

propriétés fonctionnelles des neurones à un stade précoce de leur maturation. Ce type d'études est d'autant plus nécessaire que bon nombre de pathologies prennent naissance à une phase précoce du développement. Des enregistrements, *in utero* ou juste après la naissance, de neurones de cerveau de rongeurs ou de primates ont permis de découvrir plusieurs propriétés fondamentales qui semblent avoir été conservées au cours de l'évolution.

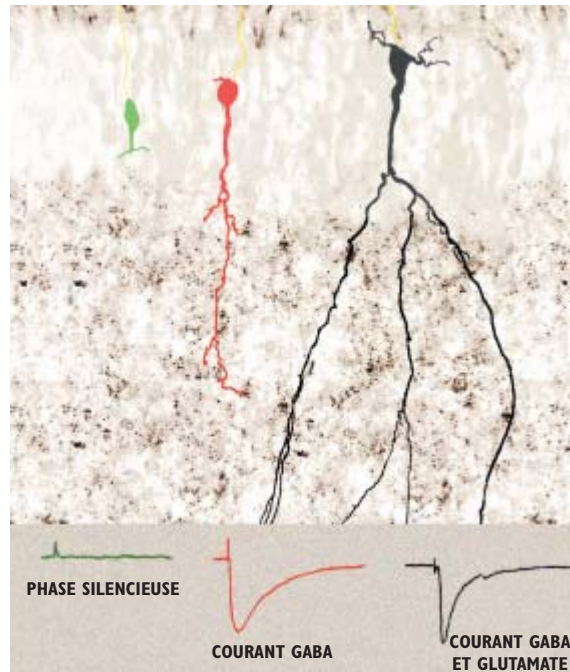
Dans le cerveau d'embryons de macaques, jusqu'au 85^e jour de la gestation (ce qui correspond à la moitié de la gestation pour cette espèce de singe), les neurones n'ont pas de synapses fonctionnelles, c'est-à-dire qu'ils ne communiquent pas. Progressivement, quelques synapses s'allument et l'on enregistre ce que l'on nomme des potentiels géants : c'est une activité électrique primitive, détectée dans les neurones immatures de toutes les espèces étudiées. Au cours de la seconde moitié de la gestation, les neurones établissent de plus en plus de connexions, de sorte que le nombre de synapses et l'arborisation dendritique augmentent.

Quand le réseau est mature, les potentiels géants disparaissent pour laisser place à des décharges beaucoup plus variées qui reflètent l'acquisition des fonctions supérieures. Chez les singes, le passage du silence électrique à la phase active se produit quelques semaines avant la naissance ; chez le rat, cette transition a lieu après la naissance. Ces oscillations sont précisément le vecteur principal de la modulation de la construction du cerveau par l'activité électrique. Le passage à une plus grande palette de signaux correspond à l'établissement d'un réseau neuronal capable, pour la première fois, d'analyse et d'intégration.

Le GABA, un neuromédiateur agent double

Une deuxième règle générale découverte par cette équipe est que les synapses GABAergiques deviennent matures bien avant les synapses glutamatergiques. De fait, pendant un moment, les seules synapses fonctionnelles sont de type GABA. La troisième règle générale — qui permet de mieux situer la seconde — est que, pendant le développement, le GABA exerce une double action — à la fois excitatrice et inhibitrice (pas seulement inhibitrice comme chez l'adulte). L'excitation permet la croissance des neurones, et l'inhibition parallèle empêche tout risque d'hyperactivation. Le passage à l'action inhibitrice se passe quand les connexions glutamatergiques se sont développées et qu'une inhibition plus efficace devient nécessaire.

Ainsi, le cerveau immature n'est pas un cerveau adulte en miniature. Il suit ses propres lois et présente des mécanismes spécifiques qui n'interviennent quasiment que durant cette phase : notamment la division des neurones, la différenciation et la migration, la formation des synapses et l'élimination de certaines d'entre elles, la destruction de nombreuses cellules par apoptose et, enfin, la formation des grandes structures cérébrales. Pour la mise



À mesure que les neurones croissent, des courants différents apparaissent. Ici ont été photographiés des neurones à différentes phases de leur développement : un neurone silencieux (le plus petit, à gauche), un neurone GABAergique (au milieu), qui présente un courant GABA caractéristique et un grand neurone (à droite), qui présente à la fois un courant GABA et un courant glutamate.

en place de ces réseaux complexes, on assiste à un ballet moléculaire et cellulaire, où interviennent des récepteurs, des messagers, des canaux ioniques, des facteurs de croissance, et l'activité électrique qui en résulte. Certaines de ces séquences et la présence d'activités primitives synchrones sont préservées chez différentes espèces animales. Ainsi, de cette façon, la nature a résolu un dilemme shakespearien. Elle était confrontée à deux choix possibles : laisser l'excitation dominer en premier avec le risque d'engendrer des crises d'épilepsie, ou commencer par l'inhibition sous peine de ralentir les processus de croissance et de maturation. La solution retenue est très élégante, puisque les synapses GABA formées très tôt au cours du développement excitent un peu, mais pas trop, le réseau.

