, du Laboratoire de neurobiologie sensorielle de Massy, et Denis Le Bihan, du Centre hospitalier d'Orsay, ont identifié les aires cérébrales activées par les molécules sapides.

Les connaissances de base étaient rudimentaires. On savait seulement, par l'observation de personnes dont une partie du cerveau avait été détruite, au cours de la Seconde Guerre mondiale, que l'opercule pariétal, près de la scissure de Rolando, avaient sans doute une fonction dans la gustation. Toutefois des études d'électrophysiologie donnaient des résultats contradictoires : elles incriminaient plutôt une autre aire, localisée dans le lobe de l'insula.

Les explorations par IRM imposent d'allonger les sujets testés dans un tube de deux mètres de long, et, de ce fait, de les alimenter par des solutions transmises par des tuyaux souples. Ces contraintes ont déterminé le type de produits sapides qui ont été testés : les sujets recevaient des solutions d'aspartame (un édulcorant), de chlorure de sodium, de quinine (amère), d'acide glycyrrhizique (une saveur « réglisse »), de guanosine monophosphate (la saveur umami, proche de celle du monoglutamate de sodium, employé dans la cuisine asiatique) et de d-thréonine (une saveur indescriptible, je vous recommande l'expérience !). Les expérimentateurs envoyaient d'abord aux sujets de l'eau, puis des solutions sapides, puis de nouveau de l'eau, et ainsi de suite, afin d'éviter les adaptations tout en maintenant des stimulations durant plusieurs dizaines de secondes, le temps que l'appareil d'IRM puisse acquérir suffisamment de signal.

Les sujets qui recevaient ces solutions avaient pour mission de se concentrer sur leur saveur, afin d'éviter des activations parasites du cerveau. Ils décrivaient l'intensité de leurs sensations à l'aide d'un curseur qu'ils déplaçaient plus ou moins le long d'une règlette. Les neurobiologistes ont calculé des corrélations entre les profils perceptifs et les activations des diverses zones du cerveau. Ils ont ainsi déterminé les activations liées à la perception des saveurs : les différences entre individus sont considérables, et les images sont bruitées, de sorte que l'on doit analyser de nombreuses expériences afin de connaître les aires qui seraient spécifiques de la perception de la saveur.

Les premières études ont montré que quatre aires cérébrales ont des activations suscitées par les solutions sapides : le lobe de l'insula et les opercules frontal, pariétal, temporal qui l'entourent (voir la figure ci-dessus). Il n'existe ainsi pas un unique « centre cérébral de la saveur » ni d'aires cérébrales spécifiques des diverses saveurs. D'autre part, certaines des aires qui n'étaient pas systématique-



Les aires cérébrales stimulées lors de la perception des saveurs.

ment activées participent à la compréhension du langage : d'où l'hypothèse que la détection de la saveur soit associée à sa nomination.

Une deuxième étude, qui comparait cinq gauchers et cinq droitiers, a montré que les quatre aires cérébrales de la saveur n'étaient pas systématiquement inversées dans les deux groupes. En revanche, l'insula réagissait différemment chez les divers individus (voir la figure en haut à gauche). Cette aire est composée de deux régions : la partie haute est activée dans les deux hémisphères, pour les droitiers comme pour les gauchers ; la partie basse s'active plutôt de façon unilatérale dans l'hémisphère dominant des sujets (flèche). Il existe ainsi une latéralisation de la perception de la saveur analogue à celle du langage ou de la motricité.

Une troisième série d'études a comparé la réaction à des molécules uniquement sapides, et la réaction à des molécules à la fois sapides et astringentes ou piquantes. Cette fois, les aires activées étaient analogues, ce qui explique pourquoi le goût, la sensation générale obtenue lors de la dégustation d'un mets, est une sensation si globale et si difficile à analyser : le cerveau construit une sensation globale, par synthèse des signaux provenant des divers types de récepteurs.

Prochain rendez-vous France Info et Pour la Science le 27 avril 1999, avec la chronique Info Sciences de Marie-Odile Monchicourt.

Venin thérapeutique?

Une toxine extraite d'un coquillage des mers chaudes semble améliorer la contraction des muscles.

Leurs coquilles charment les collectionneurs et leurs venins fascinent les biologistes : les cônes, coquillages des mers chaudes harponnent leurs proies – des poissons, des vers ou d'autres mollusques – en les paralysant grâce à un venin qu'ils décochent par une flèche. Cette dernière est une dent creuse, pleine de poison, qu'ils projettent vers l'animal convoité. Frédéric Le Gall et Philippe Favreau, dans l'équipe de Jordi Molgo, au Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, ont isolé une toxine de venin de cône qui stimule la contraction des muscles. Aura-t-elle un jour une application thérapeutique chez les malades dont la contraction musculaire est insuffisante ?

Les venins des cônes contiennent plusieurs toxines, les conotoxines, qui agissent en se liant à leurs récepteurs spécifiques,

notamment ceux des jonctions neuromusculaires. Ces jonctions sont les zones de contact entre les fibres musculaires et les axones des neurones qui se ramifient en fins prolongements à leur voisinage. La terminaison du neurone présynaptique qui véhicule l'influx nerveux est séparée de la fibre musculaire, postsynaptique, par une fente synaptique. La communication est assurée par des messagers chimiques, les neuromédiateurs. Les récepteurs des toxines sont souvent des canaux ioniques, des « pores moléculaires » qui, en contrôlant le passage des ions (sodium, calcium et potassium), assurent la propagation de l'influx nerveux.

