

tion olfactive. Lors de plusieurs études menées au cours des années 2000, on a appris aux abeilles à associer une odeur à une récompense sucrée et on a observé le rôle des corps pédonculés dans la mémorisation : lorsque cette structure cérébrale était détruite ou inhibée par des substances chimiques, les abeilles ne parvenaient plus à mémoriser les odeurs.

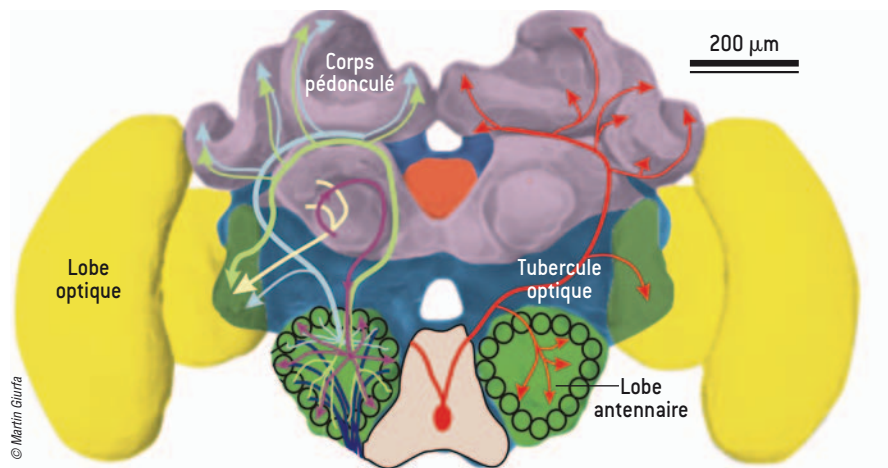
Pour trouver les bases neuronales des concepts, la première étape est donc de vérifier l'implication des corps pédonculés. Plusieurs laboratoires pensent lancer des projets en ce sens dans l'année à venir. Ils devraient obtenir des résultats au cours des deux ou trois prochaines années.

Comment observer le cerveau des abeilles en fonctionnement ? Les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont inapplicables, car leur résolution est de l'ordre du millimètre, et le cerveau de l'abeille mesure moins d'un millimètre cube. En revanche, la robustesse de l'abeille autorise les méthodes invasives. On réalise donc de l'imagerie cérébrale en ouvrant la cuticule (la carapace) du crâne (une opération indolore, cette cuticule n'étant pas innervée), puis en injectant un colorant dans le cerveau : cette substance se colore en présence des ions calcium libérés par les neurones lorsqu'ils émettent des impulsions électriques. On observe alors le cerveau de l'abeille au microscope (voir la figure 3).

Observer le cerveau des abeilles

On utilise également l'électrophysiologie : cette technique consiste à mesurer directement l'activité de neurones et d'ensembles de neurones en implantant des électrodes dans le cerveau des insectes. La pointe de l'électrode est placée soit à la surface du neurone, soit à l'intérieur.

La seule limitation, en passe d'être résolue, est la difficulté d'étudier des apprentissages complexes sur des abeilles immobilisées en laboratoire. Cette immobilisation est nécessaire pour l'imagerie cérébrale et l'enregistrement de l'activité du cerveau. Or une abeille immobilisée peine à apprendre de simples couleurs et est incapable de mémoriser des concepts relationnels. Une solution en cours de développement serait d'utiliser des simulateurs de vol ou de marche, qui donneraient l'impression d'un mouvement libre à l'abeille immobilisée.



5. LES CORPS PÉDONCULÉS (en violet) pourraient être l'aire cérébrale responsable des concepts relationnels chez l'abeille. En effet, ils sont très développés et reçoivent des informations de multiples zones du cerveau – à l'instar du cortex préfrontal des primates, qui sous-tend les fonctions cognitives supérieures chez ces animaux.

Des dispositifs de ce type ont déjà été développés par plusieurs équipes de l'Université de Queensland, en Australie. Dans l'un d'eux, l'abeille est collée à une tige qui la maintient sur une boule tournant quand elle marche. L'analyse des mouvements de la boule, maintenue en suspension par un flux d'air, renseigne sur la direction dans laquelle l'abeille veut se diriger et sur sa vitesse. Nous voudrions utiliser un simulateur de marche de ce type, avec un écran cylindrique où serait projetée une image qui bougerait en fonction des mouvements de l'abeille. Le simulateur de marche semble suffire à autoriser des apprentissages complexes et est plus simple et moins coûteux qu'un simulateur de vol.

En parallèle, des modélisations de ces apprentissages devront être réalisées pour comprendre leurs fondements neuronaux. Dans une telle modélisation, un neurone virtuel intègre des stimulations excitatrices ou inhibitrices en provenance d'autres neurones. Quand un certain seuil d'excitation est atteint, il envoie un message excitateur ou inhibiteur à d'autres neurones.

