

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-

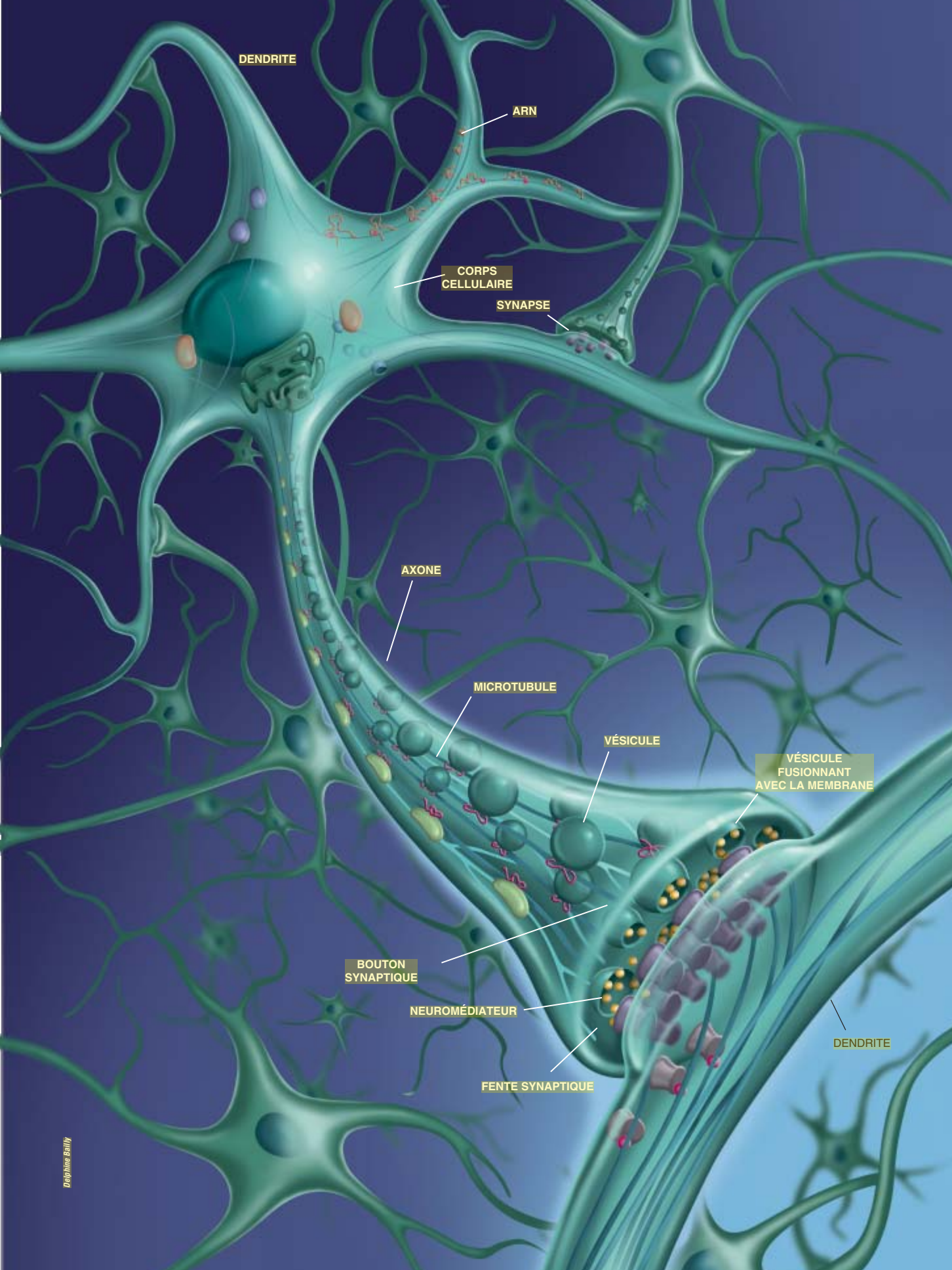
portés par les vésicules : des protéines qui seront insérées dans la membrane lipidique et des composés solubles (protéiques ou non). Ces poches lipidiques, de minuscules «conteneurs», se déplacent le long des microtubules, et forment un vaste réseau qui gouverne trois aspects clé de la vie du neurone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

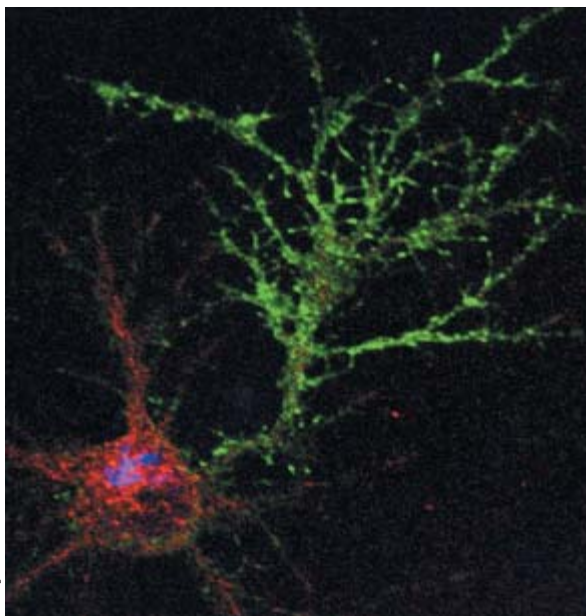
VÉSICULE
FUSIONNANT
AVEC LA MEMBRANE

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.