

Origine extraterrestre ?

Des bactéries résistent aux impacts de météorites.

La vie a-t-elle vu le jour sur Terre, dans une soupe primitive, ou, au contraire, a-t-elle commencé ailleurs, puis essaimé sur Terre, transportée par les météorites ? Cette question lancinante déchire les exobiologistes depuis des décennies. À l'aide d'expériences de balistique, nous avons montré que même des micro-organismes complexes, telles les levures, résistent à des accélérations analogues à celles qui sont subies par les météorites qui atteignent la Terre.

Dans la Grèce antique, Anaxagore postule déjà la dissémination du vivant dans l'Univers, mais c'est seulement au XIX^e siècle, après que Pasteur a montré l'absence de génération spontanée, que l'hypothèse de la panspermie est élaborée. Hermann Richter, Hermann von Helmholtz et Lord Kelvin proposent que des cellules vivantes voyagent à l'intérieur de météorites (lithopanspermie). Dans l'impossibilité d'expliquer comment des germes peuvent être logés dans une météorite, le concept est modifié par le chimiste Svante Arrhenius : poussées par la pression du rayonnement (radiopanspermie), les bactéries seraient échangées entre systèmes planétaires.

Au cours du XX^e siècle, la constatation que le rayonnement solaire ultraviolet tue rapidement les bactéries relègue la panspermie dans l'oubli, mais, depuis la découverte de météorites martiennes sur Terre, la lithopanspermie est à nouveau débattue : des fragments de surface, arrachés à une planète par un impact météorique explosif, véhiculeraient la vie.

Les météorites arrachées à la croûte martienne sont captées par la Terre et s'y écrasent après quelques millions d'années. Des expériences montrent que, logées dans une météorite, les bactéries survivent durant une telle durée aux particules solaires et aux rayonnements spatiaux, tel le rayonnement solaire ultraviolet. De surcroît, des spores et des bactéries isolées dans de l'ambre vieux de 25 à 40 millions d'années ont un chromosome encore fonctionnel. Enfin, le froid et le vide de l'espace sont des conditions idéales pour un stockage durable. Seule la résistance bactérienne aux stress mécaniques d'un tel transport n'avait pas encore été testée.

Retraçons le scénario de capture : un rocher de l'ordre du kilomètre de diamètre percute Mars et met en orbite des fragments de la planète. Les accélérations subies lors de la mise en orbite sont égales à plus de 10 000 fois l'accélération de la pesanteur (g).

Ces fragments sont ensuite captés par la Terre à une vitesse comprise entre 11 et 70 kilomètres par seconde. Des objets de plusieurs tonnes, peu ralentis par l'atmosphère, gardent une vitesse supersonique et explosent au moment de l'impact, libérant leur formidable énergie cinétique sous forme de chaleur, fatale aux éventuelles bactéries transportées. De même, les objets de quelques centimètres de diamètre se consomment intégralement pendant la traversée de l'atmosphère (les étoiles filantes), stérilisant toute forme de vie.

En revanche, les micrométéorites d'un diamètre inférieur à quelques millimètres convertissent leur énergie cinétique en rayonnement et tombent très lentement ; elles constituent un vecteur potentiel pour le transfert de matière organique. De même, une météorite de diamètre compris entre quelques centimètres et un mètre est suffisamment ralentie par l'atmosphère pour que son énergie cinétique soit dissipée, principalement par chauffage de l'air, et aussi par fusion d'une couche de moins d'un centimètre d'épaisseur. L'intérieur de la météorite reste alors froid. La vitesse résiduelle est



Chute d'une météorite dans l'océan.

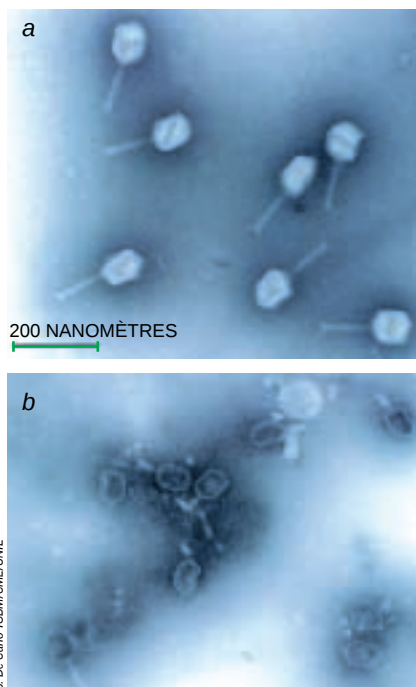
celle d'une chute libre (100 à 250 mètres par seconde) et si la météorite heurte, par exemple, une surface de sable, elle subit une décélération de quelques milliers de g , lors de laquelle les bactéries pourraient être préservées.

Pour reproduire le stress mécanique subi par de petites météorites, nous avons procédé à des expériences balistiques. Dans une carabine à air comprimé, le projectile subit une accélération de 100 000 g , bien supérieure à celle d'un transfert planétaire. Nous avons déposé des levures, des bactéries en croissance, des bactéries sans paroi et des virus qui s'attaquent aux bactéries (bactériophages) sur les projectiles de la carabine. Après avoir tiré ces projectiles à une vitesse de 300 mètres par seconde dans des bouteilles contenant du sable stérile, nous avons vérifié la survie et l'intégrité physique de ces micro-organismes : les levures et les bactéries ont, pour la plupart, résisté au choc de décélération de 300 000 g . Seules les bactéries sans paroi et les bactériophages ne résistent pas à ces violentes décélération. Ces résultats balistiques montrent que des organismes unicellulaires, logés à l'intérieur de petites météorites, survivraient aux contraintes mécaniques d'un transfert interplanétaire.

