

de récepteurs, nommés optoXR, qui réagissent rapidement à la lumière verte. Quand des virus insèrent le matériel génétique de ces récepteurs dans le cerveau de rats de laboratoire, les optoXR nous permettent de contrôler des événements biochimiques chez ces rongeurs tandis qu'ils se déplacent dans une cage (pour ce faire, on implante une fibre optique dans leur cerveau, voir l'encadré ci-dessous). Désormais, un contrôle optique rapide et spécifique des voies biochimiques est donc possible, à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Beaucoup de gènes d'opsines naturelles découverts dans différents génomes de micro-organismes ne sont pas correctement exprimés par les cellules de mammifères. Mais nous avons développé différentes stratégies pour améliorer leur production et leur expression. Par exemple, nous avons associé les gènes d'opsine à des fragments d'ADN qui servent de « code postal » : ils font en sorte que les gènes d'opsines soient transportés là où ils sont utiles dans les cellules de mammifères afin qu'ils soient bien traduits en protéines fonctionnelles.

Qui plus est, nous avons créé en 2006 et en 2007 des outils fondés sur les fibres optiques, qui envoient de la lumière dans n'importe quelle région du cerveau – superficielle ou profonde – chez des mammifères se déplaçant librement. Et

pour voir en même temps les signaux électriques dynamiques obtenus par contrôle optogénétique, nous avons développé des instruments qui associent des fibres optiques et des électrodes.

Bientôt, nous espérons stimuler optiquement des neurones tout en enregistrant leur activité électrique, car nous pouvons organiser ces deux techniques sans qu'elles interfèrent. Par exemple, nous savons observer l'activité électrique des circuits neuronaux impliqués dans le contrôle moteur et modifiés avec des opsines microbiennes.

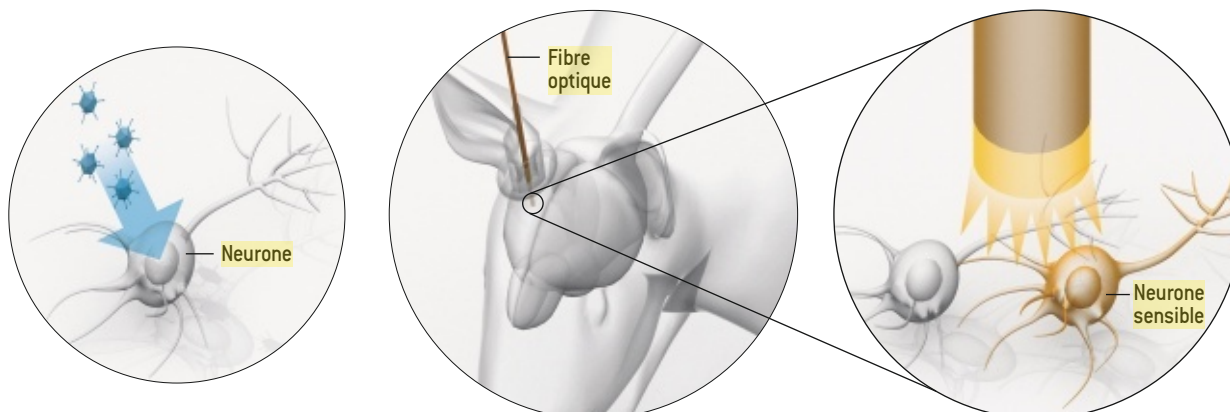
Contrôler l'esprit pour mieux le soigner

Plus les contrôles optogénétiques et les activités électriques des circuits neuronaux deviendront complexes, plus nous irons vers une forme d'ingénierie « inverse » de la machinerie neuronale : nous serons capables de déduire les fonctions des circuits neuronaux à partir de la façon dont ils réagissent aux signaux optogénétiques. Cette ingénierie inverse de circuits neuronaux sains nous permettra peut-être de déterminer quelles propriétés et quelles activités diffèrent dans les cas de maladies psychiatriques et neurologiques. Cela nous aidera à trouver comment rétablir ces circuits.

L'AUTEUR



Karl DEISSEROTH, professeur de psychiatrie et de bio-ingénierie, dirige le Laboratoire de bio-ingénierie de l'Université Stanford, aux États-Unis.



Le virus infecte de nombreuses cellules nerveuses, mais à cause du promoteur, seul un type de neurones fabrique l'opsine.

Des fibres optiques insérées dans le cerveau de l'animal y envoient de la lumière et y contrôlent l'activité électrique des neurones sensibles, ceux qui expriment l'opsine.

