

ABONNEZ-VOUS À **POUR LA SCIENCE**

L'univers des sciences tel que vous ne l'avez jamais vu

✓ **Votre 1^{er} avantage**

En vous abonnant au magazine *Pour la Science*, vous accédez tous les mois à une information scientifique de qualité : les chercheurs vous expliquent l'actualité de la recherche internationale.

✓ **Votre 2^e avantage : 25% de remise**
soit 1 an d'abonnement (12 n^{os})
56€ seulement !

✓ **Votre 3^e avantage**

Pendant 1 an vous recevez votre magazine chez vous.
Vous pouvez aussi consulter à tout moment
la version numérique sur
www.pourlascience.fr



BULLETIN D'ABONNEMENT

à retourner accompagné de votre règlement à : Service Abonnements • Pour la Science • 8, rue Férou • 75278 Paris cedex 06

POUR LA SCIENCE

☐ **Oui, je m'abonne au magazine *Pour la Science* pendant 1 an**

soit 12 numéros et leur version numérique **au prix de 56€** (au lieu de 74,70€, prix de vente au numéro).

Offre valable uniquement en France métropolitaine. Participation aux frais de port pour l'étranger à ajouter au prix de l'abonnement : France d'Outre-Mer et Europe 12€ - autres pays 25€.

☐ **Je préfère m'abonner uniquement à la version numérique du magazine *Pour la Science* pendant 1 an**

soit 12 numéros consultables et téléchargeables sur www.pourlascience.fr **au prix de 48€** (au lieu de 74,70€, prix de vente au numéro).

J'indique mes coordonnées :

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél.* : _____

*facultatif

☐ Je souhaite recevoir la newsletter *Pour la Science* à l'adresse e-mail suivante :

_____@_____

☐ J'accepte de recevoir également les informations des partenaires de *Pour la Science*.

Je choisis mon mode de règlement :

☐ Par chèque à l'ordre de *Pour la Science*

☐ Par carte bancaire

Numéro de carte _____

Date d'expiration _____

Clé _____

(les 3 chiffres au dos de votre CB)

Signature obligatoire

Les neurones sous l'emprise de la lumière

Karl Deisseroth

En associant l'optique et la génétique, les neuroscientifiques contrôlent l'activité électrique de neurones dans le cerveau d'animaux vivants ; ils espèrent pouvoir extrapoler leurs résultats à l'homme pour en apprendre davantage sur les maladies mentales.

Le psychiatre – que je suis – est tous les jours confronté aux limites de son domaine d'activité. En effet, malgré les efforts louables des cliniciens et des chercheurs, on ignore encore certains fondements neurobiologiques des maladies psychiatriques. Cela ralentit le développement de médicaments, alors que ces maladies représentent un problème majeur de santé publique. On a vraiment besoin de nouvelles réponses en psychiatrie. Mais pour les trouver, il faut mettre au point des techniques innovantes d'exploration du cerveau ; je vais vous présenter celle que j'ai développée, l'optogénétique.

En neurosciences, il est difficile de mettre au point des techniques appropriées, car le cerveau des mammifères est complexe. Il contient des dizaines de milliards de neurones interconnectés, ayant de nombreuses caractéristiques distinctes et des modes de décharge électrique différents. Les neuro-

nes communiquent *via* de brefs signaux électriques, de l'ordre de la milliseconde, et une grande variété de messagers biochimiques. À cause de cette complexité, les neuroscientifiques ignorent ce que fait réellement le cerveau, c'est-à-dire comment des décharges électriques spécifiques dans des cellules cérébrales particulières donnent naissance à la pensée, aux souvenirs, à la perception et aux sentiments.

De fait, on ignore aussi comment les défaillances du cerveau produisent des troubles mentaux distincts, telles la dépression et la schizophrénie. Les hypothèses actuelles concernant ces maladies – à savoir des déséquilibres chimiques et des modifications des quantités de neurotransmetteurs – ne rendent pas compte du circuit neuronal électrique. Les traitements sont alors peu spécifiques, bien qu'ils soient souvent utiles.