L'ensemencement de notre planète expliquerait la rapidité de l'émergence de la vie terrestre. Si cette hypothèse est confirmée, la vie que nous connaissons proviendrait soit d'une autre planète de notre Système solaire, soit d'un autre système planétaire. Les étoiles naissent par centaines en amas et les échanges de comètes sont intenses durant la période initiale de l'accrétion planétaire, ce qui aurait favorisé une diffusion galactique de la vie.

Indépendamment de la question de l'origine de la vie terrestre, cette capacité a certainement permis aux premiers organismes terrestres de survivre aux violents impacts des débuts de la Terre, capables de vaporiser les océans : mises en orbite par de tels événements, les bactéries auraient réensemencé la surface de notre planète dès la réapparition de conditions favorables à leur prolifération.

C.-A. ROTEN, Institut de génétique et de biologie microbiennes, Lausanne



On compare la survie des micro-organismes à celle de virus qui servent de «contrôles négatifs». Alors que les levures résistent aux impacts, les virus T4 sont détruits : avant le tir, ils sont intacts (a), mais après le choc (b), ils sont cassés et leur ADN est dispersé.

La multiplication des neurones chez l'adulte

GERD KEMPERMANN • FRED GAGE

Contrairement à ce qui était admis, des neurones sont produits chez l'homme même à l'âge adulte. On espère utiliser cette capacité du cerveau pour mieux traiter les maladies neurologiques.

Quand on se coupe, la blessure se referme en quelques jours. Quand on se casse une jambe, les os se ressoudent. Presque tous les tissus humains se réparent ainsi, tout au long de la vie. Des cellules remarquables, les cellules souches, sont en grande partie responsables de cette activité de réparation. Ces cellules ressemblent à celles d'un embryon : elles peuvent se multiplier presque indéfiniment et engendrer non seulement des copies conformes d'elles-mêmes, mais aussi différents types d'autres cellules. Les cellules de la moelle osseuse, par exemple, produisent toutes les cellules du sang : les globules rouges, les plaquettes et divers types de globules blancs. Les constituants de la peau, du foie ou des muqueuses de l'intestin sont issus d'autres cellules souches.

Le cerveau de l'homme adulte compense parfois certaines lésions par de nouvelles connections entre les neurones épargnés. Toutefois, on croyait qu'il ne se «réparait» pas, car il était dépourvu des cellules souches qui assureraient la régénération neuronale.

Erreur ! En novembre 1998, Peter Eriksson, de l'Université de Göteborg, l'un d'entre nous (Fred Gage), à l'Insti-

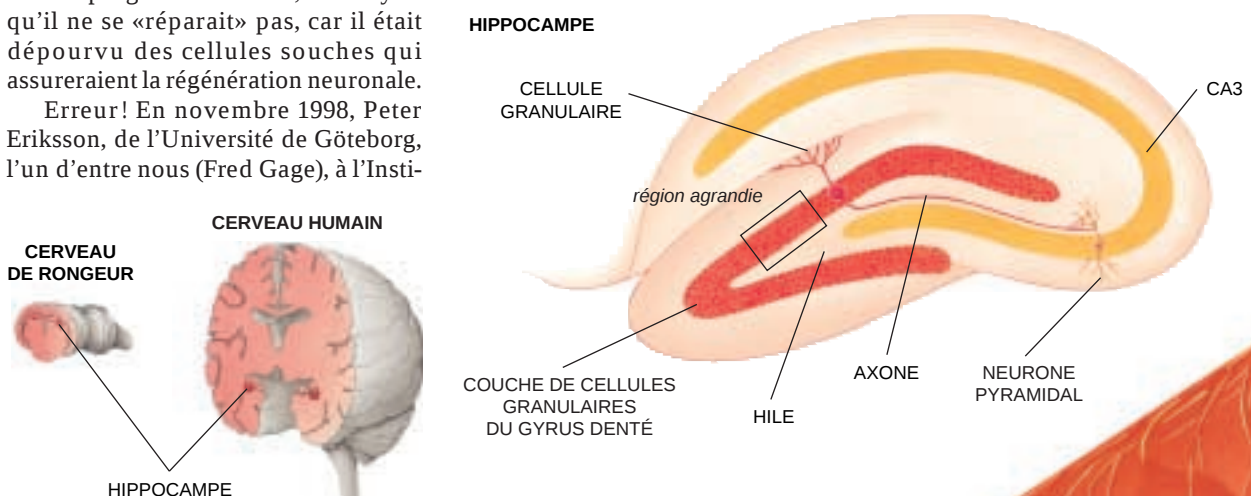
tut Salk, et quelques collègues avons découvert que de nouveaux neurones apparaissent, chaque jour, dans le cerveau humain adulte. Nous avons trouvé cette régénération dans l'hippocampe, une zone cérébrale essentielle pour la mémoire et pour l'apprentissage. L'hippocampe n'est pas le lieu de stockage des souvenirs, mais il participe à ce stockage : les personnes dont l'hippocampe est endommagé se souviennent des informations enregistrées avant leur accident, mais elles ont des difficultés à acquérir de nouveaux souvenirs.

Le nombre de nouveaux neurones est faible par rapport au nombre total de neurones du cerveau, mais la découverte de ces cellules, à laquelle s'ajoutent des résultats intéressants obtenus sur des animaux, ouvre des perspectives médicales encourageantes. Les cellules souches semblent fabriquer de nouveaux neurones dans une autre région du cerveau et être présentes,

mais sans se multiplier, dans d'autres zones. Le cerveau adulte, qui se répare si mal, possède peut-être un grand pouvoir de multiplication des neurones. Si l'on savait stimuler les cellules souches pour former des neurones fonctionnels dans certaines régions du cerveau, on pourrait soulager les personnes dont les neurones sont lésés ou détruits par la maladie d'Alzheimer, par la maladie de Parkinson, par un traumatisme ou par un accident vasculaire cérébral.

