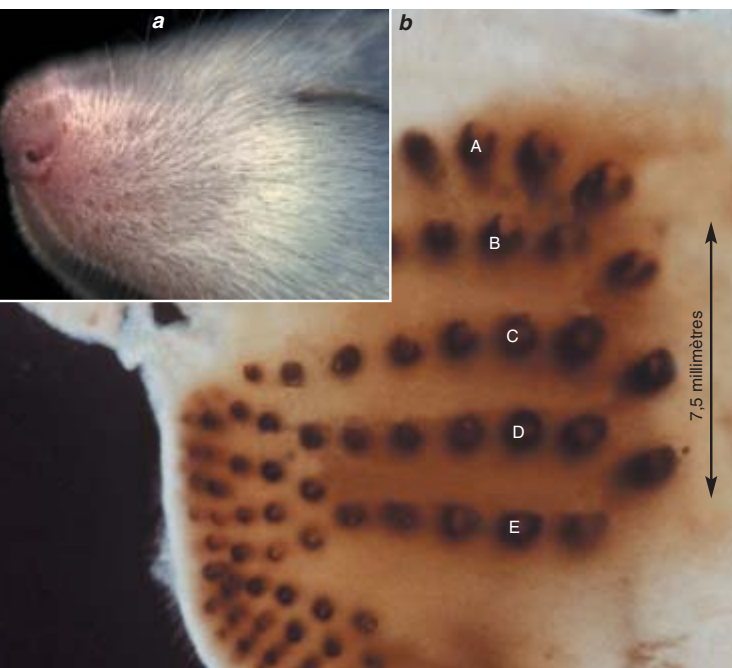
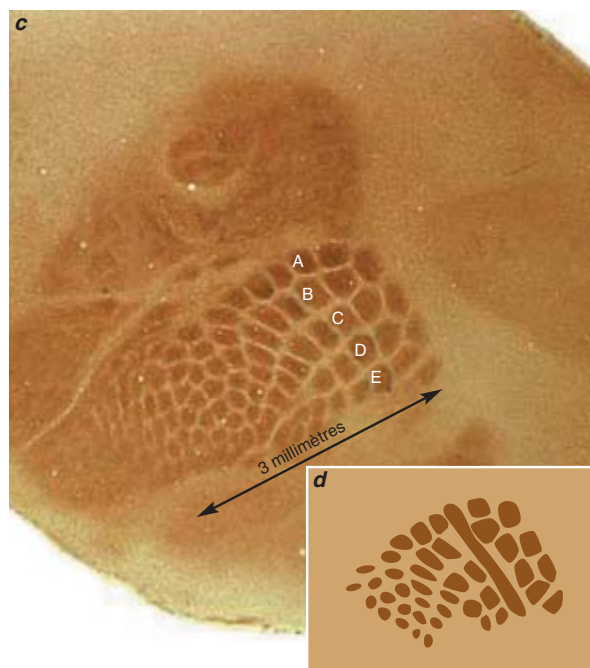




7. LES VIBRISSES D'UNE SOURIS (a) sont représentées dans le cortex sous forme d'une carte neuronale. On a photographié au microscope les ensembles de neurones tactiles du museau connectés à chacune des moustaches (les points en brun, b). Chacun de ces ensembles est connecté à une région spécifique du cortex (c, les rectangles sombres). Cette projection préserve la position relative des neurones, c'est-à-



dire que la carte des neurones du cortex est identique à celle des régions sensorielles du museau. Lorsqu'on coupe une vibrisse durant une période clé du développement, la région du cerveau qui lui est normalement dédiée disparaît au profit des régions voisines. Par exemple, si l'on coupe les vibrisses A, B, C, D et E, les aires cérébrales correspondantes fusionnent (d, dessin).

CNS UMR 7102

périphériques. Comment ces neurones peuvent-ils contenir de la sérotonine puisqu'ils n'en synthétisent pas? On a découvert que lors du développement, les axones du noyau ventro-postéro-médian du thalamus expriment transitoirement à leur surface un des récepteurs de la sérotonine et certaines protéines capables de transporter la sérotonine. Lorsque les axones thalamiques parviennent dans le cortex, ces protéines leur permettent de capturer la sérotonine qui y est libérée par les axones issus des noyaux du raphé.

L'étude du champ de tonneaux chez des souris mutantes dont la concentration cérébrale en sérotonine est trop élevée a indiqué que les barils ne se forment pas normalement. L'excès de sérotonine perturberait la transmission synaptique entre les axones thalamiques du noyau ventro-postéro-médian et les neurones corticaux, inhibant le développement des barils. Quand la sérotonine est en excès (parce que son internalisation est bloquée, sa synthèse augmentée ou sa dégradation inhibée), les récepteurs de la sérotonine portés par les axones thalamiques sont trop stimulés, ce qui inhibe la libération de glutamate, le neurotransmetteur des axones thalamiques. Cela a pour effet de bloquer l'activité des neurones corticaux postsynaptiques. C'est donc l'activité anormale de la connexion thalamo-corticale qui provoque des déficits de développement du champ de tonneaux sans perturber le guidage des axones thalamiques vers le cortex.

Ainsi, on admet aujourd'hui que les phases précoces du développement des projections axonales sont relativement indépendantes de toute activité fonctionnelle, mais que les cartes de projection sont susceptibles d'être remaniées, pendant les périodes critiques sous l'action des stimulus sensoriels. Les principaux acteurs moléculaires du développement des connexions cérébrales ont été identifiés. À court terme,

ces connaissances déboucheront sans doute sur des applications médicales. Alors que, pendant le développement embryonnaire, les axones peuvent pousser sur de très longues distances, ils en sont incapables dans le système nerveux central des mammifères adultes. Ainsi, les lésions accidentelles de la moelle épinière coupent irréversiblement les axones, ce qui provoque des paralysies. On explique cette incapacité à repousser par une extinction dans les neurones adultes du programme génétique de croissance axonale, mais aussi par la présence de nombreuses molécules qui inhibent la croissance axonale. Ces molécules sont aussi exprimées pendant le développement. L'élucidation de leur mode d'action devrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de réparer les connexions neuronales lésées.

Alain CHÉDOTAL travaille au Laboratoire de neurobiologie des processus adaptatifs, UMR CNRS 7102, à l'Université Pierre et Marie Curie.

H. SONG et M. POO, *The cell biology of neuronal navigation*, in *Nat. Cell. Biol.*, vol. 3(3), pp. 81-88, 2001.

C.S. GOODMAN et C.J. SHATZ, *Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity*, in *Cell.*, vol. 72, pp. 77-98, 1993.

M. TESSIER-LAVIGNE et C.S. GOODMAN, *The molecular biology of axon guidance*, in *Science*, n° 274, pp. 1123-33, 1996.

J. C. CROWLEY et L.C. KATZ, *Ocular dominance development revisited*, in *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 12 (1), pp. 104-9, 2002.

R.S. ERZURUMLU et P.C. KIND, *Neural activity : sculptor of «barrels» in the neocortex*, in *Trends Neurosci.*, vol. 24(10), pp. 589-95, 2001.

Du trafic dans les neurones

THIERRY GALLI • FABIENNE PAUMET

Les neurones sont le siège d'une intense circulation. Des vésicules, guidées par des «rails» moléculaires, transportent les molécules essentielles à l'activité cérébrale. Quand les mécanismes de transport, de libération ou de recyclage du contenu des vésicules sont perturbés, des maladies surviennent.

