



Ignacio PROVENCIO est maître de conférences en biologie à l'Université de Virginie, à Charlottesville, aux États-Unis.

travaux de Keeler, dans les années 1920, semblaient indiquer, au moins dans le cas de ses souris aveugles. Comme on connaissait bien l'anatomie de la rétine des mammifères, on supposa que l'énigmatique organe photosensible n'était pas localisé dans l'œil. Au début des années 1980, Randy Nelson et Irving Zucker, de l'Université de Berkeley, ont étudié des rongeurs privés d'yeux et remirent cette hypothèse en question. Chez ces animaux, le rythme circadien ne s'accordait pas avec l'alternance du jour et de la nuit : les récepteurs photosensibles se trouvaient donc bien dans l'œil.

M. Menaker, à l'Université de l'Oregon, étudia le rôle des yeux des souris dans ces réponses photosensibles sans formation d'images. Avec Joseph Takahashi et David Hudson, il examina des souris mutantes, dépourvues de cônes et de

non visuelles à la lumière. Ces résultats ne laissaient qu'une seule interprétation possible : l'œil contient un type de photorécepteurs encore inconnu.

Proposition hérétique ! Les cellules de la rétine impliquées dans la formation des images sont connues depuis les années 1850. Un troisième type de cellules photosensibles présentes dans la rétine n'avait pas pu passer inaperçu !

Et pourtant, au milieu des années 1990, à l'Université des sciences de la santé à Bethesda, nous avons montré, avec Mark Rollag, que R. Foster avait raison. M. Rollag s'intéressait à des photorécepteurs non visuels qui assuraient le camouflage des amphibiens. Des cellules pigmentées présentes dans la queue des têtards devenaient plus foncées à la lumière, une réponse adaptative qui contribuait à camoufler l'animal exposé à la lumière. Ces cellules, nommées mélanophores dermiques, conservaient leur propriété quand elles étaient prélevées et placées en culture. Nous avons identifié, dans ces cellules, une protéine dont la composition est remarquablement similaire à celle des opsines, des pigments qui permettent aux cônes et aux bâtonnets de détecter la lumière. Nous l'avons nommée mélanopsine.

EN PLUS DES CÔNES ET DES BÂTONNETS, les yeux des mammifères possèdent des récepteurs photosensibles non impliqués dans la formation des images.

bâtonnets fonctionnels (avec seulement quelques cônes faiblement actifs). Ils ont constaté que ces souris aveugles s'activent la nuit et se reposent le jour, comme le font les souris normales.

Les quelques cônes qui restaient étaient-ils capables d'assurer une réponse non visuelle à la lumière ? En 1999, l'équipe de Russell Foster, à l'Imperial College de Londres, a utilisé des souris mutantes totalement dépourvues de cônes et de bâtonnets pour montrer que ces cellules ne sont pas indispensables aux réponses

À la découverte des cellules ganglionnaires

Nous pensons que la mélanopsine, si proche des opsines, était la molécule qui modifiait la couleur des amphibiens. Nous avons cherché la mélanopsine dans d'autres cellules photosensibles de la grenouille, prélevées dans le cerveau, l'iris et la rétine de l'œil. Ni les cônes ni les bâtonnets ne contenaient cette nouvelle protéine, qui était cependant présente dans une faible proportion des cellules ganglionnaires, des neurones de la rétine dont on ignorait qu'ils étaient sensibles à la lumière.

La rétine des vertébrés est une structure à trois couches. La plus externe contient les cônes et les bâtonnets, si bien que la lumière doit traverser les deux autres couches avant d'être détectée par ces photorécepteurs (voir l'encadré page ci-contre). L'information codée par les cônes et les bâtonnets est transférée à la couche centrale, où elle est traitée par plusieurs types de cellules. Enfin, ces cellules transmettent le signal traité à la couche la plus

Le dérèglement de l'horloge biologique

Le décalage horaire est la manifestation la plus évidente de la perte de synchronisation entre le cycle jour-nuit et l'horloge interne. Le travail de nuit, qui décale totalement l'horloge interne, augmenterait les risques de maladies cardiovasculaires, de troubles gastro-intestinaux ou de cancer et favoriserait le diabète (de type 2) et les accidents vasculaires cérébraux. Une partie des accidents industriels, comme le

nauffrage du pétrolier *Exxon Valdez* en 1989, l'explosion de l'usine *Union Carbide* à Bhopal en Inde en 1984, ou l'accident nucléaire de la centrale de Three Mile Island en 1979, se sont produits la nuit lorsque la vigilance est réduite. Le cas des accidents de la route de nuit est similaire, les conducteurs sont moins attentifs et parfois s'endorment au volant. De surcroît, de nombreuses personnes vivant à des latitudes

extrêmes souffrent d'une dépression saisonnière grave, qui semble notamment due au manque de lumière pendant les courtes journées d'hiver. La découverte du troisième type de photorécepteurs dans la rétine, contrôlant le rythme circadien, et la compréhension de son fonctionnement permettront peut-être de minimiser les effets néfastes du décalage horaire, du travail de nuit et du manque de lumière en hiver.

interne, essentiellement constituée de cellules ganglionnaires. De longs axones prolongent les cellules ganglionnaires formant le nerf optique qui véhicule l'information jusqu'au cerveau.