Premiers indices, premiers doutes

Bien que les neurologues aient été surpris de découvrir la production de neurones dans le cerveau humain adulte, plusieurs études sur des mammifères adultes l'avaient laissé supposer. En 1965, à l'Institut de technologie du Massachusetts, Joseph Altman et Gopal Das avaient déjà observé le phénomène dans



l'hippocampe de rats adultes, précisément dans l'aire nommée gyrus denté, où la neurogenèse se produit aussi chez l'homme.

D'autres études ont confirmé ces résultats, mais les neurobiologistes n'y voyaient pas la preuve d'une neurogenèse ni d'un potentiel de régénération notables dans le cerveau des mammifères adultes. Les méthodes alors disponibles ne permettaient pas de préciser le nombre de cellules apparues, ni de prouver qu'il s'agissait bien de neurones. Le concept de cellules souches cérébrales n'ayant pas encore été formulé, les neurobiologistes pensaient que c'étaient les cellules nerveuses matures qui devaient se répliquer. De surcroît, personne ne se serait hasardé à parler de neurogenèse dans le cerveau humain avant d'avoir mis en évidence le phénomène chez les grands singes, génétiquement et physiologiquement plus proches de nous que les autres mammifères.

Le champ des recherches ne progressa guère avant le milieu des années 1980, quand Fernando Nottebohm, de l'Université Rockefeller, relança le débat avec les résultats étonnants qu'il obtint sur des canaris adultes : une neurogenèse se produit dans les centres du cerveau dédiés à l'apprentissage du chant et s'accélère pendant les saisons où les oiseaux adultes apprennent à chanter ; de plus, la formation des neurones dans l'hippocampe augmente quand les oiseaux ont beaucoup d'informations à mémoriser, par exemple quand ils doivent se souvenir de tous les itinéraires qui aboutissent aux cachettes où ils stockent leur nourriture. Ces résultats ont soulevé à nouveau la question de la capacité de réparation du cerveau des mammifères adultes.

L'optimisme fut de courte durée. Pasko Rakic et ses collègues de l'Université Yale furent les premiers à étudier la neurogenèse chez les primates adultes. Ils n'observèrent aucune neurogenèse dans le cerveau de singes rhésus adultes. De plus, les biologistes savaient que le potentiel de neurogenèse n'a cessé de diminuer au cours de l'évolution, à mesure que le cerveau est devenu plus complexe : contrairement aux mammifères, les lézards et autres animaux inférieurs subissent une régénération neuronale massive quand leur cerveau est endommagé. L'apparition de neurones dans un cerveau complexe semblait devoir perturber la circulation ordonnée des signaux le long des voies déjà établies.

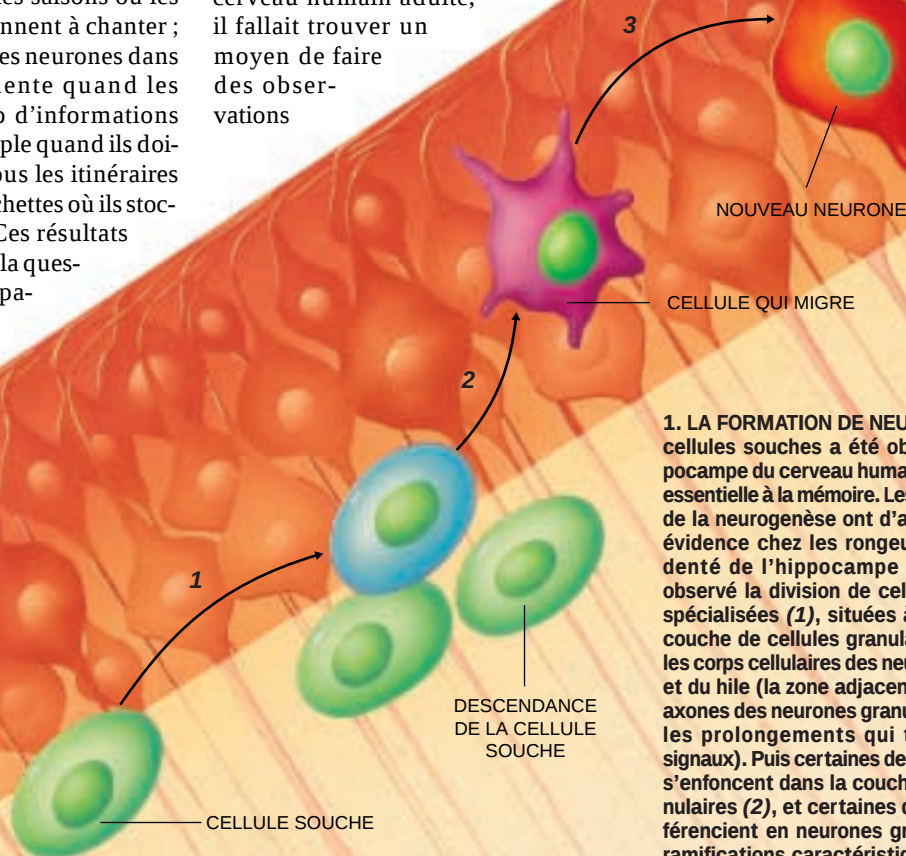
Les premiers doutes ont émergé il y a seulement quelques années. D'abord, en 1997, Elizabeth Gould, Bruce McEwen et leurs collègues de l'Université Rockefeller, et Eberhard Fuchs, du Centre de primatologie de Göttingen, observèrent une neurogenèse dans l'hippocampe d'un petit rongeur arboricole proche des primates. Puis, en mars 1998, ils ont retrouvé ce phénomène chez les marmousets, des primates plus éloignés de l'homme que les singes rhésus.