En 2011, l'équipe de Barbara Webb, de l'Université d'Édimbourg, en Écosse, a obtenu des premiers résultats pour des apprentissages simples (la mémorisation d'odeurs) chez la drosophile, dont le cerveau est bien moins complexe que celui de l'abeille. Dans sa simulation, la perception d'une molécule odorante entraînait l'activation d'un ensemble de neurones, chacun réagissant à une caractéristique chimique particulière. Lorsque cet ensemble était activé en même temps que les

neurones détectant la récompense sucrée (ce qui se produit quand les abeilles trouvent cette récompense en même temps qu'elles perçoivent l'odeur), les synapses connectant les neurones en jeu étaient potentialisées, c'est-à-dire qu'elles devenaient plus efficaces pour transmettre le signal. Après quelques essais virtuels, l'activation du circuit neuronal codant l'odeur suffisait à activer celui de la détection du sucre. C'est ainsi qu'un insecte réel serait attiré vers la source de l'odeur.

B. Webb a déduit de ses travaux qu'un grand nombre de neurones n'est pas nécessaire pour mémoriser une odeur : c'est le nombre de synapses qui importe. Des projets sont en cours d'élaboration pour simuler l'encodage d'apprentissages plus complexes, tels ceux de catégories perceptives, chez les abeilles.

Le cas des abeilles montre que la manipulation de concepts relationnels n'est pas l'apanage des vertébrés. L'étude de ces facultés chez l'insecte devrait nous renseigner sur la complexité cérébrale minimale permettant d'atteindre de tels niveaux cognitifs. Enfin, elle ouvre des perspectives dans le domaine de l'intelligence artificielle et de la reconnaissance visuelle par ordinateur. La rapidité avec laquelle l'abeille apprend les concepts relationnels montre qu'elle a développé des mécanismes cérébraux efficaces pour effectuer cette tâche. Quand nous les aurons mieux compris, nous pourrions nous en inspirer pour concevoir des logiciels de reconnaissance visuelle susceptibles d'être utilisés notamment dans des robots miniatures. ■

La membrane des cellules est infranchissable pour nombre de molécules présentant un intérêt thérapeutique. De petits fragments de protéines découverts dans les années 1990 pourraient leur permettre d'accéder à l'intérieur des cellules.

Des CLÉS moléculaires pour les cellules

Ces dernières années, le nombre de nouvelles molécules ayant un intérêt thérapeutique n'a cessé de croître. Toutefois, un obstacle majeur limite le développement de nouveaux médicaments : parmi ces molécules, rares sont celles qui franchissent la membrane des cellules et en atteignent l'intérieur, où elles pourront remplir leur rôle. Couplage avec des lipides, ajout de molécules agissant sur les membranes cellulaires, perméabilisation électrique des tissus *in vivo*, diverses méthodes ont été développées pour faciliter l'entrée de ces molécules dans les cellules. Toutefois, ces méthodes perturbent les cellules ou restent peu efficaces.

Une autre voie, cependant, semble prometteuse : certains fragments de protéines – ou peptides – facilitent l'absorption, par les cellules, des molécules auxquelles ils sont liés, et ce sans perturber la membrane cellulaire. L'histoire de leur découverte a été riche en rebondissements, et la piste a même failli être abandonnée. Néanmoins, les multiples preuves de son efficacité et de son innocuité laissent penser qu'elle pourrait devenir un outil important de la recherche pharmaceutique.

L'intérêt pour ces peptides particuliers a commencé au début des années 1990, lorsque deux biologistes de l'École normale

Roland Brock et Wouter Verdurmen

L'ESSENTIEL

■ La membrane des cellules ne laisse passer que peu de molécules, en général de petite taille et non chargées.

■ Les biologistes cherchent un moyen de faire pénétrer de façon ciblée dans certaines cellules des molécules plus grandes à effet thérapeutique, telles que de l'ADN ou des protéines.

■ Des fragments de protéines nommés peptides de pénétration cellulaire apportent une solution prometteuse, car même associés à une macromolécule, ils entrent facilement dans les cellules.

supérieure, à Paris, Alain Prochiantz et Alain Joliot, ont découvert une étonnante propriété d'une protéine impliquée dans le développement des neurones chez la drosophile et nommée antennapedia. La protéine induit la production de cellules neuronales à partir de cellules non spécialisées – un processus nommé différenciation neuronale –, et les deux biologistes cherchaient à préciser le mécanisme en jeu en reproduisant son action sur des cellules en culture.

Pour introduire la protéine dans ces cellules, ils ont rendu les membranes cellulaires légèrement perméables par addition de certaines substances, car dans des conditions normales de culture, les cellules n'absorbent pas facilement des molécules aussi grandes que des protéines. À leur grande surprise, cependant, A. Prochiantz et A. Joliot ont constaté que la protéine antennapedia pénétrait même dans les cellules intactes, non perméabilisées, où elle activait la différenciation neuronale. La protéine avait donc atteint sa cible, le noyau cellulaire, où elle jouait son rôle dans la régulation des gènes.

Peu après cette découverte, en 1994, la même équipe a montré qu'antennapedia traverse la membrane des cellules grâce à une petite région de la protéine. Et qu'un