Pendant que vous lisez ces lignes, des millions de cellules nerveuses dans votre cerveau échangent des informations sous forme électrique et chimique. Ces échanges sont la clé de vos actions, de vos perceptions et peut-être de votre conscience. Si vous relisez ce texte à plusieurs reprises, vous constaterez qu'il ne vous est plus inconnu, et que vous en avez formé une représentation mentale.

Comment cette image mentale s'élabore-t-elle ? L'échange d'information a lieu au niveau des synapses, zones de contact entre les neurones : ces cellules échangent les informations grâce à des messagers chimiques, ou neuromédiateurs. Les synapses qui ont été activées par les caractères et par le sens de la phrase deviennent plus actives, si bien que le réseau de neurones activés lors de la première lecture est stabilisé : il est le fondement d'une image mentale qui pourra être réactivée ultérieurement.

Comment les neurones établissent-ils des représentations des objets du monde réel, et comment les manipulent-ils ? Les neurones sont plastiques, c'est-à-dire qu'ils se construisent comme un édifice en perpétuel changement. Tels des chantiers permanents, ils sont le siège d'une intense activité, ils transportent des matériaux de construction et des fragments de matériel génétique et sécrètent des messagers chimiques. Les mécanismes de transport sont particulièrement importants dans les neurones, car leur anatomie adaptée à l'échange d'informations à longue distance leur confère des dimensions sans équivalent dans le monde cellulaire : certains neurones mesurent jusqu'à un mètre de longueur. Ils sont constitués d'un corps cellulaire qui contient le noyau baignant dans le cytoplasme, d'un axone, un immense «câble» qui assure la communication entre neurones et, par conséquent, entre des aires cérébrales parfois éloignées, et de ramifications foisonnantes issues du corps cellulaire, l'arborisation dendritique. Les constituants cellulaires doivent être transportés d'un bout à l'autre de ces cellules.

Le réseau de transport des neurones est constitué de voies de communication (les microtubules), de systèmes de propulsion (les moteurs moléculaires) et de véhicules (les vésicules dont la paroi est constituée d'une bicouche lipidique). Ces dispositifs assurent les échanges entre les différents compartiments d'une même cellule, et l'expédition des constituants produits par ces centres vitaux vers le lieu de leur utilisation. Divers constituants sont trans-

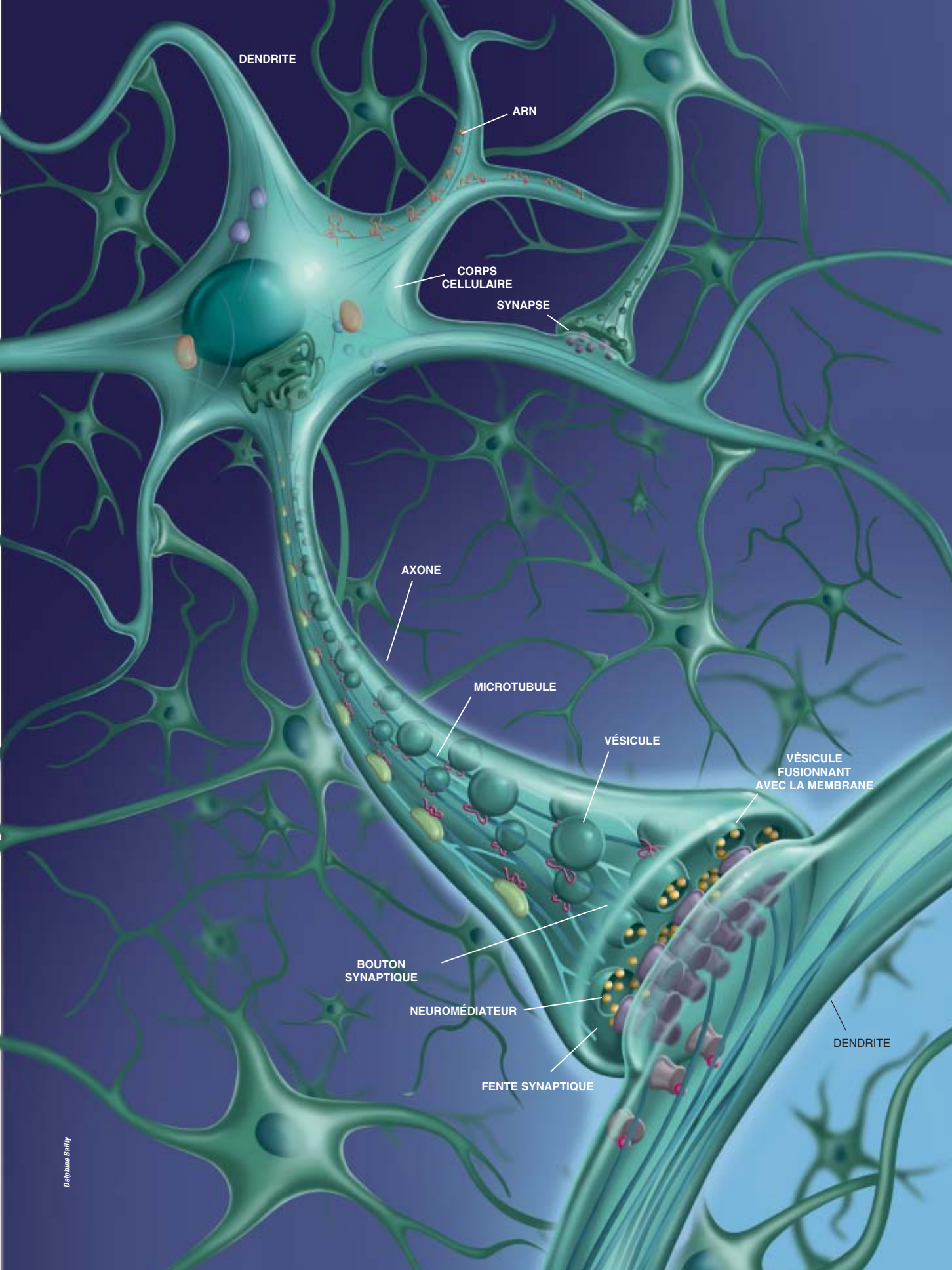
portés par les vésicules : des protéines qui seront insérées dans la membrane lipidique et des composés solubles (protéiques ou non). Ces poches lipidiques, de minuscules «conteneurs», se déplacent le long des microtubules, et forment un vaste réseau qui gouverne trois aspects clé de la vie du neurone : sa différenciation, ses capacités de communication et ses facultés de mémorisation. Nous allons développer ces trois aspects.

Transport et construction des neurones

Lorsqu'un neurone prend forme dans le système nerveux d'un embryon, il n'est qu'une cellule comme les autres, petite et compacte ; toutefois, il acquiert rapidement son architecture allongée et ramifiée, adaptée à sa fonction. Une telle métamorphose s'effectue grâce à un trafic de vésicules qui acheminent les matériaux de construction à la bonne place. Les différents constituants du neurone s'agencent grâce à des protéines motrices, ou moteurs moléculaires, qui glissent sur les «rails» du cytosquelette, pour acheminer leur chargement. La mise en place des différents constituants est une tâche particulièrement difficile dans les neurones, car l'axone atteint, dans le cas de certains neurones moteurs des grands mammifères par exemple, 10 000 fois la taille du corps cellulaire.