Pour savoir si de nouveaux neurones se forment dans le cerveau humain adulte, il fallait trouver un moyen de faire des observations

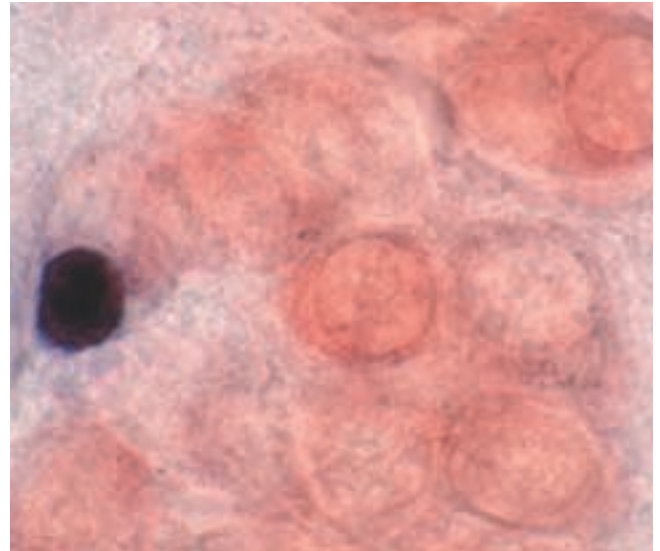
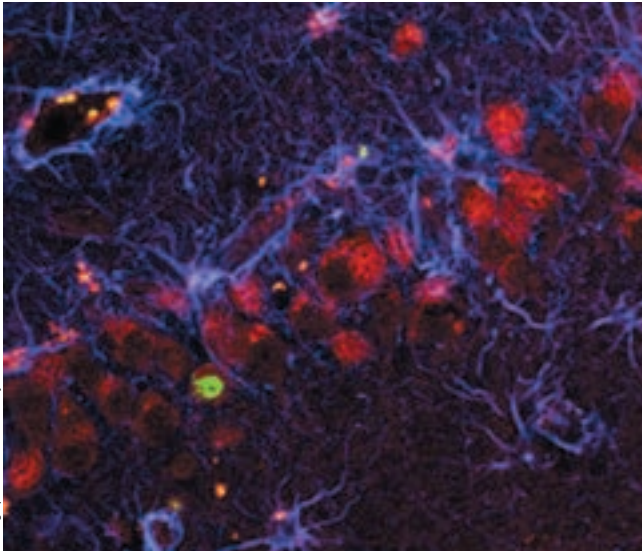
directes. Chez l'animal, on explore la neurogenèse en se fondant sur la duplication des chromosomes avant la division cellulaire ; chaque cellule fille reçoit un jeu complet de chromosomes. Quand on injecte aux animaux un marqueur qui se fixe sélectivement sur l'ADN des cellules prêtes à se diviser, ce marqueur s'intègre à l'ADN des cellules filles, puis se transmet aux descendantes de ces cellules, puis aux descendantes de ces cellules, et ainsi de suite dans les générations successives de cellules.

Cancer et neurogenèse

Après quelque temps, certaines cellules de cette lignée se différencient, c'est-à-dire qu'elles se spécialisent, devenant un type particulier de neurones ou des cellules gliales (l'autre type de cellules du système nerveux). La différenciation achevée, les biologistes prélèvent le cerveau et le découpent en minces



1. LA FORMATION DE NEURONES à partir de cellules souches a été observée dans l'hippocampe du cerveau humain adulte, une zone essentielle à la mémoire. Les différentes étapes de la neurogenèse ont d'abord été mises en évidence chez les rongeurs. Dans le gyrus denté de l'hippocampe (à gauche), on a observé la division de cellules souches non spécialisées (1), situées à la frontière de la couche de cellules granulaires (qui contient les corps cellulaires des neurones granulaires) et du hile (la zone adjacente qui contient les axones des neurones granulaires, c'est-à-dire les prolongements qui transmettent les signaux). Puis certaines des cellules produites s'enfoncent dans la couche des cellules granulaires (2), et certaines d'entre elles se différencient en neurones granulaires (3), aux ramifications caractéristiques.



2. DE NOUVEAUX NEURONES se forment dans l'hippocampe de personnes adultes (le cerveau de personnes décédées d'un cancer a été analysé). Sur ces photographies, les neurones apparaissent en rouge. La coloration verte dans l'un des neurones de l'image de gauche et la tache foncée sur l'image de droite révèlent que les chromosomes de ces deux cellules contiennent une substance injectée aux malades par des cancérologues qui voulaient évaluer

la croissance de leur tumeur. Ce marqueur s'intègre uniquement à l'ADN des cellules en cours de division (par exemple, les cellules souches), mais ne se fixe pas sur les neurones matures, qui ne se divisent pas. Par conséquent, la présence de ce marqueur indique que les cellules marquées ne se sont différenciées en neurones qu'après l'administration du marqueur, alors que les personnes étaient déjà âgées.

lamelles ; un colorant révèle la présence de neurones ou de cellules gliales que l'on observe au microscope. On admet que les cellules portant le marqueur de division cellulaire et ayant les caractéristiques anatomiques et chimiques des neurones se sont différenciées en cellules nerveuses après l'introduction du marqueur dans l'organisme. Comme les neurones qui étaient complètement différenciés avant l'injection du marqueur ne se divisent pas, ils n'incorporent pas le marqueur dans leur ADN.

Évidemment, on ne peut appliquer cette méthode à l'homme, mais P. Eriksson trouva une solution. En parlant un jour avec un cancérologue, il apprit que la substance que nous avons utilisée comme marqueur pour les cellules en cours de division chez les animaux – le bromodésoxyuridine – avait été administrée à des personnes atteintes d'un cancer de la langue ou du larynx en phase terminale, pour mesurer la vitesse de croissance des tumeurs.

