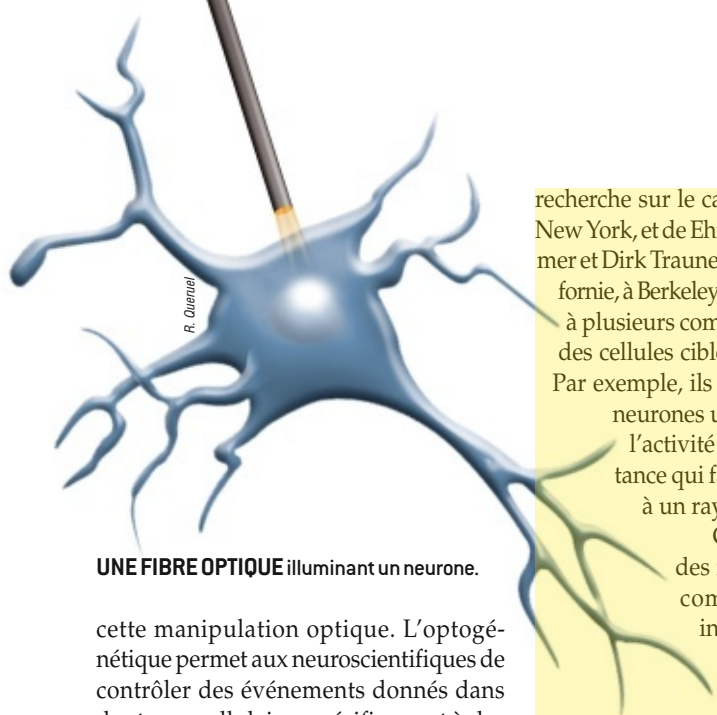




UNE FIBRE OPTIQUE illuminant un neurone.

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 bactériennes 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.