La tâche se complique encore au cours de la différenciation des neurones. Quand un neurone se différencie, il commence par se polariser, c'est-à-dire que deux compartiments apparaissent, qui se distinguent par leur morphologie, par leur composition biochimique et par leur fonction. Du corps cellulaire émergeant, d'une part, un très grand prolongement non ramifié (l'axone) et, d'autre part, un foisonnement de petites branches (les dendrites). Axones et dendrites sont des extensions de la membrane du neurone,

1. DANS LE CERVEAU, les neurones échangent de l'information en acheminant des vésicules, transportées le long de microtubules (des «rails») jusqu'aux synapses, les espaces entre les neurones. D'autres vésicules remontent vers le corps cellulaire : elles rapportent les protéines usagées pour les dégrader et transportent parfois des virus ou des toxines. Dans les régions plus reculées (les dendrites), des moteurs moléculaires transportent des fragments de matériel génétique (ARN) qui serviront à fabriquer des protéines adaptées aux besoins. Sur l'illustration, le bouton synaptique mesure environ un dixième de micromètre de largeur.



DENDRITE

ARN

CORPS
CELLULAIRE

SYNAPSE

AXONE

MICROTUBULE

VÉSICULE

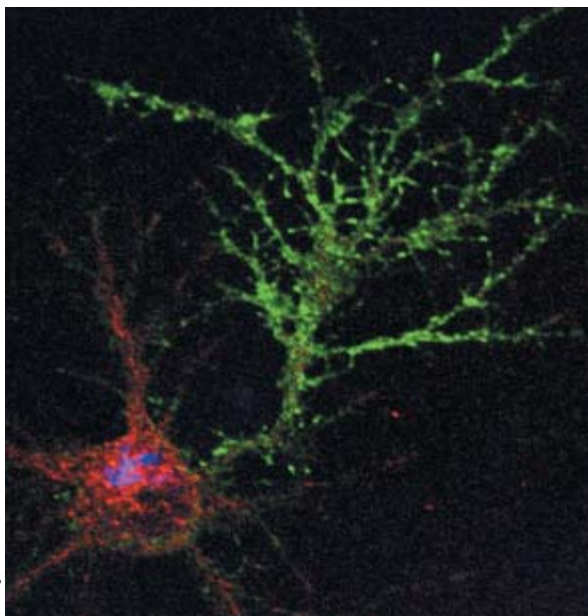
VÉSICULE
FUSIONNANT
AVEC LA MEMBRANE

BOUTON
SYNAPTIQUE

NEUROMÉDiateUR

FENTE SYNAPTIQUE

DENDRITE



2. UN NEURONE contient des vésicules de transport (en vert) acheminant vers l'axone divers constituants nécessaires à la construction des prolongements et à la communication chimique. Des endosomes (en rouge), petits sacs lipidiques, contiennent les produits ingérés par le neurone. L'appareil de Golgi est en bleu.

mais leurs compositions chimiques diffèrent. Cette dissymétrie résulte d'une opération de tri effectuée à la sortie de l'appareil de Golgi : les vésicules contenant des protéines sont dirigées soit vers les dendrites, soit vers l'axone. Les structures membranaires se présentent soit sous forme de vésicules, soit sous forme de tubules ; elles sont transportées le long de l'axone et acheminent vers les terminaisons nerveuses les constituants protéiques et lipidiques qui constitueront la membrane plasmique des extensions et les vésicules. De même, dans les dendrites, des constituants spécifiques sont acheminés sur leur lieu d'utilisation. Nous avons montré que le trafic de certaines vésicules de sécrétion conditionne la croissance des neurones et, par conséquent, leur différenciation. Les vésicules sont acheminées jusqu'à l'extrémité de l'axone, et la membrane lipidique dont elles sont constituées fusionne avec celle du neurone. Ce transport apporte de nouveaux constituants protéiques et augmente la surface membranaire. La fusion des membranes s'effectue grâce à des protéines spécialisées, les protéines SNARE, dont nous développerons le mode d'action.

La machinerie de transport est constituée, schématiquement, du cytosquelette et des moteurs moléculaires. Le cytosquelette comprend trois sortes de fibres : les premières sont les microtubules, longs filaments participant sans doute aux transports à longue distance ; les deuxièmes sont constituées par des filaments d'actine, qui assurent les transports sur des distances plus courtes. Enfin, il existe une troisième classe de fibres, les neurofilaments, plus minces et dont la fonction reste inconnue. Dans les axones, les microtubules sont orientés uniformément, une extrémité dite positive étant dirigée vers l'axone, et une extrémité dite négative étant dirigée vers le corps cellulaire. Le transport peut avoir lieu dans les deux sens : du corps du neurone vers l'extrémité de l'axone (transport antérograde) ou de l'extrémité vers le corps cellulaire (transport rétrograde).

Le transport antérograde comprend un transport rapide – grâce auquel une vésicule peut parcourir une distance de 50 centimètres en une journée –, et un transport lent, de l'ordre du centimètre par jour. Le transport rapide est utilisé pour véhiculer de nombreux constituants de l'axone et de la synapse, l'extrémité où a lieu le transfert des informations vers d'autres neurones. Ainsi, sont transportés les constituants des vésicules de sécrétion et de la membrane synaptique. Au contraire, le transport antérograde lent assure le transport des éléments constitutifs du cytosquelette lui-même (il transporte des rails pour prolonger les voies déjà existantes) et celui des protéines du cytoplasme. Les transports antérogades sont effectués par des molécules motrices, nommées kinésines. Ces moteurs moléculaires fonctionnent en utilisant l'énergie de l'ATP, carburant des cellules, qu'ils hydrolysent, se propulsant vers l'extrémité positive des microtubules. Ces protéines glissent sur les microtubules et entraînent leur chargement sur ces rails grâce à une petite chaîne de liaison (voir la figure 4).

Quant au transport rétrograde, il ramène dans le corps cellulaire les organites devant être dégradés, ainsi que des agents pathogènes, tels les virus ou les toxines, capturés dans la terminaison axonale par endocytose (l'internalisation). Le virus de la poliomyélite utilise cette voie de transport axonale pour infecter le cerveau. Le transport rétrograde a son propre moteur moléculaire, les dynéines. Ces molécules progressent le long des microtubules, mais en direction de l'extrémité négative, la plus proche du corps cellulaire du neurone. Les dynéines comportent deux chaînes lourdes pour l'hydrolyse de l'ATP, et une petite chaîne comportant un site d'ancrage des vésicules. Une fois les éléments convoyés et mis en place dans les terminaisons et les dendrites, la communication entre neurones peut avoir lieu.

Transfert d'information

Le fonctionnement du cerveau repose sur la communication entre neurones. Les neurones sont divisés en compartiments qui reçoivent les informations et en compartiments qui les redistribuent aux neurones voisins. Le rôle de collecte de l'information revient aux dendrites, et le rôle de redistribution à l'axone. Pour redistribuer l'information, l'axone crée des zones de contact, les synapses, avec les dendrites d'autres neurones. Le fonctionnement des synapses détermine toute l'activité d'un réseau des neurones.