Bryan Christie

L'importance de l'optogénétique en tant qu'outil de recherche, notamment quand elle est associée à d'autres techniques, ne cesse de croître. Ces dernières années, les neurosciences ont fait de nombreux progrès grâce à une technique d'observation du cerveau nommée l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Cette méthode fournit des cartes détaillées de l'activité neuronale en réponse à divers stimulus. Pourtant, l'IRMf montre seulement les modifications des concentrations en oxygène sanguin dans différentes régions cérébrales (plus un groupe de neurones est activé, plus il consomme d'oxygène). Ces variations ne sont qu'une approximation de l'activité neuronale. Alors les signaux de l'IRMf reflètent-ils vraiment des augmentations locales de l'activité neuronale ?

La réponse est oui. En mai 2010, nous avons utilisé l'optogénétique et l'IRMf pour vérifier que l'activation de neurones moteurs engendre bien les signaux détectés par l'IRMf. De plus, l'association de ces deux techniques permet de cartographier avec précision des circuits neu-

ronaux. L'optogénétique permet ainsi de valider et de préciser de nombreuses données scientifiques en neurosciences et en psychiatrie.

« Éveiller » le neurone

De fait, l'emploi de l'optogénétique a déjà des applications chez l'homme. Chez l'animal, nous l'avons utilisée sur un type de neurones (ceux sécrétant le neurotransmetteur hypocretine) dans une région du cerveau impliquée dans un trouble du sommeil, la narcolepsie (les malades sont saisis d'un besoin irrésistible de dormir et « tombent » de sommeil au sens propre). Nous avons montré que des modes de décharge électrique spécifiques de ces neurones déclenchent le réveil. Si nous pouvions cliniquement engendrer cette activité électrique particulière, nous disposerions d'un traitement de la narcolepsie. Et nous savons désormais que des types d'activité spécifiques dans un petit groupe de cellules sont capables de produire un comportement complexe.

Nous avons également déterminé comment les neurones qui fabriquent de

la dopamine donnent naissance au plaisir. Nous avons déclenché par optogénétique différentes décharges électriques dans des groupes bien définis de neurones dopaminergiques chez des souris se déplaçant librement. Et nous avons identifié les motifs de stimulus qui provoquent la sensation de récompense : en l'absence de tout autre signal ou de nourriture (une forme de récompense), les souris séjournaient davantage dans les endroits où leurs neurones dopaminergiques avaient été activés par la lumière. Ainsi, nous pouvons mettre en évidence l'activité électrique cellulaire impliquée dans le processus de récompense normal, mais aussi celle liée aux pathologies du système de la récompense, telles la dépression et la toxicomanie.

En outre, nous avons amélioré notre compréhension de la maladie de Parkinson, qui correspond à une perturbation du traitement de l'information dans certains circuits cérébraux du système moteur. Depuis les années 1990, certains patients souffrant de la maladie de Parkinson ont été traités par une technique nommée stimulation cérébrale profonde :

NATURE ET FONCTION DES OPSINES

Les scientifiques augmentent les possibilités de l'optogénétique en modifiant les gènes des opsines connues et en recherchant ceux d'autres protéines sensibles à la lumière. De nouvelles opsines, dotées des caractéristiques désirées, uti-

lisées seules ou en association, permettent aux chercheurs de comprendre certains mystères biologiques grâce à des expériences autrefois impossibles à réaliser. Voici une liste de certaines opsines, ainsi que leurs applications.

Opsine	Source	Longueur d'onde excitatrice	Application
Mutants ultrarapides du canal rhodopsine ChR2	Algue <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	470 nanomètres (activation maximale)	Utilisées pour obtenir une activation et une inhibition rapides des neurones avec une précision de l'ordre de la milliseconde, jusqu'à 200 fois par seconde.
Mutants ultralents du canal rhodopsine ChR2	Algue <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	470 nm pour l'ouverture du canal 546 nm pour la fermeture de certains mutants	Permettent d'activer les cellules avec seulement quelques flashes de lumière. En raison de leur sensibilité à la lumière, elles sont utiles aux expériences où la lumière doit pénétrer à travers d'importants volumes de tissus (comme dans le cerveau des mammifères).
Canal rhodopsine VChR1	Algue <i>Volvox carteri</i>	535 et 589 nm	Permet d'activer les neurones. Comme VChR1 réagit à la lumière jaune et ChR2 à la lumière bleue, ces deux opsines peuvent être utilisées ensemble pour contrôler simultanément et indépendamment l'activité électrique de différentes populations de neurones.
OptoXR	Synthétique, créée à partir de la rhodopsine et des récepteurs couplés à la protéine G	500 nm	Permet de contrôler rapidement et spécifiquement les voies biochimiques (et non les signaux électriques) de cellules. Ces canaux peuvent être utilisés chez des animaux de laboratoire se déplaçant librement.