

sont fermés, les colonnes se forment normalement, car en l'absence d'information visuelle, il n'y a plus de compétition entre les informations des deux yeux.

Une lutte d'influence

Chez les mammifères, on ignore encore les mécanismes précis qui sous-tendent le développement normal des colonnes de dominance. On observe des colonnes de dominance oculaire des semaines avant la période critique, c'est-à-dire avant l'ouverture des yeux. On peut aussi enregistrer une activité neuronale dans la rétine embryonnaire en l'absence de stimulus visuels. Cette activité rétinienne spontanée sculpte-t-elle les colonnes? Non, car l'ablation *in utero* des deux yeux n'empêche pas la formation des colonnes de dominance. L'apparition des colonnes de dominance résulte-t-elle de l'activité spontanée de certains neurones situés par exemple dans le thalamus qui sert de relais entre les projections visuelles et le cortex? La question reste ouverte.

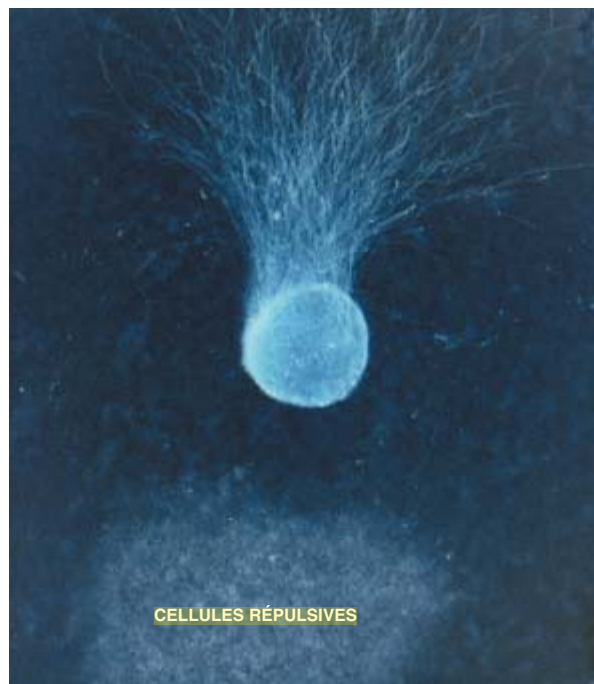
L'étude du développement du système somato-sensoriel éclaire elle aussi le rôle de l'activité dans l'établissement des connexions axonales. Chez les rongeurs, les informations tactiles perçues par les terminaisons sensorielles qui innervent la surface du corps convergent dans le cerveau vers la couche IV du cortex somato-sensoriel. Une carte représentant le corps de l'animal y est imprimée, qui reflète la densité de terminaisons sensorielles périphériques. Ainsi, le territoire cortical dévolu aux moustaches de l'animal (les vibrisses) est particulièrement important chez ces animaux nocturnes et souterrains. Diverses méthodes permettent de mettre en évidence la représentation de chaque vibrisse dans le cortex. Ainsi, on a montré que deux vibrisses adjacentes sur le museau sont «imprimées» dans des domaines adjacents du cortex somato-sensoriel. Comme pour le système

visuel, les neurones sensoriels ne se projettent pas directement dans le cortex, mais passent d'abord par deux «relais», où la carte des vibrisses est gravée.

On qualifie de barils chaque domaine de la couche corticale IV représentant une vibrisse, et l'on parle de champ de tonneaux pour la représentation globale des vibrisses dans le cortex. La plasticité de cette représentation sensorielle peut être mise en évidence en coupant à la naissance une vibrisse, ce qui se traduit par la disparition dans le cortex somato-sensoriel du baril correspondant (voir la figure 7). Comme pour le système visuel, cette plasticité ne s'observe que durant une période critique (chez la souris, les quatre premiers jours postnataux) pendant laquelle l'activité de l'animal influe sur la formation des champs de tonneaux.

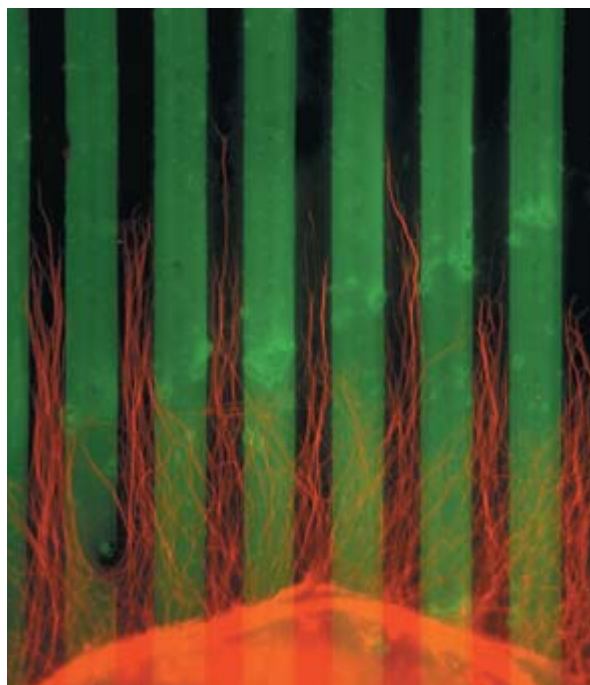
Certains des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'établissement des champs de tonneaux ont été récemment élucidés. Dans certains cas, le champ de tonneau est perturbé à cause d'anomalies de projection des axones thalamiques dans la couche corticale IV, dues à un défaut précoce de guidage axonal. Cependant, les champs de tonneaux sont parfois anormaux bien que les axones thalamiques atteignent normalement leur région de destination. On a montré qu'un neuromédiateur, la sérotonine, joue un rôle essentiel dans la formation des champs de tonneaux.