En 2000, nous avons montré que seules quelques cellules ganglionnaires sont sensibles à la lumière. Nous avons ensuite découvert que deux pour cent des cellules ganglionnaires de la rétine de souris contiennent de la mélanopsine, et que c'est aussi le cas chez l'homme. En 2002, des expériences réalisées par David Berson et ses collègues de l'Université Brown à Providence ont confirmé nos résultats. Ils ont

lésé chez des souris les cônes et les bâtonnets et injecté du colorant qui se fixe sur les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine. Ensuite, ils ont prélevé les rétines de ces souris et ont montré que les cellules nerveuses colorées réagissaient quand elles étaient exposées à la lumière. Comme les cônes et les bâtonnets n'étaient plus fonctionnels, cette réaction signifiait que ces cellules ganglionnaires, en plus de transmettre les informations issues des cônes et des bâtonnets, étaient capables de détecter elles-mêmes la lumière.

L'hypothèse a été étayée par des données obtenues en 2002 par d'autres équipes.

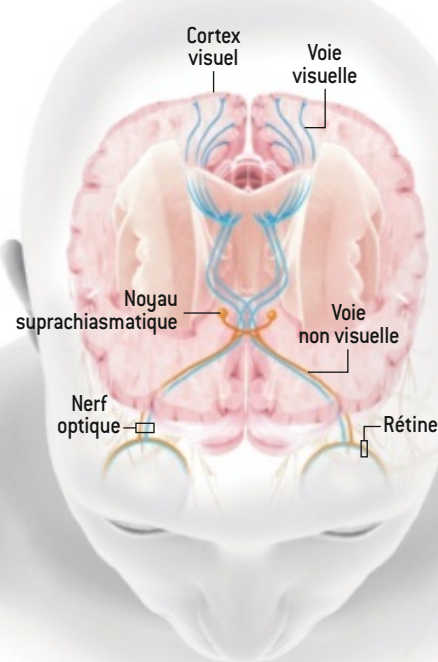
Samer Hattar, de l'Université Johns Hopkins, et ses collègues ont montré que certains axones de la rétine de souris sont connectés au noyau suprachiasmatique – l'aire cérébrale qui régule l'horloge interne – tandis que d'autres interagissent avec les noyaux cérébraux qui contrôlent l'ouverture de la pupille. Et les cellules ganglionnaires reliées à ces aires sont précisément celles qui contiennent la mélanopsine. Toutes ces découvertes confirment que les cellules ganglionnaires photosensibles permettent aux souris dépourvues de cônes et de bâtonnets fonctionnels de rester synchronisées avec

COMMENT DISTINGUER LE JOUR ET LA NUIT ?

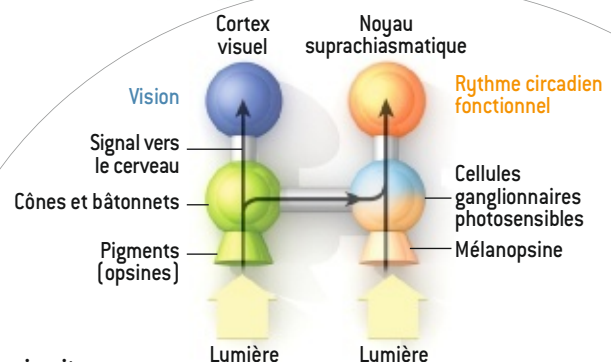
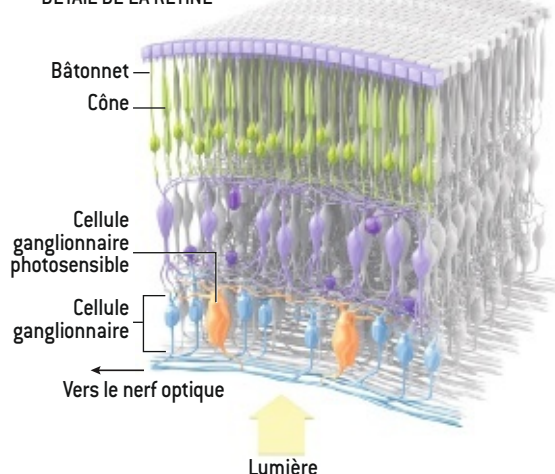
Les rythmes biologiques s'ajustent naturellement sur l'alternance du jour et de la nuit, et une réponse peut persister chez certaines personnes aveugles. Mais jusqu'à récemment, on ignorait comment le cerveau était informé du jour et de la nuit.

Un rôle nouveau pour des cellules familières

Lorsque les cônes et les bâtonnets de la rétine détectent de la lumière, ils envoient des signaux au cortex visuel situé à l'arrière du cerveau. Les cônes et les bâtonnets transmettent ces signaux au cerveau via des neurones appelés cellules ganglionnaires de la rétine, dont les prolongements – les axones – constituent le nerf optique (en bleu, à droite). Un sous-type, les cellules ganglionnaires photosensibles (en orange ci-dessous), produit un pigment, la mélanopsine, qui leur permet de détecter la lumière. Ces cellules envoient l'information sur la lumière du jour à l'horloge biologique centrale située dans le cerveau, le noyau suprachiasmatique (en orange, à droite). C'est comme si les yeux contenaient un organe pour voir et un autre pour contrôler les réponses non visuelles de la lumière.



DÉTAIL DE LA RÉTINE



Le circuit

Les cellules ganglionnaires qui contiennent la mélanopsine ne se contentent pas de collecter l'information sur la lumière destinée au noyau suprachiasmatique. Elles transmettent aussi l'information issue des cônes et des bâtonnets vers ce même noyau.

Bryan Christie