

signaux électriques à travers des chaînes complexes de centaines ou de milliers de neurones.

Une tentative visant à franchir cet obstacle consiste à dresser une carte des connexions anatomiques (ou synapses) qui relient les neurones, une entreprise nommée connectomique (voir la figure 1). Le Projet du connectome humain, récemment lancé aux États-Unis, fournira un schéma structurel du câblage du cerveau. Toutefois, comme pour le ver nématode, ce schéma n'est qu'un point de départ, puisqu'il n'indique pas les signaux électriques fluctuants associés aux processus cognitifs.

Comment enregistrer l'activité des neurones ?

Dans les méthodes classiques les plus fines pour mesurer l'activité neuronale, des électrodes en forme d'aiguilles enregistrent la décharge d'un seul neurone, événement qui correspond à l'émission d'un « poten-

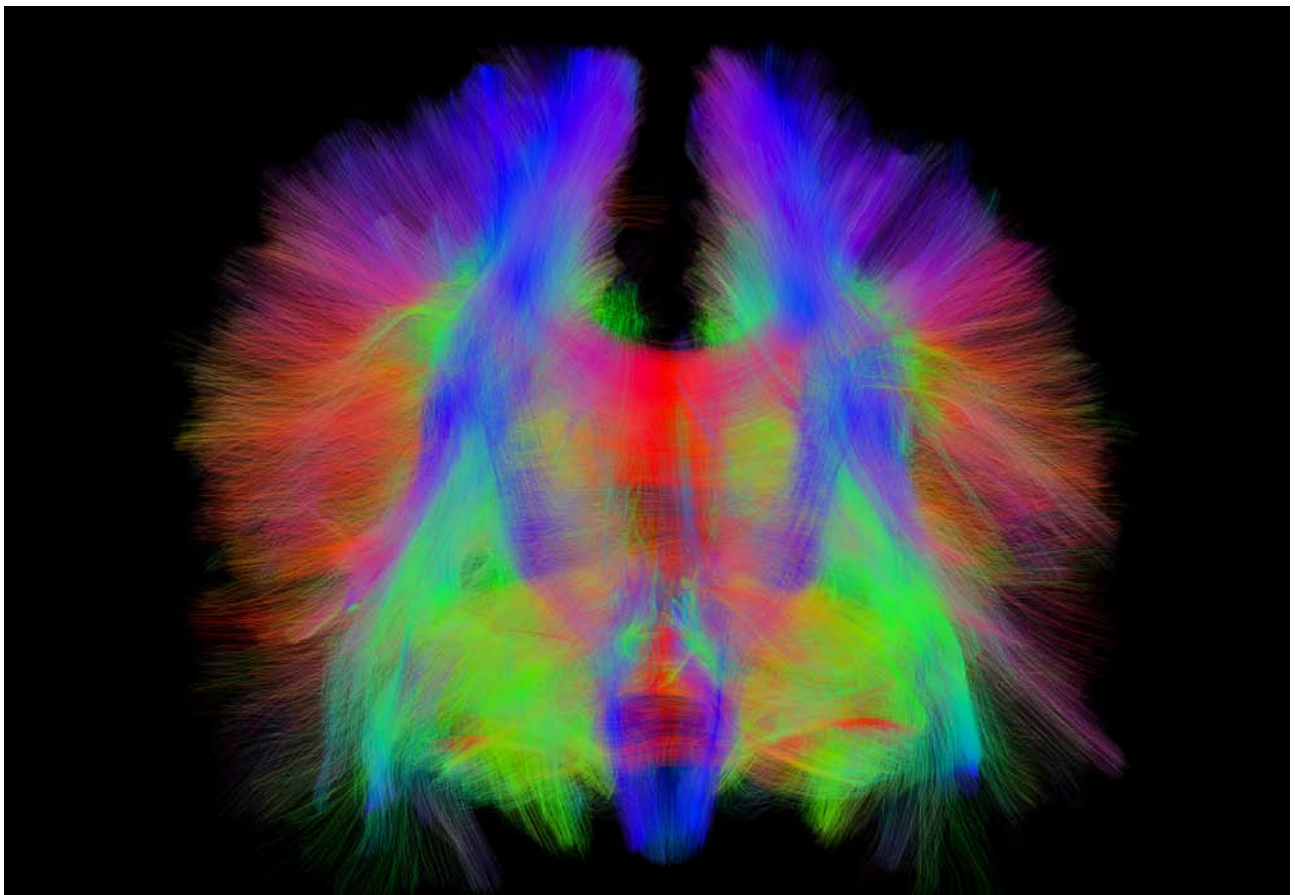
tiel d'action ». Cette impulsion électrique est déclenchée par la réception de signaux chimiques d'autres neurones. Quand un neurone reçoit une stimulation appropriée, le voltage dans la membrane externe de la cellule s'inverse. Ce changement provoque une ouverture des canaux de la membrane et une entrée d'ions positifs (de sodium, de calcium, etc.) dans la cellule. Cet afflux produit à son tour un potentiel d'action, qui parcourt la longue projection de la cellule, l'axone, et déclenche la libération d'un signal chimique vers d'autres neurones, lesquels continuent ainsi à propager le signal.