Quand un potentiel d'action (un signal électrique) parvient au bout de l'axone d'un neurone A, des canaux moléculaires sensibles à la différence de potentiel s'ouvrent et laissent pénétrer du calcium dans le neurone A. Cet afflux de calcium intracellulaire est la cause, par un mécanisme moléculaire que nous examinerons plus loin, de la fusion des vésicules synaptiques (les vésicules qui contiennent les neuromédiateurs) avec la membrane de la terminaison neuronale : cette fusion réalisée, le neuromédiateur est libéré dans la fente synaptique. Ce dernier traverse la fente synaptique, se fixe sur son récepteur porté par le neurone B, ce qui entraîne son ouverture. Des ions sodium et potassium s'engouffrent par les canaux ouverts, ce qui modifie la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane neuronale ; on dit que la membrane est dépolarisée, ce qui équivaut à l'apparition d'un courant électrique dans le neurone B. Le signal initial poursuit son chemin dans le neurone B, se propage jusqu'à un troisième neurone, et ainsi de suite.

L'observation au microscope d'une synapse révèle l'existence de trois compartiments : le bouton présynaptique (terminaison du neurone A), la fente synaptique et l'appareil de réception postsynaptique (dendrite du neurone B). Les boutons présynaptiques sont caractérisés par de petits renflements, ou varicosités, présents le long de l'axone ou à leur extrémité. Ces varicosités sont remplies de vésicules synaptiques contenant les messagers chimiques, lesquels sont libérés par les vésicules de la terminaison présynaptique et captés par les récepteurs présents sur la membrane postsynaptique. Ainsi, pour que l'information soit transmise efficacement, ces vésicules doivent être en nombre suffisant et recyclées localement dans chaque terminaison.

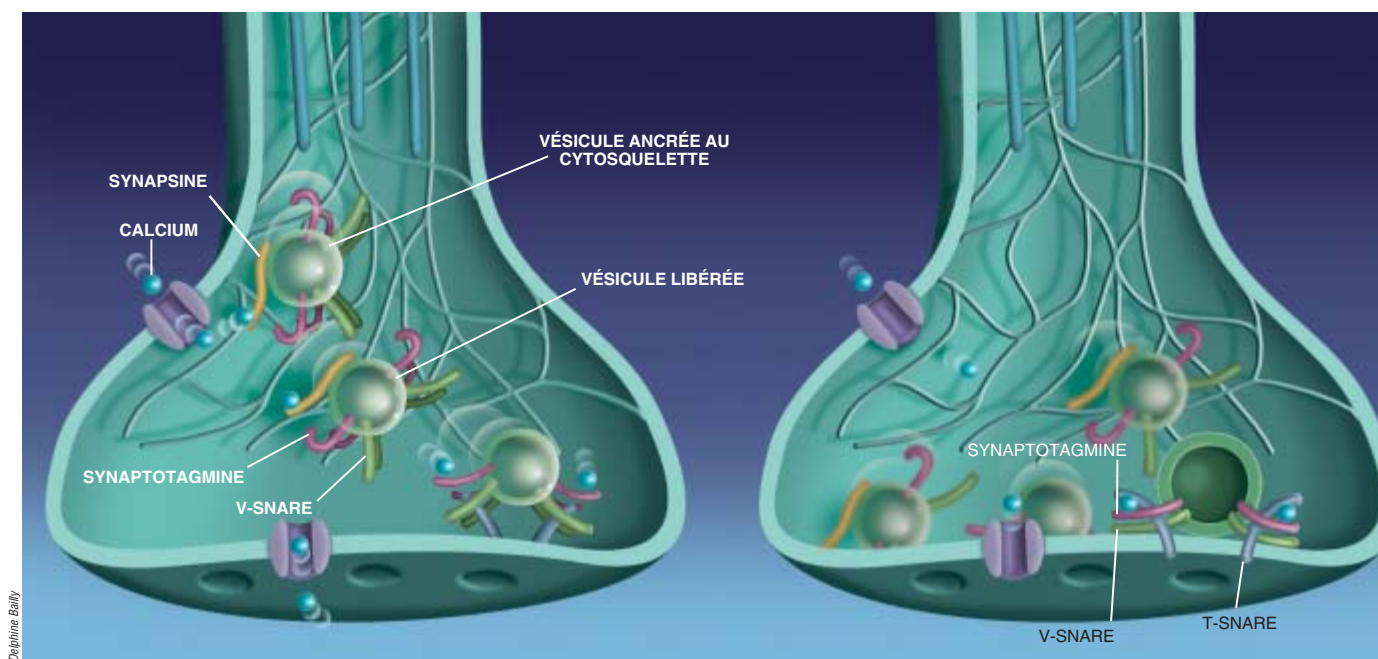
En moyenne, chacun des quelque 100 milliards de neurones du cerveau humain établit environ 10 000 connexions synaptiques avec ses voisins, chacune de ces connexions utilisant un ou plusieurs messagers chimiques. De tels messagers peuvent avoir une action excitatrice, inhibitrice ou simplement modulatrice. La vaste majorité des connexions sont excitatrices et utilisent le glutamate comme neuromédiateur. La neurotransmission inhibitrice, quant à elle, est assurée par la glycine ou par le GABA (acide gamma-aminobutyrique), tandis que la neurotransmission modulatrice est effectuée, notamment, par la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine et les neuropeptides. Ces neuromédiateurs sont stockés dans deux classes de vésicules, des petites vésicules de 40 nanomètres de diamètre environ, nommées vésicules synaptiques, et des vésicules plus grosses, de 80 à 200 nanomètres de diamètre, nommées vésicules à cœur dense ou grains de sécrétion. Les petites vésicules contiennent des neuromédiateurs de faible poids moléculaire, tels le glutamate, l'acétylcholine ou encore le GABA, tandis que les grosses vésicules transportent des messagers

peptidiques (la substance P ou les endorphines, par exemple). Ces deux types de vésicules ne sont pas sécrétées à la même vitesse : bien que les deux catégories de vésicules utilisent la même machinerie de fusion, les petites subissent une exocytose (la libération vers l'extérieur) rapide, les grains de sécrétion une exocytose plus lente.

La fusion des membranes

La rapidité de la transmission des messagers entre neurones résulte de la présence de vésicules synaptiques concentrées dans la zone dite active de la terminaison nerveuse. Ces zones sont caractérisées par la présence de nombreuses vésicules synaptiques, ainsi que d'une matrice protéique dense, riche en actine. Elle revêt la forme d'une grille où les vésicules restent accrochées en attendant de libérer le messager chimique. Cette matrice maintient les vésicules synaptiques de stockage à proximité de la membrane synaptique et les guide vers leur site d'amarrage. Ainsi, chaque neurone dispose d'un stock important de vésicules amarrées, en contact avec la membrane présynaptique, et prêtes à fusionner. Cette concentration des vésicules tout près de la membrane plasmique est l'assurance d'une réaction rapide et modulable à toute stimulation.