Ainsi, en 1979, le lauréat du prix Nobel de médecine Francis Crick a suggéré que



© Shutterstock/Design. Pour la Science

L'ESSENTIEL

- ✓ Certains micro-organismes utilisent des canaux ioniques activés par la lumière : les opsines.
- ✓ En insérant des gènes d'opsine dans les cellules cérébrales de souris, les neuroscientifiques peuvent contrôler l'activité électrique de neurones spécifiques avec des flashes de lumière.
- ✓ Cette technique n'en est qu'à ses débuts, mais elle améliore déjà nos connaissances sur le fonctionnement du cerveau.
- ✓ Les scientifiques espèrent comprendre les dysfonctionnements électriques et biochimiques associés aux maladies mentales, telles la schizophrénie et la dépression.

le défi majeur des neurosciences serait de contrôler un certain type de cellules cérébrales, tout en ne touchant pas aux cellules adjacentes. Les stimulations électriques avec des électrodes, même intracérébrales, ne permettent pas de relever ce défi : les électrodes sont un outil grossier qui stimule toutes les cellules situées sur le site d'insertion, sans distinguer les différents types cellulaires. En outre, leurs signaux ne peuvent pas inhiber l'activité électrique des neurones – les empêcher d'émettre un signal électrique (on dit qu'ils déchargent) – avec précision.

Plus tard, Crick émit l'hypothèse selon laquelle la lumière pourrait servir d'outil de contrôle, car on sait la délivrer sous forme d'impulsions précises, dans toute une gamme de couleurs. Mais à cette époque, personne ne savait comment faire réagir des cellules à la lumière.

Au même moment, dans un domaine de la biologie éloigné de l'étude du cerveau

des mammifères, des chercheurs travaillaient sur des micro-organismes particuliers qui utilisent la lumière pour survivre. Depuis 40 ans, les biologistes savent que ces micro-organismes produisent des protéines qui modifient le flux des charges électriques à travers la membrane cellulaire sous l'effet de la lumière.

Ces protéines, produites par un ensemble de gènes nommés opsines, permettent aux micro-organismes d'extraire de l'énergie dans la lumière de leur environnement. En 1971, Walther Stoeckenius et Dieter Oesterhelt, de l'Université de Californie à San Francisco, ont montré que l'une de ces protéines, la bactériorhodopsine, agit comme une pompe à ions, qui peut être brièvement activée par des photons de lumière verte. Puis on découvrit d'autres membres de cette famille de protéines : les halorhodopsines en 1977 et les canaux rhodopsines en 2002 (voir l'encadré page 27).

Avec le recul, il s'avère que la solution de Crick – contrôler les neurones avec la lumière – existait déjà avant même qu'il la formule. Pourtant, il fallut attendre plus de 30 ans pour que ces concepts soient réunis et donnent naissance à une nouvelle technique : l'optogénétique.

Une technique nouvelle en psychiatrie

L'optogénétique associe les outils de la génétique et de l'optique pour contrôler des événements dans toutes les cellules des tissus vivants (et pas seulement celles du système nerveux). Elle comprend la découverte de gènes qui font réagir les cellules à la lumière et leur insertion dans ces cellules ; elle inclut aussi des techniques permettant de délivrer de la lumière dans le cerveau, de cibler les effets de cette lumière sur les gènes et les cellules voulues, et d'évaluer les conséquences de



UNE FIBRE OPTIQUE illuminant un neurone.

cette manipulation optique. L'optogénétique permet aux neuroscientifiques de contrôler des événements donnés dans des types cellulaires spécifiques et à des instants bien précis.

Dans une cellule, un événement n'a de sens que dans son contexte, au milieu d'autres événements, dans le tissu, l'organisme ou même l'environnement. Par exemple, un décalage même faible, de quelques millisecondes, du moment où un neurone commence à décharger pourrait inverser l'effet de son signal sur le reste du système nerveux. Aujourd'hui, des milliers de scientifiques utilisent l'optogénétique pour savoir comment la décharge de neurones spécifiques déclenche une réaction physiologique et un comportement complexes chez des vers, des mouches, des poissons, des oiseaux, des souris, des rats et des singes. Et ces travaux apportent déjà quelques informations intéressantes sur la dépression, les troubles du sommeil, la maladie de Parkinson et la schizophrénie.

La lumière et la vie

En biologie, l'emploi de la lumière pour l'étude des systèmes vivants est ancien. Les chercheurs utilisent depuis longtemps une méthode fondée sur la lumière, nommée CALI, pour détruire ou inhiber des protéines. On a aussi exploité des lasers pour détruire des cellules spécifiques chez le ver *Caenorhabditis elegans*. Inversement, Richard Fork, des Laboratoires Bell dans les années 1970, et Rafael Yuste, de l'Université de Columbia, ont décrit en 2002 comment stimuler des neurones avec des lasers. Mais ces techniques avaient un inconvénient : elles détruisaient les membranes cellulaires.