L'analyse de l'hippocampe de ces personnes, après leur décès, permettrait-elle aux neurobiologistes de voir si certains neurones portaient le marqueur de l'ADN? La présence du marqueur révélerait des neurones formés après l'administration de la substance. Autrement dit, un résultat positif prouverait que des neurones ont été produits, vraisemblablement par prolifération et par différenciation de cellules souches, chez

des adultes. Entre janvier 1996 et février 1998, P. Eriksson examina le cerveau de cinq de ces personnes décédées à des âges compris entre 57 et 72 ans. Les cinq cerveaux contenaient de nouveaux neurones et, plus précisément, des cellules granulaires du gyrus denté! À peu près au même moment, deux autres équipes montraient que des cellules nerveuses se forment dans l'hippocampe des singes rhésus adultes.

Des neurones fonctionnels?

Les nouveaux neurones étaient-ils fonctionnels? Émettaient-ils des messages corrects et traitaient-ils correctement les messages qu'ils recevaient? Où se trouvaient les cellules souches capables de se différencier en neurones? Comme il avait été montré que la neurogenèse dans l'hippocampe des rongeurs ressemble à celle du cerveau humain, on put reprendre les recherches sur les rats et sur les souris.

Des travaux sur des rongeurs avaient révélé que de nouveaux neurones apparaissent tout au long de la vie des animaux dans l'hippocampe et dans les zones cérébrales du système olfactif. Des cellules souches sont également présentes dans certaines zones du cerveau, telles que le septum (qui participe aux émotions et à l'apprentissage), le striatum (qui intervient dans les activités motrices de précision) et la moelle épinière. Toutefois,

dans les conditions normales, seules les cellules souches de l'hippocampe et du système olfactif semblent produire de nouveaux neurones.

Si l'on voyait à travers l'avant du cerveau, le gyrus denté de l'hippocampe apparaîtrait comme une couche mince et foncée ayant la forme d'un «V» incliné. Ce V contient le corps cellulaire des neurones granulaires (c'est-à-dire la partie de la cellule où se trouve le noyau). À l'intérieur du V, une couche adjacente, nommée le hile, est constituée d'axones, les longues ramifications qui véhiculent les signaux : les cellules granulaires relaient les signaux qu'elles reçoivent jusqu'à une station relais de l'hippocampe, nommée CA3.

Les cellules souches qui engendrent des cellules granulaires sont à la limite du gyrus denté et du hile ; elles se divisent sans cesse. Les cellules filles sont identiques aux cellules mères originelles. Apparemment, beaucoup d'entre elles meurent peu de temps après avoir été produites, mais quelques-unes migrent plus profondément dans la couche de cellules granulaires. Elles prennent alors l'apparence des cellules granulaires voisines, qui se terminent par des ramifications prêtes à recevoir des signaux et à en envoyer. Leurs axones se prolongent le long des trajets déjà utilisés par les cellules voisines.

Les cellules souches qui engendrent de nouveaux neurones dans le système olfactif tapissent les parois de cavités

pleines de liquide, nommées les ventricules latéraux. Arturo Alvarez-Buylla et ses collègues de l'Institut Rockefeller ont montré que certaines cellules filles de ces cellules souches migrent jusqu'au bulbe olfactif, où elles prennent les caractéristiques des neurones environnants.

Puisque les nouveaux neurones ressemblent aux neurones d'origine dans ces deux aires cérébrales, ils se comportent vraisemblablement comme eux. Comment le prouver ? En étudiant les effets de l'environnement sur l'anatomie du cerveau et sur l'apprentissage.

Au début des années 1960, Mark Rosenzweig et ses collègues de l'Université de Berkeley améliorèrent les conditions spartiates d'élevage de rongeurs, en les plaçant dans de très grandes cages avec d'autres rongeurs. Les animaux pouvaient explorer un environnement continuellement renouvelé, tourner dans des roues et jouer avec divers objets.

Cette amélioration des conditions de vie a des conséquences étonnantes : les animaux jouissant d'une vie plus agréable ont un cerveau légèrement plus lourd que les animaux enfermés dans de petites cages, certaines de leurs structures cérébrales sont plus épaisses, leurs concentrations en neurotransmetteurs (des molécules qui assurent la communication entre les neurones) sont différentes, les connexions entre neurones sont plus nombreuses, avec davantage de ramifications sur les axones. De surcroît, ils réussissent mieux aux tests d'apprentissage : ils apprennent, par exemple, plus facilement à se repérer dans un labyrinthe.

Depuis ces expériences, les neurobiologistes ont acquis la conviction qu'une amélioration de l'environnement des rongeurs adultes agit sur les connexions neuronales, augmentant la puissance du cerveau. Toutefois, pendant des années, personne n'a admis que la production de nouveaux neurones dans le cerveau adulte pouvait expliquer l'augmentation des performances.

Les récentes explorations de la neurogenèse ont montré que des modifications de l'environnement agissent sur la neurogenèse de l'adulte. En 1997, nous avons montré que des souris adultes élevées dans de très bonnes conditions ont plus de nouvelles cellules granulaires dans le gyrus denté (60 pour cent de plus) que les animaux témoins génétiquement identiques.