On avait remarqué que des axones contenant de la sérotonine se projettent dans la couche IV du cortex somato-sensoriel à l'intérieur des barils. On pensait qu'il s'agissait d'un phénomène tardif et secondaire et que ces axones provenaient des noyaux du raphé, dans le tronc cérébral, qui seuls synthétisent la sérotonine. Une série d'études récentes menées par le groupe de Patricia Gaspar de l'Unité INSERM U106, à Paris, a montré que les axones contenant de la sérotonine proviennent du noyau ventro-postéro-médian du thalamus, précisément le dernier point de relais des informations sensorielles

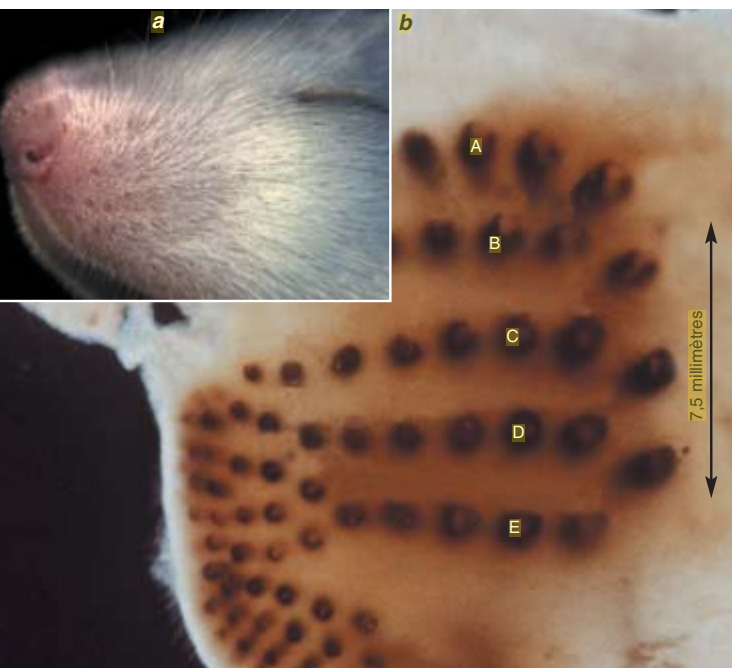


CELLULES RÉPULSIVES

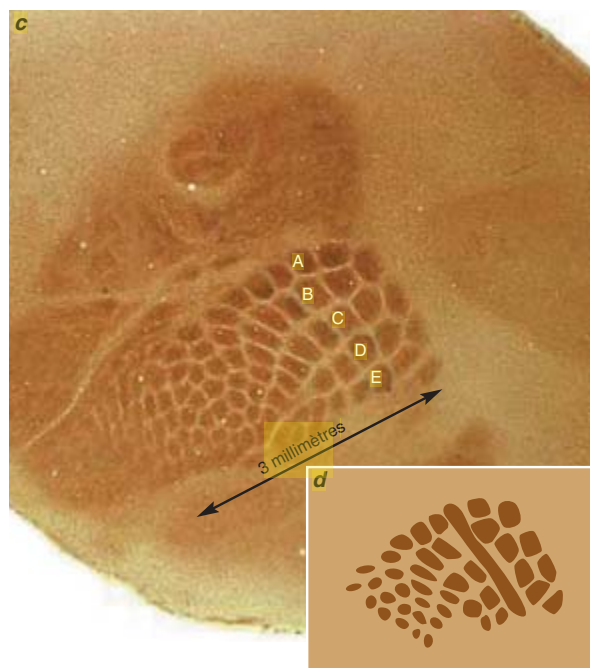
6. DEUX MÉCANISMES DE GUIDAGE, à longue et à courte distance, sont illustrés sur ces deux photographies. Ou bien les axones des neurones amassés au centre «fuient» les cellules (à gauche, en



bas), parce qu'elles libèrent des molécules répulsives. Ou bien les axones (à droite, en rouge) se fraient un passage au milieu de lignes de protéines répulsives (à gauche, en vert).



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.