Enregistrer l'activité d'un seul neurone revient à essayer de suivre le déroulement d'un film en haute définition alors qu'on ne voit qu'un seul pixel. C'est aussi une technique invasive qui peut endommager les tissus cérébraux lorsque les électrodes y pénètrent.

À l'autre bout de l'échelle, les méthodes permettant de suivre l'activité des neurones

à travers le cerveau entier sont aussi inadéquates. Dans l'électroencéphalographie (EEG), technique bien connue et inventée par Hans Berger dans les années 1920, des électrodes placées sur le crâne mesurent l'activité combinée de plus de 100 000 cellules nerveuses sous-jacentes. L'EEG enregistre les variations rapides, à l'échelle de la milliseconde, du signal électrique, mais elle ne peut distinguer les neurones qui sont actifs.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui produit des images où les zones cérébrales actives sont représentées en couleurs, enregistre l'activité dans l'ensemble du cerveau de façon non invasive, mais les résolutions temporelle et spatiale sont faibles. Chaque élément de l'image ou voxel (pixel tridimensionnel) correspond à environ 80 000 neurones. De plus, l'IRMf ne suit pas directement l'activité neuronale, mais enregistre les variations correspondantes du flux sanguin dans les voxels.



Pew-Thian Yap, laboratoire MIND (Université de Caroline du Nord)

1. LA CONNECTOMIQUE a pour objectif d'établir la carte de toutes les connexions neuronales du cerveau. L'image ci-dessus représente ainsi les voies suivies par les fibres de la substance blanche, composée essentiellement d'axones. Dans cette reconstruction obtenue par la technique d'IRM de diffusion, les couleurs codent l'orientation des fibres : rouge pour la direction gauche-droite, vert pour la direction avant-arrière et bleu pour la direction dessus-dessous.

Pour accéder aux schémas d'activation du cerveau dans l'espace et le temps, les chercheurs ont besoin de nouveaux détecteurs capables d'enregistrer les signaux de groupes de plusieurs milliers de neurones.

Les nanotechnologies peuvent aider à réaliser des enregistrements à grande échelle. Des prototypes incorporant plus de 100 000 électrodes sur une base de silicium ont été construits ; de tels dispositifs permettraient d'enregistrer l'activité électrique de dizaines de milliers de neurones de la rétine. Poussée plus avant, cette technologie permettrait d'empiler ces ensembles d'électrodes en structures tridimensionnelles, de miniaturiser les électrodes pour éviter de

léser les tissus et d'allonger le dispositif pour pénétrer profondément dans le cortex cérébral, la couche externe du cerveau. On enregistrerait ainsi l'activité électrique de milliers de neurones chez un patient humain, cellule par cellule.

Les électrodes ne sont que l'un des moyens de suivre l'activité neuronale. Des méthodes allant au-delà de l'utilisation de détecteurs électriques font leur apparition dans les laboratoires. Les biologistes commencent à se servir de techniques conçues par des physiciens, des chimistes et des généticiens pour visualiser des neurones vivants chez des animaux vaquant à leurs occupations quotidiennes.