Or, le GABA est la cible de nombreux médicaments et, notamment, des benzodiazépines. Absorbées par une femme enceinte, ces substances ont un effet sédatif chez la mère, mais excitateur chez le jeune embryon. Elles risquent d'augmenter l'activité cérébrale de l'embryon, de bouleverser la formation des synapses et des réseaux de neurones, et de perturber la migration des neurones dans le cerveau en développement. Bien qu'aucune étude épidémiologique n'ait évalué l'impact des antidépresseurs sur les malformations de l'embryon, Y. Ben-Ari et ses collègues mettent en garde les femmes enceintes contre l'usage des substances qui agissent sur le GABA.

Trois écoutes du cerveau



FRANK PFRIEGER

CNRS/Max-Planck Centre de neurochimie, Strasbourg

Le système nerveux ne contient pas seulement des neurones, mais aussi des cellules dites gliales, qui assurent leur nutrition et leur protection. Afin d'étudier le rôle de ces cellules dans le développement et dans le fonctionnement des connexions synaptiques (par où transite la communication neuronale), Frank Pfrieder et ses collègues ont réalisé des cultures très pures qui contiennent seulement des neurones. D'après ces expériences, les neurones de rétine en culture survivent et croissent sans cellules gliales, mais forment très peu de connexions synaptiques. En revanche, en présence de cellules gliales, le nombre de synapses augmente notablement. En 2001, Frank Pfrieder et son groupe ont découvert la substance produite par les cellules gliales qui est responsable de l'augmentation de la synaptogenèse : il s'agit du cholestérol!

Le cholestérol est un constituant indispensable des membranes cellulaires. La majorité des cellules produisent le cholestérol dont elles ont besoin ou, en cas de pénurie, elles recourent aux molécules de cholestérol contenues dans le sang. En effet, les cellules du foie synthétisent le cholestérol à foison et le libèrent dans le sang sous forme de lipoprotéines. En se fondant sur les résultats des cultures de neurones, Frank Pfrieder a formulé une nouvelle hypothèse : les neurones ne produisent pas assez de cholestérol pour assurer leur propre développement et leur fonctionnement. Comme ils ne peuvent puiser le cholestérol dans le sang, car les lipoprotéines sont trop volumineuses pour traverser la barrière qui sépare le sang et le cerveau, ils importent donc le cholestérol produit par les cellules gliales. En quelque sorte, ils sous-traitent la production de cholestérol et économisent ainsi une énergie considérable pour assurer la production de l'activité électrique, indispensable au fonctionnement du système nerveux.

Selon cette hypothèse, un déficit en cholestérol pourrait être à l'origine de la dégénérescence des neurones dans des pathologies, telle la maladie d'Alzheimer, où seuls certains types de neurones sont atteints. Selon F. Pfrieder, les neurones touchés seraient ceux qui dépendent le plus du cholestérol produit par

les cellules gliales. Une donnée conforte cette hypothèse : de nombreux malades portent une mutation du gène de l'apolipoprotéine E, qui code une protéine impliquée dans le transport intercellulaire... du cholestérol. Cette protéine mutante diminuerait l'apport de cholestérol aux neurones et provoquerait une diminution graduelle des connexions entre les neurones et finalement leur dégénérescence. Frank Pfrieder teste désormais ses hypothèses, en étudiant les effets du cholestérol sur des neurones en culture issus de différentes régions du cerveau et en recherchant les conséquences des modifications moléculaires liées à la maladie d'Alzheimer sur le métabolisme neuronal du cholestérol.

PASCALE BELENGUER

Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS, Toulouse

Les mitochondries, en assurant leur «respiration», sont les «poumons» des cellules. Elles ont un ADN qui leur est propre, bien que l'ADN du noyau soit responsable de la synthèse de la majorité des protéines mitochondriales. Certaines mutations dans leur génome ou dans celui du noyau provoquent un dysfonctionnement des mitochondries, à l'origine, entre autres, de maladies neurodégénératives.

Les mitochondries se divisent et forment un réseau sans cesse remodelé par des fissions ou des fusions de leur double membrane. Bien que ces mécanismes restent à élucider, deux protéines, nommées Dnm1 et Fzo1, sont connues pour participer à la fission et à la fusion des membranes mitochondriales externes. Avec son équipe de recherche, Pascale Belenguer a découvert une protéine nommée Msp1, codée par le génome nucléaire et localisée dans la mitochondrie de la levure *S. pombe*, au niveau de la membrane interne. La disparition de Msp1