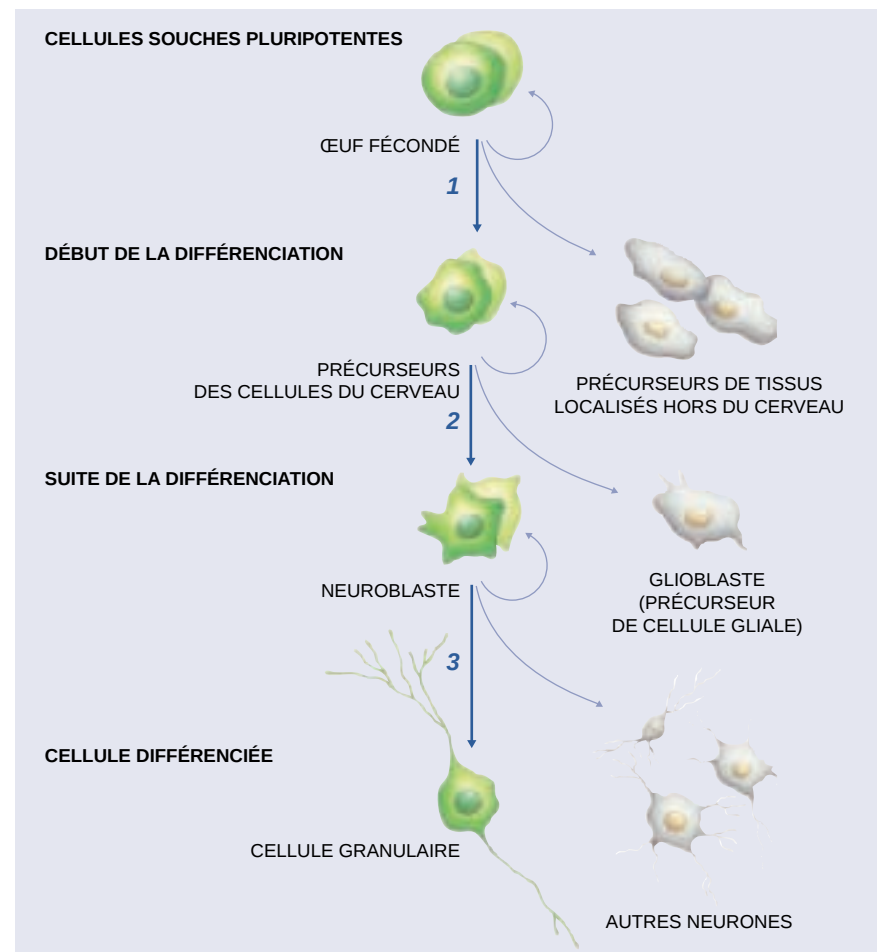
Leurs capacités d'apprentissage sont également meilleures (dans le test, elles devaient retrouver leur chemin en sortant d'une piscine). L'amélioration de l'environnement facilite la neurogenèse et les performances d'apprentissage même chez les souris très âgées, dont la production de neurones est bien inférieure à celle des adultes jeunes.

Nous ne prétendons pas que les nouveaux neurones sont les seuls responsables des améliorations comportementales constatées, car les modifications des connexions et celles du micro-environnement chimique dans les aires cérébrales concernées y participent certainement aussi. Inversement, il serait très surprenant que ni cette production massive de neurones ni la préservation de la neurogenèse chez l'adulte au cours de l'évolution ne jouent un rôle.

La maîtrise de la neurogenèse

Si les neurones régulièrement produits dans le cerveau humain adulte sont fonctionnels, la maîtrise de leur différenciation aiderait à la régénération des neurones lésés. Hormis l'amélioration de l'environnement, d'autres facteurs semblent influencer sur la neurogenèse.

Celle-ci se déroule en plusieurs étapes, parmi lesquelles la prolifération des cellules souches, la sélection d'une lignée, la migration des cellules de cette lignée, et leur différenciation. Une augmentation de la prolifération des cellules souches peut entraîner la multiplication de nouveaux neurones si le taux de survie et le rythme de différenciation des cellules filles sont constants ; au contraire, quand l'un des paramètres diminue tandis que l'autre



3. LE DÉVELOPPEMENT DES CELLULES GRANULAIRES dans un embryon semble se dérouler selon les étapes indiquées en vert. Une cellule souche pluripotente, c'est-à-dire capable d'engendrer presque tous les types de cellules de l'organisme, a des descendantes directes qui ne sont pas encore différenciées, mais qui sont destinées à devenir des cellules cérébrales (1). Ces cellules produisent ensuite des cellules qui se différencieront spécifiquement en neurones (2) ou en cellules gliales, lesquelles assurent la survie des neurones. Enfin, ces cellules se différencient en cellules granulaires dans l'hippocampe (3) ou en d'autres sortes de neurones. Les étapes 2 et 3 semblent se produire tout au long de la vie dans l'hippocampe humain.



augmente, le nombre de neurones risque de ne pas varier. De nouveaux neurones se forment quand la survie et la différenciation s'accroissent, même si la prolifération reste stable.

Parmi les substances ou stimulus qui agissent sur la neurogenèse, certains semblent inhibiteurs. Ainsi, l'activation quotidienne du gyrus denté ralentit la production des neurones. Plus précisément, les neurotransmetteurs qui activent les cellules granulaires empêchent la prolifération des cellules souches dans l'hippocampe. Des concentrations élevées en hormones glucocorticoïdes dans le sang bloquent aussi la neurogenèse chez l'adulte.

Ces observations expliquent peut-être pourquoi le stress inhibe la prolifération des cellules souches dans l'hippocampe : au cours d'un stress, des neurotransmetteurs excitateurs sont libérés dans le cerveau, et des hormones glucocorticoïdes le sont, dans le sang, par les glandes surrénales. Ces découvertes sont importantes, parce qu'elles montrent des moyens d'agir sur la neurogenèse, mais, si des concentrations élevées en transmetteurs excitateurs et en hormones glucocorticoïdes s'opposent à la neurogenèse, des concentrations faibles ne la favorisent peut-être pas.

Quels facteurs favorisent la neurogenèse dans l'hippocampe? Même dans des conditions qui ne sont pas particulièrement favorables, les tâches d'apprentissage améliorent la survie des

cellules engendrées par division des cellules souches, de sorte que le nombre de nouveaux neurones augmente. La neurogenèse résulte-t-elle d'une division accrue des cellules souches ou d'une augmentation de leur stabilité?