Par ailleurs, un deuxième groupe de vésicules est stocké dans le réseau du cytosquelette, plus loin de la zone active. Elles servent de réserve dans le cas où l'activation durerait longtemps. En effet, tant que les neurones sont au repos, l'exocytose des vésicules est modérée, mais dès que les neurones sont activés, les premières vagues de vésicules sont rapidement libérées. Si elles sont épuisées, le deuxième groupe vient en renfort ; il est libéré et prolonge l'activité (voir la figure 3). On pense que les synapsines,



3. FUSION d'une vésicule et d'une membrane synaptique. Un potentiel d'action arrive à l'extrémité d'un axone, ce qui déclenche un afflux de calcium dans le bouton synaptique. La synapsine relâche des vésicules ancrées au cytosquelette qui s'approchent de la membrane : c'est l'étape d'amarrage. Ensuite, les protéines de la membrane de

la vésicule (v-SNARE) se placent face à leurs partenaires t-SNARE de la membrane plasmique. Les molécules v-SNARE et t-SNARE forment un complexe. La synaptotagmine, excitée par le calcium, accélère le rapprochement de la vésicule et de la membrane plasmique. Les couches lipidiques fusionnent.

protéines qui retiennent les vésicules ancrées sur le cytosquelette d'actine sont modifiées chimiquement (phosphorylées) par une protéine elle-même rendue active par l'entrée de calcium dans le bouton présynaptique. Ces molécules de synapsine relâchent alors les vésicules qui se dirigent vers la membrane. Pendant ce temps, les vésicules qui ont libéré leur contenu de neuromédiateurs se rechargent et le cycle de fusion-libération peut se poursuivre.

Pour sécréter leur contenu dans l'espace intersynaptique, les vésicules s'associent à la membrane plasmique, de façon suffisamment étroite et stable pour que les deux membranes fusionnent. Trois étapes préparent la fusion. Lors de la première étape – l'étape d'amarrage –, les vésicules se fixent à la membrane du neurone. Cette fixation est réalisée par des protéines de la membrane des vésicules, qui «attrapent» d'autres protéines de la membrane plasmique du neurone. Là, des protéines membranaires de la vésicule interagissent avec d'autres protéines de la membrane du neurone, réalisant l'arrimage des vésicules synaptiques à la membrane plasmique. En outre, les vésicules synaptiques doivent s'amarrer précisément sur la membrane du bouton synaptique. Suite à leur arrimage, les vésicules subissent des réarrangements qui les préparent à la fusion. Un certain nombre de réactions chimiques indispensables à la fusion se déroulent à ce moment-là. Elles consistent notamment en des modifications chimiques de certains lipides, par exemple des phosphorylations, mais se traduisent par la formation d'édifices moléculaires formés, pour l'essentiel,

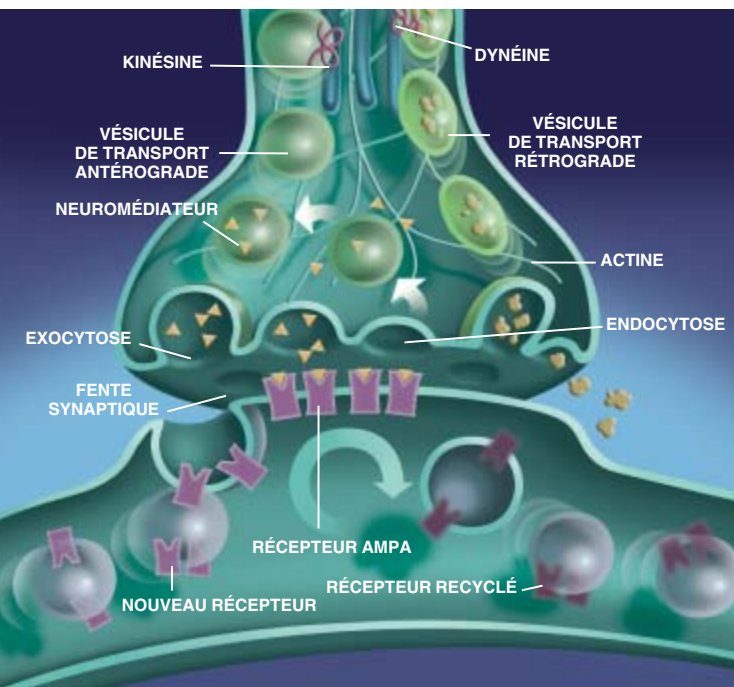
de protéines du cytoplasme. Une des fonctions de ces édifices moléculaires pourrait être d'amarrer les vésicules au bon endroit de la terminaison du bouton synaptique. Ainsi, si cet édifice est perturbé, la fusion n'a pas lieu. Une fois que tout ceci est prêt, la vésicule synaptique et la membrane plasmique fusionnent.

Lors de l'étape de fusion, une importante barrière énergétique doit être franchie : les structures lipidiques des bicouches membranaires, autant celle de la vésicule que celle de la membrane plasmique du neurone, sont des structures thermodynamiquement stables. La cellule eucaryote a adopté une machinerie de fusion membranaire qui repose sur des protéines SNARE (pour *Soluble NSF Attachment Protein Receptor*) et sur des protéines qui régulent leur action. Une partie des SNARE est portée par les vésicules : ce sont les v-SNARE, tandis que l'autre partie est ancrée dans la membrane du neurone et est nommée t-SNARE (pour *target-SNARE*). Les t-SNARE sont constituées d'une chaîne lourde (aussi nommée syntaxine) et de deux chaînes légères. Schématiquement, on peut dire que les v-SNARE s'arriment sur les t-SNARE comme une amarre sur un quai, et rapprochent la vésicule de la membrane plasmique, comme lorsqu'on tire sur une amarre.

Le complexe v-SNARE/t-SNARE rapproche les membranes pour qu'elles puissent fusionner. Quand on observe la structure du complexe v-SNARE/t-SNARE cristallisé, on constate que l'association des deux SNARE donne naissance à une structure en tresse, très stable thermodynamiquement. Ainsi, la barrière énergétique importante à franchir pour rapprocher les membranes est en partie compensée par le gain d'énergie lié à la formation de cette tresse. De surcroît, on constate que les deux SNARE sont disposées de façon colinéaire, de telle sorte qu'un enroulement d'une protéine sur l'autre rapproche mécaniquement la vésicule de la membrane (voir la figure 5).

Nous avons mis en évidence le rôle des protéines SNARE au cœur de la machinerie de fusion, grâce à un test *in vitro*. Dans ces expériences, la membrane d'une vésicule contient deux types de molécules fluorescentes. Lorsque ces deux molécules sont physiquement très proches (moins de cinq nanomètres de distance), l'excitation de la première molécule libère une énergie aussitôt transférée à la seconde molécule. La première molécule n'émet donc pas cette énergie sous forme de lumière. Au cours de la fusion, les deux molécules sont dispersées dans les membranes et s'éloignent l'une de l'autre. Dans ce cas-là, quand la première molécule est excitée, elle émet de la lumière puisque son énergie n'est plus transférée à la seconde molécule. Ainsi, l'augmentation de lumière fluorescente indique que la fusion a eu lieu. La présence de v-SNARE et de t-SNARE est nécessaire et suffisante pour provoquer la fusion. En effet, des liposomes sans protéines SNARE placés dans un tube à essais ne fusionnent pas. À l'inverse, les mêmes liposomes dans lesquels sont insérés des protéines SNARE, fusionnent.