Depuis une dizaine d'années, les équipes de Gero Miesenböck, du Centre de

recherche sur le cancer Sloan-Kettering, à New York, et de Ehud Isacoff, Richard Kramer et Dirk Trauner, à l'Université de Californie, à Berkeley, ont utilisé des systèmes à plusieurs composants pour moduler des cellules ciblées avec de la lumière. Par exemple, ils ont introduit dans des neurones une protéine qui régule l'activité électrique et une substance qui fait réagir cette protéine à un rayonnement ultraviolet.

Cependant, ces méthodes reposant sur plusieurs composants – que l'on introduit dans les cellules cibles – présentent des difficultés pratiques et n'ont pas eu beaucoup d'applications chez les mammifères. Il était nécessaire de trouver une stratégie n'utilisant qu'un seul composant. C'est là qu'interviennent les protéines de micro-organismes activées par la lumière : les bactériorhodopsines, les halorhodopsines et les canaux rhodopsines.

En 2000, des chercheurs de l'Institut Kasuka de recherche sur l'ADN, au Japon, publièrent en ligne des milliers de nouvelles séquences génétiques provenant de l'algue verte *Chlamydomonas reinhardtii*. En examinant ces séquences, Peter Hegemann, de l'Université Regensburg à Berlin, qui avait prédit que *Chlamydomonas* devait avoir un canal ionique activé par la lumière, trouva

participer aux réponses activées par la lumière de *Chlamydomonas*. Cependant, la découverte de ces canaux rhodopsines n'a pas fait immédiatement progresser les neurosciences, pas plus que ne l'avaient fait les découvertes des bactériorhodopsines et des halorhodopsines lors des décennies précédentes.

Un canal opsine dans les neurones

Beaucoup de scientifiques avaient pourtant envisagé d'insérer des gènes d'opsines bactériens ou provenant d'algues dans des neurones pour contrôler ces derniers avec de la lumière. Mais ils avaient vite abandonné l'idée : il y avait peu de chances que les cellules animales fabriquent ces protéines microbiennes avec efficacité et sûreté, et il était presque certain que les protéines, même si elles étaient synthétisées, seraient inefficaces. En outre, pour absorber les photons, ces protéines nécessitent un cofacteur, un composé apparenté à la vitamine A et nommé tout-trans rétinol. Le risque de perdre du temps et de l'argent était important...

Néanmoins, pour mon équipe de bio-ingénierie à l'Université Stanford, améliorer notre compréhension de la psychiatrie clinique justifiait un tel risque. Lors de mon internat en psychiatrie, j'avais été le témoin des faiblesses et des effets secondaires

L'OPTOGÉNÉTIQUE PERMET AUX NEUROSCIENTIFIQUES de contrôler des événements donnés dans des types cellulaires spécifiques et à des instants bien précis.

deux longues séquences semblables à celles qui codent la bactériorhodopsine. Il en obtint des copies auprès de l'Institut Kasuka et, en 2002, avec Georg Nagel, de l'Université de Francfort, ils décrivirent leur découverte : l'une de ces séquences code un canal membranaire, formé d'une seule protéine et sensible à la lumière bleue. Quand ce canal est éclairé par de la lumière bleue, il régule le flux des cations (des ions chargés positivement). La protéine codée fut nommée canal rhodopsine 1 (ou ChR1).

En 2003, P. Hegemann et G. Nagel étudièrent l'autre séquence et nommèrent la protéine codée canal rhodopsine 2 (ou ChR2). Au même moment, John Spudich, de l'École de médecine de l'Université du Texas à Houston, montra que ces gènes

néfastes des traitements des maladies mentales, telle la thérapie par électrochocs.

Ainsi, en 2004, nous avons introduit le canal rhodopsine 2 dans des neurones de mammifères en culture grâce aux techniques classiques de transfection ; en d'autres termes, nous avons épissé, c'est-à-dire associé, le gène codant le canal rhodopsine 2 avec un type spécifique « d'interrupteur » neuronal, ou promoteur, et nous avons introduit ce matériel dans l'ADN d'un vecteur, tel un virus inactivé, qui l'a transporté dans les neurones. Le promoteur fait en sorte que seuls les neurones sélectionnés (par exemple ceux qui sécrètent le neurotransmetteur glutamate) expriment, ou fabriquent, l'opsine correspondant au gène introduit.