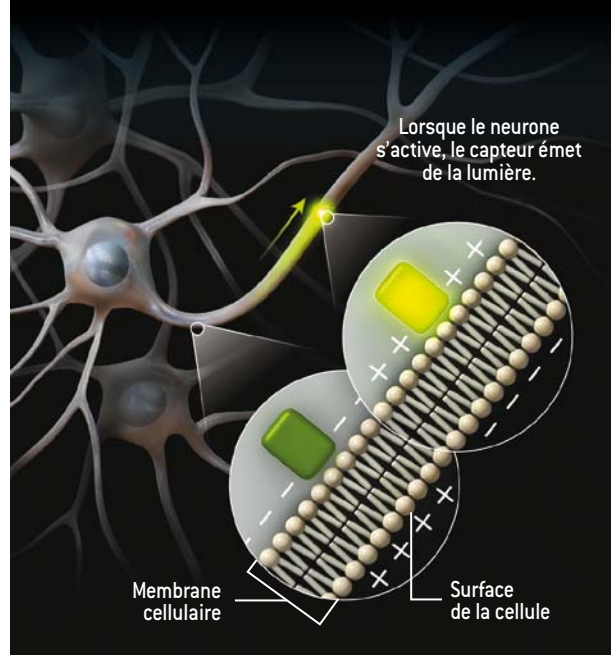
Les travaux de Misha Ahrens et ses collègues, à l'Institut médical Howard Hughes, aux États-Unis, laissent entrevoir ce que l'avenir pourrait nous réserver. L'année dernière, ces chercheurs ont obtenu des images de l'activité des neurones de l'ensemble du cerveau de la larve de poisson zèbre. Ce poisson est l'un des organismes préférés des neurobiologistes, parce que l'espèce est transparente au stade larvaire, ce qui permet d'observer facilement l'intérieur de son corps, et notamment son cerveau. Les chercheurs ont modifié génétiquement les neurones du poisson zèbre pour qu'ils deviennent fluorescents lorsque des ions calcium pénètrent dans la

À L'ÉCOUTE DE MILLIONS DE NEURONES

Les neurobiologistes ont besoin de moyens plus efficaces et moins invasifs pour observer les circuits cérébraux, où des signaux électriques passent d'un neurone à l'autre. Toute un éventail de techniques, certaines déjà utilisées et d'autres n'existant encore que dans l'imagination des chercheurs, pourraient aider les scientifiques à enregistrer les signaux de milliers, voire de millions, de neurones. Elles remplaceront les anciennes méthodes peu précises, qui nécessitent souvent l'utilisation de sondes électriques invasives.

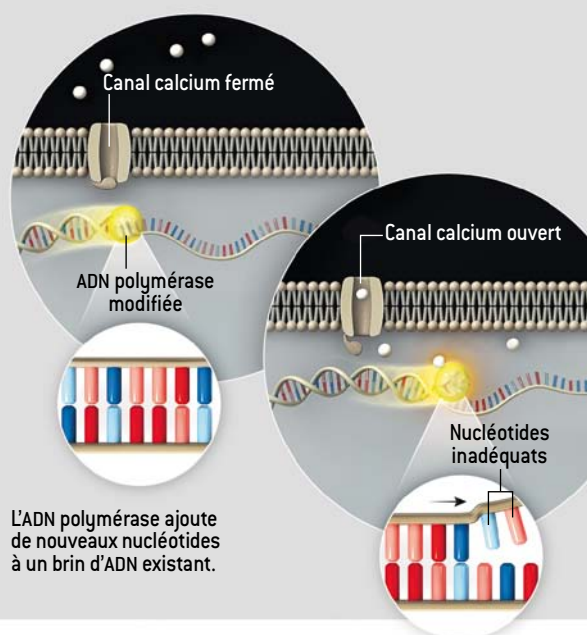
Imagerie de voltage

Dans cette technique, on implante un colorant au sein du neurone afin de déterminer si la cellule est active. Il constitue un capteur, qui émet une fluorescence lorsque le champ électrique à travers la membrane cellulaire change de polarité ; cela se produit quand un signal électrique passe. Un détecteur (*non représenté*) enregistre l'événement et peut aussi suivre l'activité de nombreux autres neurones, marqués à l'aide du même colorant.



Une bande d'enregistrement constituée d'ADN

Une approche radicalement nouvelle, celle de la bande d'enregistrement moléculaire, consisterait selon l'un des scénarios à placer à l'intérieur d'une cellule, mais près de sa surface, un brin d'ADN de séquence de nucléotides connue. Une enzyme, de l'ADN polymérase modifiée, ajouterait ensuite de nouveaux nucléotides qui se lieraient aux premiers pour former un double brin d'ADN (*à gauche*). Lorsqu'un neurone s'active, des ions calcium pénètrent par un canal venant de s'ouvrir dans la membrane. Cet afflux entraîne l'ajout par l'enzyme d'un nucléotide erroné, erreur qui pourrait être détectée lors du séquençage ultérieur du brin d'ADN.



Emily Cooper