In vivo, ce mécanisme est déclenché par l'activité électrique des neurones. La régulation serait assurée par des protéines qui, soit retarderaient la formation du complexe SNARE, soit au contraire l'accéléraient. La synaptotagmine, ancrée dans la membrane de la vésicule, changerait de conformation au moment où elle capte des ions calcium, accélérant l'enroulement des protéines SNARE en tresse et le rapprochement de la vésicule avec la membrane plasmique. Les membranes fusionnent, créant un pore qui laisse



4. LA SYNAPSE fonctionne grâce à deux modes de transport. Des vésicules sont acheminées dans un transport antérograde vers la synapse par des moteurs moléculaires, les kinésines. Ces vésicules se chargent en neuromédiateurs qu'elles relâchent en fusionnant avec la membrane du neurone, avant d'être recyclées par endocytose. Le neuromédiateur se fixe sur les récepteurs postsynaptiques, entraînant leur ouverture et l'apparition d'un nouveau signal électrique. Du côté postsynaptique, les récepteurs sont également soumis à un trafic. Des vésicules apportent les récepteurs nouvellement synthétisés, tandis que d'autres emportent ceux qui ont servi pour les recycler.

se déverser le neuromédiateur. Les vésicules synaptiques sont recyclées localement dans chaque terminaison. Après leur fusion, elles sont reformées par endocytose. Les nouvelles vésicules se rechargent en neuromédiateurs. Le cycle recommence. Des vésicules assurent aussi le recyclage des récepteurs de ces neurotransmetteurs.

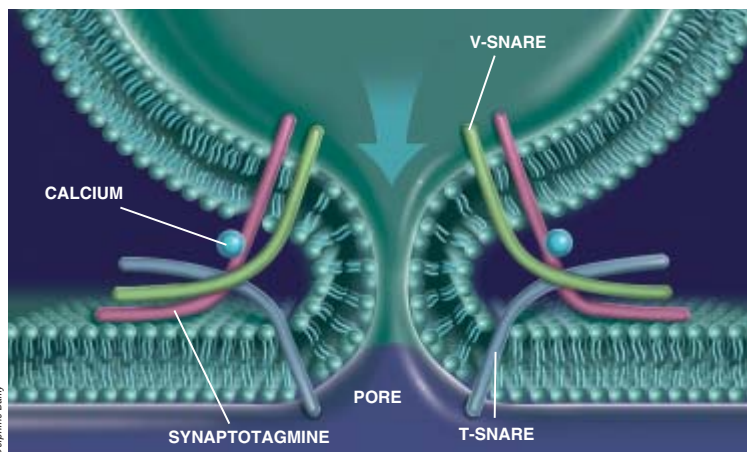
Trafic et mémoire

Une fois le messager chimique libéré dans la fente synaptique, il doit se fixer sur le neurone postsynaptique, et doit donner naissance à un nouveau signal électrique. Ce rôle incombe aux récepteurs postsynaptiques, eux aussi transportés dans des vésicules. Un tel transport serait à la base des capacités de mémorisation : quand on mémorise un événement, des groupes de neurones sont activés, et cette activation laisse des traces. Plus tard, les mêmes neurones auront plus de chances d'être activés, car ils ont noué des «liens privilégiés». Comment de tels liens s'établissent-ils ?

En 1894, Ramón y Cajal fut le premier à proposer que la mémoire est traduite en changements anatomiques au niveau des connexions synaptiques, où elle est stockée. Dans les décennies qui ont suivi, très peu de preuves ont été apportées pour étayer cette théorie. Au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, le développement des techniques de biologie cellulaire et d'électrophysiologie (enregistrement de l'activité électrique des neurones) a apporté des éléments nouveaux. Aujourd'hui, on suppose, par exemple, que, selon le nombre des récepteurs portés par le neurone postsynaptique, la transmission des informations entre les deux neurones est facilitée ou, au contraire, peu efficace.

Les récepteurs postsynaptiques, c'est-à-dire situés dans les membranes des neurones qui reçoivent l'information sous forme de neurotransmetteurs, sont continuellement recyclés. Des vésicules les extraient de la membrane au bout d'un certain temps de vie, les stockent, les renvoient vers la membrane plasmique, ou bien les dégradent et les remplacent par de nouveaux. Dès lors, si la vitesse du cycle d'endocytose et d'exocytose – déterminée par le trafic des vésicules – est diminuée, les récepteurs s'accumulent. Quand les récepteurs sont plus nombreux, ils donnent naissance à un signal plus intense pour la même quantité de neuromédiateurs : la transmission de l'information est plus efficace. Ce mécanisme participerait à la création de réseaux d'activation préférentielle, ce qui est une façon de stocker de l'information.

Par exemple, la transmission de l'information par le neuromédiateur glutamate utilise notamment des récepteurs dits AMPA. Quand un récepteur AMPA est activé, il entraîne l'ouverture d'un autre canal dit NMDA, lequel laisse entrer du calcium dans le neurone postsynaptique. Cette entrée de calcium déclenche une cascade de réactions qui sont importantes dans l'apprentissage et la mémoire. Certaines vésicules alimentent la synapse en récepteurs AMPA. D'autres évacuent les récepteurs AMPA usagés ou les recyclent. Si l'équilibre de ces deux flux est modifié, la quantité totale de récepteurs AMPA présents dans la membrane postsynaptique change, et la sensibilité de la synapse aussi. Il en résulte des zones (dans ce cas, les épines dendritiques) dépourvues de récepteurs AMPA, et, par conséquent, insensibles au glutamate. Le même type de mécanisme pourrait réguler la quantité de récepteurs NMDA de la membrane plasmique. Ainsi, des synapses, riches en récepteurs, «entendent» parfaitement même de faibles signaux, alors que



5. UN PORE DE FUSION se forme lorsque la synaptotagmine se lie au complexe v-SNARE/t-SNARE. Des ions calcium se fixent sur la synaptotagmine, provoquant un changement de conformation qui rapproche le v-SNARE et le t-SNARE. La fusion de la membrane de la vésicule avec la membrane synaptique entraîne la formation d'un pore par lequel s'écoule le contenu en neurotransmetteurs de la vésicule.

d'autres sont moins sensibles. Les souvenirs pourraient être gravés à travers ce type de mécanisme.

Outre le trafic de récepteurs, plusieurs mécanismes ont été imaginés pour rendre compte des modifications synaptiques accompagnant l'apprentissage. Notamment on pense que dans la mémoire à court terme, par exemple (de l'ordre de la minute), la libération de neuromédiateurs est temporairement facilitée entre les neurones activés par le stimulus à mémoriser. Des modifications chimiques de diverses protéines synaptiques (leur phosphorylation, par exemple) faciliteraient aussi le transfert de l'information. Néanmoins, ces mécanismes ne subsistent guère au-delà de quelques minutes, et ne changent pas notablement la forme des synapses.

La synthèse protéique *in situ*

La mémoire à long terme repose sans doute sur des mécanismes différents. Contrairement à la mémoire à court terme, elle persiste plusieurs heures, parfois toute une vie. On pense qu'elle met en jeu des modifications de l'expression de certains gènes et de la structure des synapses. Certaines synapses seraient affaiblies, d'autres stabilisées ou renforcées, d'autres encore créées. Par exemple, l'apparition de nouvelles épines dendritiques renforcerait la communication entre deux neurones. Pour les mécanismes de mémoire à très long terme, il faut certainement envisager des modifications de l'expression génique. De tels changements sont nécessaires dès lors que la forme d'une synapse doit être modifiée et que de nouvelles molécules doivent y être apportées. Certaines de ces molécules sont synthétisées dans le noyau, puis acheminées dans les dendrites. Certaines sont synthétisées directement sur le lieu de leur utilisation, ce qui impose que le matériel génétique nécessaire à leur fabrication ait été apporté préalablement dans les dendrites. Ainsi, on observe parfois des ARN messagers dans les dendrites, accompagnés de leur cortège de ribosomes servant à la production des protéines.

