

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.

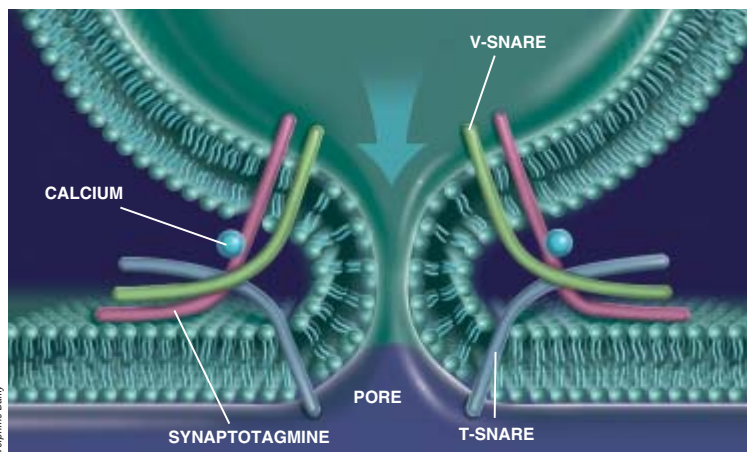
Trafic et mémoire

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 neurotransmetteurs, 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.



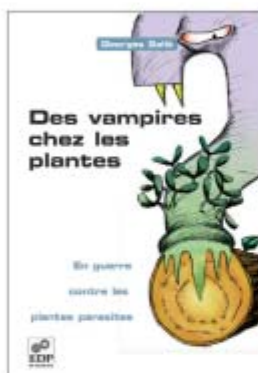
- Préface de Claude Allègre
- 2-86883-610-0
- 192 pages
- 17 €

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.