Pour le savoir, nous avons comparé la neurogenèse dans deux groupes de souris élevées dans des cages normales ou dans des cages équipées d'une roue. Nous avons alors constaté que les souris qui avaient accès à une roue avaient progressivement jusqu'à deux fois plus de nouveaux neurones que les autres, comme les souris placées dans un environnement amélioré. Toutefois, dans le cas des souris qui utilisaient les roues, l'augmentation du nombre de neurones matures résultait d'une division plus rapide des cellules souches, tandis que, dans le cas des souris placées dans un environnement amélioré, c'est l'augmentation de la proportion des descendantes des cellules souches qui survivent qui semble responsable du plus grand nombre de neurones. Ce résultat souligne une fois encore que la neurogenèse chez l'adulte résulte de plusieurs mécanismes complexes.

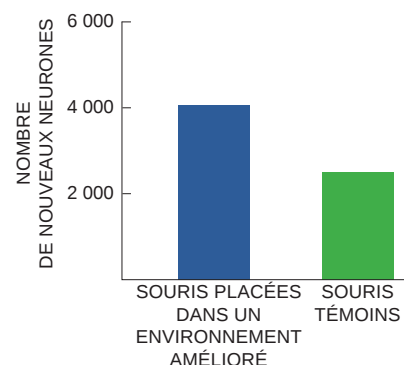
Quelles sont les molécules qui règlent la neurogenèse? Nous avons testé les facteurs de croissance de l'épiderme et du fibroblaste, qui, malgré leur nom, agissent aussi sur le développement des cellules nerveuses en culture. Ces substances ont été introduites dans les ventricules latéraux de rats adultes, où elles ont fait pro-

liférer les cellules souches. Le facteur de croissance de l'épiderme a favorisé la différenciation des cellules souches en cellules gliales dans le bulbe olfactif ; le facteur de croissance du fibroblaste, lui, favorisait la production de neurones.

Par ailleurs, on a observé que les crises d'épilepsie ou les accidents vasculaires cérébraux (provoqués chez des animaux adultes) déclenchent une division spectaculaire des cellules souches, et même une neurogenèse. On ignore si le cerveau réagit ainsi pour remplacer les neurones détruits, mais, dans le cas des crises d'épilepsie, les connexions aberrantes établies par les nouveaux neurones risquent de favoriser la survenue de nouvelles crises. La division des cellules souches et la neurogenèse sont des preuves supplémentaires de la capacité d'autoréparation du cerveau. Reste une question lancinante : pourquoi cette capacité n'est-elle pas davantage exploitée?

Dans les expériences exposées, nous avons observé la neurogenèse chez des animaux génétiquement identiques, mais placés dans des conditions différentes. On peut aussi maintenir l'environnement constant et comparer les gènes de lignées d'animaux dont la neurogenèse diffère de façon innée, notamment les gènes activés dans les régions du cerveau où siège une neurogenèse.

Les gènes commandent la synthèse des protéines qui, à leur tour, assurent l'ensemble des activités cellulaires et, par exemple, le déclenchement de la



4. UN ENVIRONNEMENT AMÉLIORÉ (à l'extrême gauche) favorise mieux qu'une petite cage (ci-contre, à gauche) la neurogenèse dans le gyrus denté de l'hippocampe. Certains neurobiologistes cherchent quelles caractéristiques de l'environnement ont le plus d'effets sur la neurogenèse. La comparaison de la neurogenèse chez des souris élevées dans des cages normales et dans des cages pourvues d'une roue montre que l'utilisation intensive d'une roue favoriserait la neurogenèse (ci-dessus).

division des cellules, leur migration ou leur différenciation. Si l'on parvenait à isoler les gènes qui participent à la production de neurones, on pourrait identifier les protéines associées et préciser la contribution respective des gènes et des protéines à la neurogenèse.

La réparation du cerveau

Les neurobiologistes finiront peut-être par décoder la cascade des réactions qui, après un stimulus particulier – telles une modification de l'environnement ou une réaction physiologique – aboutissent à l'augmentation ou à la diminution de cette activité génique et, par conséquent, de la neurogenèse. Ils disposeront alors des informations nécessaires au déclenchement de la régénération neuronale. On pourrait, par exemple, administrer des molécules régulatrices, introduire des gènes par thérapie génique pour que les molécules utiles soient produites directement dans l'organisme, transplanter des cellules souches, moduler les stimulus environnementaux ou cognitifs, modifier l'activité physique ou encore combiner ces différents facteurs.

Avant d'atteindre ces objectifs, des décennies d'études soutenues s'imposeront, mais l'enjeu est considérable : nous avons la perspective de réparer des aires cérébrales où l'on sait que la neurogenèse a lieu et des aires où des cellules souches existent, mais ne se divisent pas. On envisage ainsi de

stimuler la migration des cellules souches vers des aires inhabituelles et leur différenciation en tel ou tel type de cellules nerveuses. Les nouvelles cellules ne reconstruiront pas des zones entières du cerveau et ne restitueront pas la mémoire perdue, mais elles pourraient, par exemple, fabriquer de la dopamine (la diminution de ce neurotransmetteur est responsable de la maladie de Parkinson).

Des recherches menées dans d'autres domaines pourraient également améliorer les traitements. Ainsi, on sait désormais cultiver des cellules souches d'embryon humain, qui peuvent se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme – ou presque. Un jour, peut-être saura-t-on déclencher à volonté la différenciation de ces cellules souches embryonnaires en un type particulier de neurones. Transplantés dans la zone endommagée du cerveau, ces neurones remplaceraient les cellules détruites.

Fred GAGE est professeur de neurosciences à l'Institut Salk de La Jolla. Gerd KEMPERMANN, qui a travaillé dans le laboratoire de F. Gage pendant trois ans, est maintenant à l'Université de Regensburg.

Gerd KEMPERMANN, H. Georg KUHN et Fred H. GAGE, *More Hippocampal Neurons in Adult Mice Living in an Enriched Environment*, in *Nature*, vol. 386, pp. 493-495, 3 avril 1997.