Les protéines synthétisées dans les dendrites constituent des repères qui marquent le lieu où une activation électrique



Dans la vallée du Rhin, des chercheurs, des ingénieurs et techniciens, des enseignants et des cliniciens de Bâle, Fribourg en Brisgau et Strasbourg, ainsi que des chercheurs de l'industrie et d'instituts privés partagent leur passion pour le cerveau.

Ces chercheurs ont créé **NEUREX**, un pôle européen d'excellence en Neurosciences, afin d'encourager les partenariats entre équipes scientifiques des trois pays, quelque soit leur appartenance institutionnelle.

Au sein de ce réseau, le programme **ELTEM** propose aux doctorants, aux post-doctorants, aux élèves ingénieurs et techniciens différentes actions de formation afin qu'ils soient des acteurs compétitifs de la recherche en Neurosciences de demain.

NEUREX favorise l'émergence et l'accueil d'entreprises actives dans tous les domaines des Neurosciences et organise régulièrement des événements pour communiquer sa connaissance du cerveau auprès du grand public.

NEUREX est cofinancé par la Communauté européenne (Fonds européens de développement régional).

Contact :

Antoine Depaulis :
depaulis@neurex.org
www.neurex.org



Les toxines clostridiales

Les toxines clostridiales sont synthétisées par des bactéries anaérobies, *Clostridium tetani* et *Clostridium botulinum*, et provoquent des paralysies. Toutes deux bloquent la fusion des vésicules avec les membranes neuronales. Le tétanos entraîne une contraction totale des fibres musculaires, qui bloque la respiration. Au contraire, le botulisme inhibe les contractions, les muscles sont totalement relâchés, les muscles respiratoires ne fonctionnent plus, ce qui aboutit également à une asphyxie. Les toxines clostridiales sont composées de deux domaines protéiques : une chaîne légère qui exerce l'action toxique et une chaîne lourde qui sert aux toxines à pénétrer dans les neurones. Une fois absorbées, elles perturbent la libération de certains neuromédiateurs.

Les toxines botuliniques découpent les protéines v-SNARE ou t-SNARE, empêchant le mécanisme de fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane neuronale. Le neuromédiateur exciteur n'est plus sécrété

par les neurones moteurs, les muscles ne se contractent plus et la respiration cesse.

La toxine tétanique agit selon un mécanisme plus complexe. Elle est captée par un récepteur présent sur les vésicules présynaptiques. Elle suit ces dernières jusqu'au corps cellulaire du neurone. Là, elle est redirigée par le trafic cellulaire vers d'autres cellules ; les neurones inhibiteurs de la contraction musculaire possèdent un récepteur qui capte la toxine et l'absorbent. La toxine coupe la v-SNARE des neurones inhibiteurs, empêchant la libération de la glycine, ce qui a pour conséquence que les neurones à acétylcholine fonctionnent sans frein et excitent sans cesse les muscles. La personne meurt d'asphyxie, car ses muscles inspireurs sont bloqués.

Toutefois, on a détourné les propriétés néfastes des toxines clostridiales. On les utilise dans le traitement des troubles du tonus musculaire, des spasmes de la face ou des contractions persistantes des paupières. La toxicité est souvent une question de dose.

intense a eu lieu. Lorsque la traduction locale des ARN dans les dendrites ne s'effectue pas normalement, on observe l'apparition de pathologies. Dans le syndrome du retard mental lié au chromosome X fragile, les ARN habituellement transportés dans les dendrites sont mal déchiffrés par la machinerie de synthèse protéique : une protéine nommée FMRP (pour *Fragile X Mental Retardation Protein*) est mutée à la suite d'une anomalie chromosomique, ce qui empêche les ribosomes de s'associer correctement selon des chaînes nommées polysomes, qui réalisent habituellement la synthèse des protéines des dendrites. La formation des dendrites se trouve perturbée, et des retards mentaux apparaissent.

Les anomalies du trafic

Des études de plus en plus nombreuses suggèrent que les problèmes de trafic pourraient jouer un rôle dans l'apparition de pathologies du système nerveux. La plus connue de ces pathologies est sans doute la maladie d'Alzheimer, qui entraîne de graves troubles de la mémoire. Plusieurs protéines jouant un rôle dans cette maladie sont liées au transport. Le cerveau des patients atteints de cette maladie contient des dépôts et des plaques séniles où est concentré le peptide bêta-amyloïde. La protéine précurseur du peptide bêta-amyloïde (APP) interagit avec une kiné-

sine responsable de son transport. La maturation et le trafic de la protéine APP sont altérés chez les malades atteints d'Alzheimer. De plus, dans cette maladie, la protéine Tau subit des modifications chimiques qui perturbent sa fonction. Or, normalement, cette protéine stabilise les microtubules. Au cours de la maladie, Tau n'interagit plus avec les microtubules. Ceux-ci n'étant plus stabilisés, ils pourraient entraîner la dégénérescence des neurones. De plus, on a récemment découvert que la protéine Tau inhibe le transport d'APP vers l'axone et les dendrites, causant son accumulation dans le corps cellulaire. Au cours de la maladie d'Alzheimer, des enchevêtrements de neurofilaments se forment et contribuent à la dégénérescence des neurones.

La maladie de Huntington pourrait également résulter, du moins partiellement, d'anomalies du trafic neuronal. Dans cette pathologie, les neurones moteurs dégénèrent, la personne atteinte ne peut plus contrôler ses mouvements, et meurt généralement 10 à 15 ans après le début de la maladie. La principale caractéristique de la maladie est l'apparition d'agrégats protéiques formant des plaques et conduisant à la dégénérescence des neurones. La formation de ces plaques est la conséquence d'un excès de glutamines sur la protéine Huntingtine. Récemment, on a démontré qu'une autre protéine interagit avec Huntingtine : la protéine HAP-1. Cette

protéine a une affinité supérieure pour la protéine Huntingtine anormale que pour la protéine normale. HAP-1 est associée à la membrane de nombreux organites, dont des vésicules engagées dans l'endocytose, qu'elle régule partiellement. Dès lors, HAP-1, liée de façon anormale à la protéine Huntingtine pathogène, ne peut remplir correctement son rôle de régulation de l'endocytose. Le trafic par endocytose et la dégradation des protéines, telle la Huntingtine, seraient perturbés. L'accumulation de protéines non dégradées pourrait être une cause de la neurodégénération. Cette hypothèse semble confortée par le fait que l'on a observé, dans des biopsies de patients atteints de la maladie de Huntington, des vésicules d'endocytose anormales.

Le trafic dans les neurones est, avec l'activité électrique et l'échange de neuromédiateurs, un phénomène dynamique grâce auquel le cerveau se construit. Cette construction va de sa différenciation lors des premières étapes de la vie, à l'acquisition des caractères propres à la personnalité de chacun, puisque c'est le renforcement de certaines connexions synaptiques qui détermine le contenu conscient des expériences subjectives. Nous pensons que l'analyse moléculaire des mécanismes sous-tendant la plasticité neuronale permettra de mieux comprendre comment chaque cerveau crée ses catégories mentales propres, et comment s'y élaborent mémoire et conscience.