Normalement, lorsque le signal propagé par l'axone arrive à la terminaison présynaptique, des canaux sodium, localisés sur cette terminaison, s'ouvrent, et des ions sodium y entrent ; cela déclenche l'afflux d'ions calcium, puis la libération de molécules d'acétylcholine (un neuromédiateur excitateur) dans la fente synaptique. En se fixant sur leurs récepteurs (dits nicotiniques, car ils fixent aussi la nicotine) situés sur la membrane postsynaptique, les molécules d'acétylcholine déclenchent l'ouverture des canaux sodium de la fibre neuromusculaire postsynaptique. L'entrée d'ions sodium active

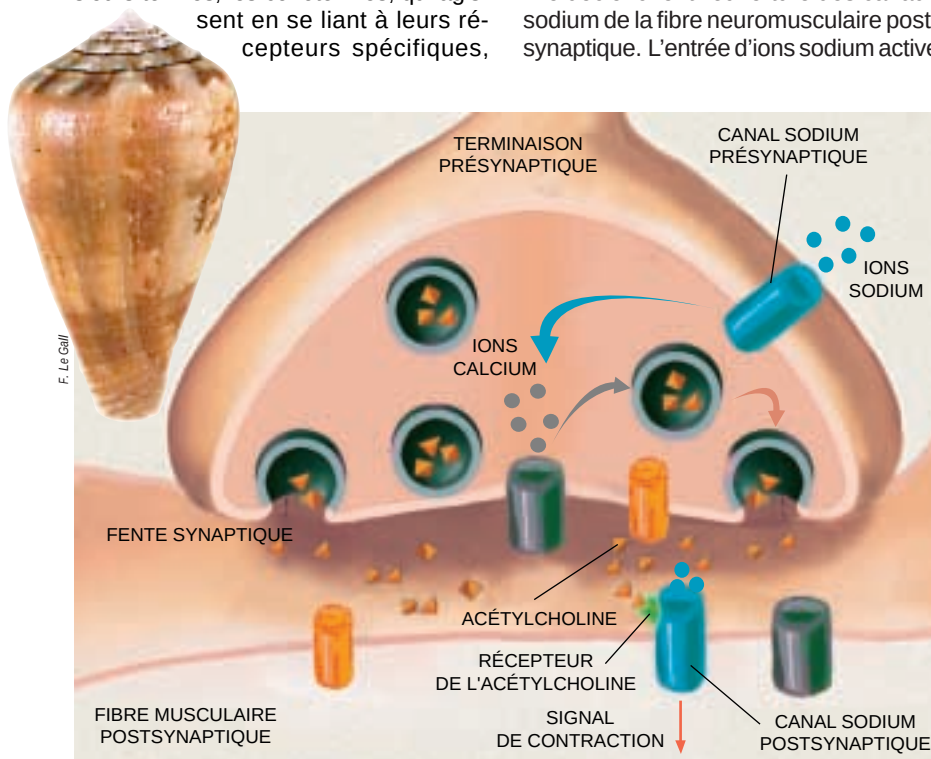
la propagation du signal, qui se manifeste par une contraction musculaire. L'acétylcholine agit de façon très transitoire et, quand elle se détache de son récepteur, le canal sodium postsynaptique se ferme et la contraction cesse.

En bloquant sélectivement certains canaux ioniques, la plupart des conotoxines inhibent la transmission de l'influx nerveux, provoquant une paralysie flasque. En revanche, dans le cas du *Conus ermineus* du Sénégal ou des Caraïbes, le venin provoque une paralysie rigide : l'influx nerveux ne cesse de se propager, et la paralysie a lieu par une contraction ininterrompue des muscles. F. Le Gall et P. Favreau ont extrait de ce venin une toxine, nommée E6A, qui se lie spécifiquement aux canaux sodium du neurone présynaptique et les maintient sans cesse ouverts. En inhibant leur fermeture, elle entraîne une libération prolongée de bouffées d'acétylcholine : l'influx nerveux est transmis de façon répétée et la fréquence des contractions musculaires s'accroît. Toutefois, à elle seule, E6A ne provoque pas de paralysie rigide ; d'autres toxines du venin de *Conus ermineus*, agissant en synergie avec elle, sont nécessaires.

Cette toxine devrait avoir des applications intéressantes pour lutter contre certaines maladies neurodégénératives, des myasthénies, caractérisées par une diminution de l'excitabilité des nerfs moteurs, c'est-à-dire par une baisse de la contractilité des muscles. Une molécule ayant les propriétés de E6A pourrait normaliser une conduction nerveuse insuffisante. Des molécules nommées aminopyridines, qui augmentent l'amplitude des contractions musculaires, restituent déjà partiellement la contractilité, mais elles ont des effets secondaires notables. Des expériences préliminaires faites chez l'animal avec E6A ont effectivement eu l'effet escompté. La molécule extraite de *Conus ermineus* améliorerait peut-être aussi la propagation de l'influx nerveux chez les personnes atteintes de sclérose en plaques.

Seule molécule spécifique des canaux sodium présynaptiques, E6A est aussi un outil précieux pour les neurobiologistes : Hung Lam Than, du Département d'ingénierie et d'étude des protéines du CEA, à Saclay, a synthétisé une molécule identique et l'a marquée par un dérivé fluorescent : on verra ainsi où elle se fixe, c'est-à-dire que l'on pourra localiser les canaux sodium présynaptiques.

Marie-Thérèse LANDOUSY



Quand un signal arrive à la terminaison synaptique, des canaux sodium présynaptiques s'ouvrent ; des ions sodium entrent ce qui entraîne l'ouverture de canaux calcium et l'entrée d'ions calcium. Il s'ensuit une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Lorsque le neuromédiateur se fixe sur ses récepteurs, des canaux sodium postsynaptiques s'ouvrent et l'entrée d'ions sodium dans la fibre musculaire déclenche un signal de contraction.