Peter S. ERIKSSON et al., *Neurogenesis*

Toutefois, les greffes risquent d'être rejetées par le système immunitaire du receveur. Pour vaincre cette difficulté, on pourrait prélever des cellules souches dans le cerveau des personnes malades et les modifier, plutôt que d'utiliser des cellules souches d'un donneur. On dispose déjà de moyens relativement peu invasifs pour prélever des neurones chez des malades.

Malheureusement de telles applications médicales sont encore fort éloignées. Un jour, il faudra passer de l'étude des rongeurs à celle des êtres humains et l'on devra alors utiliser des méthodes très élaborées, à l'instar des techniques d'imagerie non invasives (l'imagerie par résonance magnétique ou la tomographie par émission de positons, par exemple). Nous devrons également nous assurer que les neurones dont on aurait stimulé la croissance dans le cerveau (ou qui auraient été transplantés) rempliront bien le rôle qui leur serait assigné, et celui-là seulement.

in the Adult Human Hippocampus, in *Nature Medicine*, vol. 4, n° 11, pp. 1313-1317, novembre 1998.

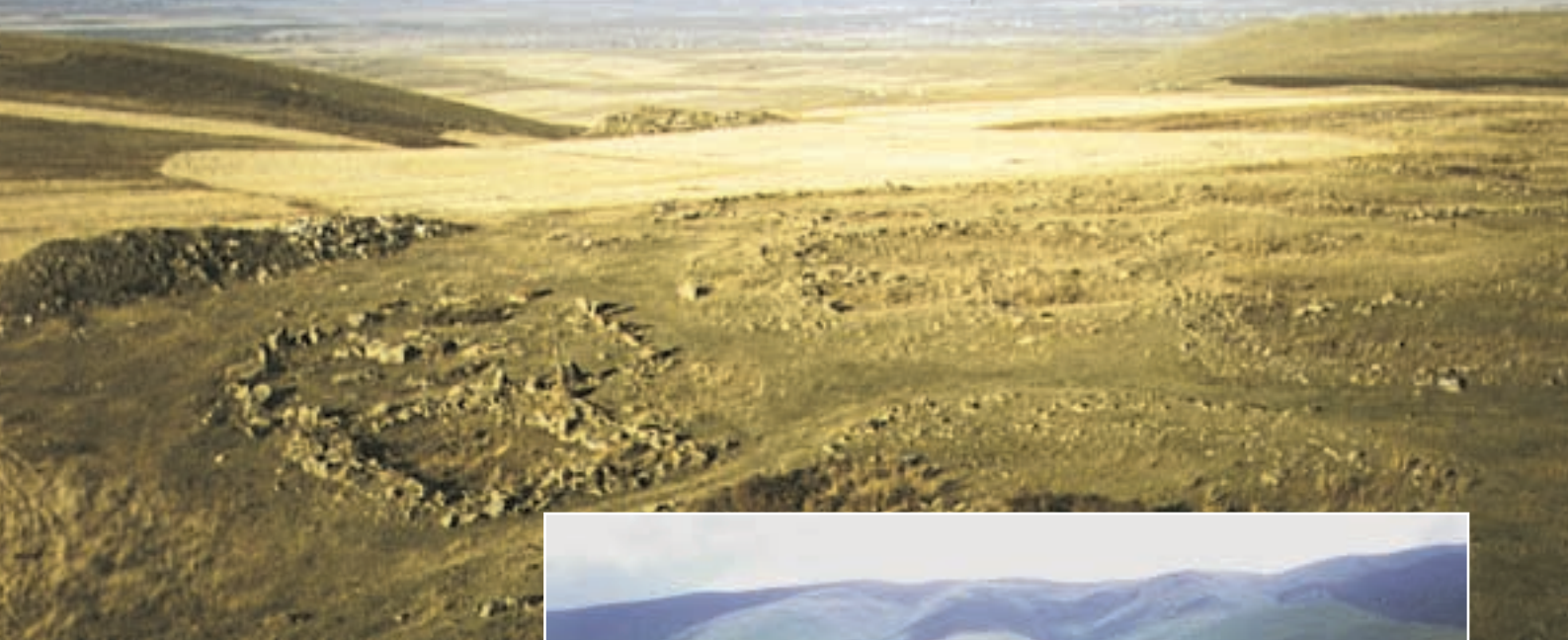
Elizabeth GOULD et al., *Learning Enhances Adult Neurogenesis in the Hippocampal Formation*, in *Nature Neuroscience*, vol. 2, n° 3, pp. 260-265, mars 1999.

Henriette VAN PRAAG et al., *Running Increases Cell Proliferation and Neurogenesis in the Adult Mouse Dentate Gyrus*, in *Nature Neuroscience*, vol. 2, n° 3, pp. 266-270, mars 1999.

Tremblements de terre et archéologie

HERVÉ PHILIP • ARKADI KARAKHANIAN

La sismologie rencontre l'histoire : lors des recherches sur les séismes anciens, les géologues ont découvert la ville de Behoura, en Arménie, et retracé comment Arghishti I^{er}, roi d'Ourartou, l'avait conquise huit siècles avant notre ère.



1. SUR CETTE PHOTOGRAPHIE aérienne on distingue une partie de la cité antique découverte au Sud-Est du lac Sévan, au voisinage de la faille de Pambak-Sévan-Sunik, d'où a été prise la photographie. On voit (à gauche) des murs dessinant des fonds d'habitations et des enceintes de pierres dressées. La longueur d'un côté de la ville est de l'ordre du kilomètre. Les géologues ont creusé des tranchées perpendiculairement au tracé de la faille (F), qui recoupent l'escarpement de faille (a), haut de deux mètres environ, pour en étudier l'histoire et la dater. Le passage de la faille dans la tranchée est souligné par le changement de teinte des déblais entre les calcaires crétacés du substratum (*en clair*) et les sédiments déposés en pied d'escarpement (*en sombre*). La datation des différents niveaux et l'amplitude des déplacements sur les failles permettent d'estimer la périodicité et l'importance des séismes.