Thierry GALLI dirige l'équipe Trafic membranaire et Plasticité neuronale (INSERM U536), à Paris. Fabienne PAUMET effectue ses recherches au Centre de recherches sur le cancer Memorial Sloan-Kettering, à New York.

S. MARTINEZ et al., *Role of Tetanus neurotoxin Insensitive-Vesicle Associated Membrane Protein (TI-VAMP) in Vesicular Transport Mediating Neurite Outgrowth*, in *J. Cell Biol.* vol. 149, pp. 889-899, 2000.

H. CRAIG et al., *Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory?* in *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 1, pp. 11-20, 2000.

T. SÜDHOF et C. STEVENS, *Synapses*, The John Hopkins University Press, 2001.

Li YANKUN et al., *Huntingtin-associated Protein 1 interacts with hepatocyte growth factor-regulated Tyrosine Kinase Substrate and functions in endosomal trafficking*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, pp. 28212-28221, 2002.



Nouveautés

Bulles de Sciences traite de questions scientifiques actuelles.

Cette collection originale ouvre le monde des sciences aux jeunes et aux adultes curieux. Ces livres à la fois ambitieux, divertissants et accessibles à un large public constituent la base d'une culture scientifique vivante.



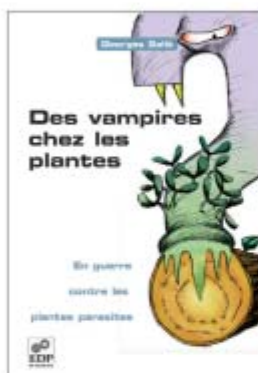
- Préface de Claude Allègre
- 2-86883-610-0
- 192 pages
- 17 €

Combien pèse un nuage ?

Où pourquoi les nuages ne tombent pas

Jean-Pierre Chalon

Les réponses à quelques interrogations de bon sens nous familiarisent avec les bases de la météorologie. Comprendre les nuages, c'est comprendre le temps qu'il fait, mais aussi le climat et le cycle de l'eau.



- Préface d'Aline Raynal-Roques
- 2-86883-574-0
- 240 pages
- 17 €

Des vampires chez les plantes

En guerre contre les plantes parasites

Georges Sallé

Du gui porte-bonheur aux fléaux des cultures, de la Charente-Maritime au Burkina Faso, deux stagiaires découvrent les plantes parasites, leur biologie, leur physiologie, leur écologie et les dégâts qu'elles provoquent.

Synchronisation neuronale et représentations mentales

WOLF SINGER

Dans le cerveau, des ensembles de neurones synchronisent leur activité. Les décharges simultanées de ces assemblées de neurones sont associées à la perception consciente du monde environnant.

Comment le monde mental naît-il du monde matériel? Le cerveau possède quelque 100 milliards de neurones, chacun relié à ses voisins par environ 10 000 connexions. Mathématiquement, la possibilité d'agencement de 10 000 neurones parmi 100 milliards en utilisant 10^{15} connexions est au-delà de tout ce que les machines ou les hommes peuvent concevoir. Ainsi, on peut imaginer que ces agencements de sous-groupes de neurones, ou d'assemblées de neurones, comme nous les nommerons, pourraient coder qui un objet, qui une des situations auxquelles nous sommes confrontés chaque jour. Malheureusement, cette hypothèse ne nous permet pas encore de répondre à la question posée.

Il reste à comprendre comment sont créées ces «assemblées de neurones», de quelle façon elles sont maintenues et comment elles influent les unes sur les autres. Durant ces dernières années, nous avons étudié nombre de processus perceptifs chez des animaux, tout en enregistrant l'activité électrique de leurs neurones. Un point commun semble se dégager de la perception des stimulus visuels, au niveau des assemblées de neurones : les neurones engagés dans la perception d'un objet synchronisent leur activité. Nous allons aborder cette notion de synchronisation des décharges électriques, en insistant sur le fait que la synchronisation des neurones d'une même assemblée et, par conséquent, d'une même image mentale, joue le rôle d'un «code de reconnaissance». Puis nous examinerons à quel point la synchronisation est un code efficace, à la fois pour identifier les neurones appartenant à une même assemblée, pour créer les assemblées et pour leur permettre d'interagir. Enfin, nous verrons que, chez l'homme, cette synchronisation entre territoires distants du cerveau a lieu lorsque l'on se remémore un objet. Tout d'abord, qu'est-ce qu'un objet?

Qu'est-ce qu'un objet ?

La définition d'un objet est centrale pour qui veut aborder la question de la conscience. Toute conscience est conscience de quelque chose, et il suffit pour s'en convaincre d'essayer de ne penser à rien : aussitôt, d'innombrables images mentales surgissent. Comment l'esprit conçoit-il ces objets? Imaginez-vous dans un salon, au milieu d'un riche environnement constitué d'étagères, de livres, de tables et de

verres remplis de boisson, vous êtes en compagnie de plusieurs personnes qui devisent en buvant du champagne. Sans que vous y prêtiez attention, le système visuel segmente la scène en éléments distincts. Un tel découpage est établi d'après certaines caractéristiques des objets : leur continuité (l'objet «être humain» est défini par regroupement des sous-éléments bras, jambes, tronc et tête), la proximité (un groupe de personnes), la similarité (les verres contiennent du champagne) et la colinéarité (des livres sont placés côte à côte sur l'étagère). Certaines caractéristiques sont moins évidentes : un jeune enfant a tendance à considérer comme une seule entité plusieurs personnes se déplaçant dans la même direction.

Afin d'analyser comment le cerveau crée un même objet par regroupement de plusieurs éléments, nous avons étudié l'activité cérébrale de chats observant des objets lumineux en mouvement. Dans notre expérience, les deux objets sont deux réseaux de lignes parallèles. Les barres du premier réseau sont perpendiculaires à celles du second, et le premier réseau se déplace vers le haut et vers la gauche, tandis que le second se déplace vers le haut et vers la droite. Nous avons enregistré l'activité électrique de neurones du cortex visuel du chat en y implantant des électrodes. Dans cette partie du cerveau, certains neurones sont sensibles au mouvement d'objets vers le haut et vers la gauche, et d'autres sont sensibles au mouvement vers le haut et vers la droite. Au début, le chat voit deux réseaux glissant l'un sur l'autre, mais quand on augmente la luminosité des intersections des lignes, il change de type de perception visuelle : il voit une seule grille à carreaux se déplacer verticalement vers le haut (voir la figure 2).

Ces deux types de perception visuelle correspondent à deux types d'activité neuronale. Quand le chat perçoit les réseaux de façon séparée, glissant l'un sur l'autre, ses neurones sensibles au mouvement vers le haut et vers la gauche sont activés par le premier réseau, tandis que ses

1. DEUX POPULATIONS DE NEURONES synchronisent leur activité. La première population (en vert) est le siège de nombreuses décharges électriques visualisées au niveau des synapses par les taches jaunes. Le second réseau (en bleu) commence à décharger (les taches orange, encore peu nombreuses), et va se synchroniser avec le premier. Dans le cerveau, les populations de neurones synchrones pourraient participer à l'élaboration des images mentales.