

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 physiiciens, des chimistes et des généticiens pour visualiser des neurones vivants chez des animaux vaquant à leurs occupations quotidiennes.

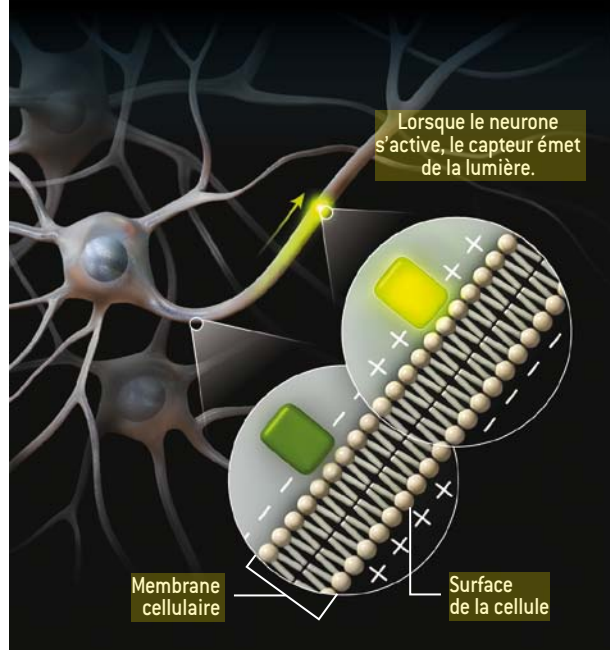
Les travaux de Misha Ahrens et ses collègues, à l'Institut médical Howard Hughes, aux États-Unis, laissent entrevoir ce que l'avenir pourrait nous réserver. L'année dernière, ces chercheurs ont obtenu des images de l'activité des neurones de l'ensemble du cerveau de la larve de poisson zèbre. Ce poisson 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.

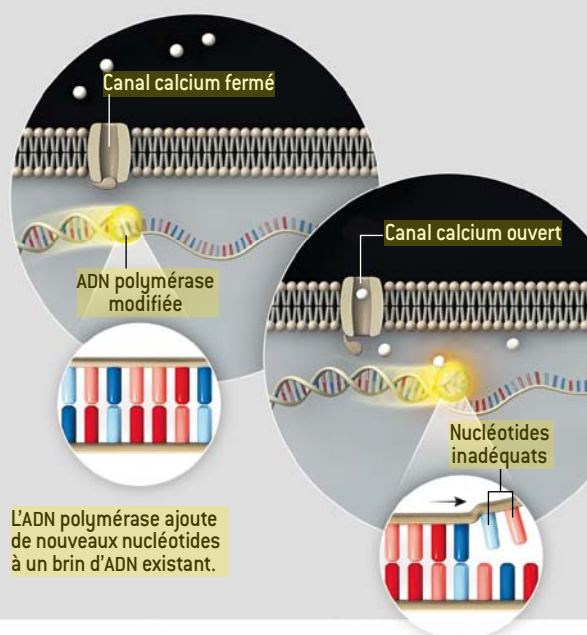
Imagerie de voltage

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

cellule après son activation. Un nouveau type de microscope éclairait le cerveau du poisson zèbre en projetant un feuillet de lumière sur l'organe, pendant qu'un appareil photo effectuait des prises de vue toutes les secondes.

Suivre l'activité d'un cerveau entier

La technique utilisée, l'«imagerie calcique», qui avait été inaugurée par l'un de nous (R. Yuste) pour enregistrer l'activité électrique de circuits neuronaux, a permis de suivre l'activité de 80 pour cent des 100 000 neurones du poisson zèbre (voir la figure 2). L'expérience a montré que lorsque la larve du poisson zèbre est au repos, de nombreuses zones de son système nerveux s'activent et s'éteignent suivant des schémas mystérieux. Depuis que l'électroencéphalographie existe, les chercheurs savent que le système nerveux est, pour l'essentiel, toujours actif. L'expérience réalisée sur le poisson zèbre laisse espérer que grâce à des techniques plus poussées, on pourra relever un défi majeur en neurosciences : comprendre l'activation spontanée et incessante de grands groupes de neurones.

L'expérience du poisson zèbre n'est qu'un début, car les neurosciences ont besoin de techniques encore plus performantes pour que l'on comprenne comment l'activité cérébrale engendre des comportements. De nouveaux microscopes doivent être conçus pour visualiser en trois dimensions l'activité cérébrale. De plus, l'imagerie calcique est trop lente pour suivre l'activation rapide des neurones et elle est également incapable de mesurer les signaux inhibiteurs qui ralentissent l'activité électrique de la cellule.

Des neurophysiologistes, en collaboration avec des généticiens, des physiciens et des chimistes, essaient d'améliorer des techniques optiques qui enregistrent directement l'activité des neurones en détectant les variations de potentiel électrique dans leur membrane. Des colorants dont les propriétés optiques varient avec le voltage, et qui seraient soit fixés à la surface du neurone, soit intégrés à la membrane elle-même par

génie génétique, pourraient faire mieux que l'imagerie calcique. Cette technique alternative, l'«imagerie de voltage», permettrait à terme d'enregistrer l'activité électrique de chacun des neurones d'un circuit entier.

Cependant, l'imagerie de voltage n'en est qu'à ses débuts. Les chimistes doivent augmenter la capacité des colorants à changer de couleur lorsqu'un neurone s'active. Il faut également concevoir les colorants de façon à ce qu'ils n'endommagent pas le neurone lui-même. Déjà, cependant, des biologistes moléculaires élaborent des sondes de voltage codées

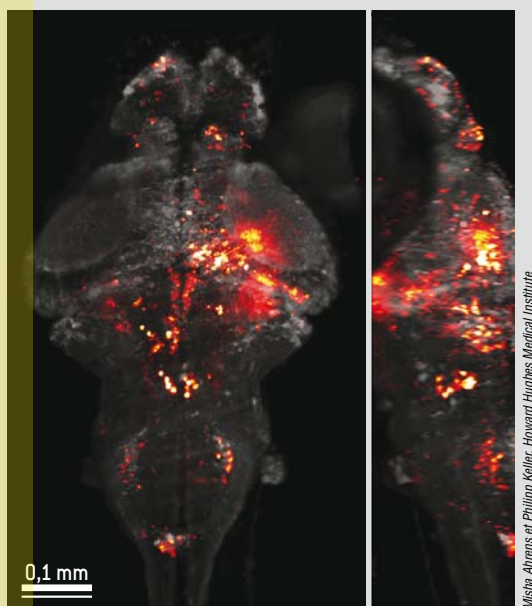
présentant des effets quantiques et dont on peut ajuster avec précision les propriétés optiques telles que la couleur ou l'intensité de la lumière émise. Les nanodiamants, autre nouveau matériau issu de l'optique quantique, sont très sensibles aux variations des champs électriques liés à l'activité neuronale. On pourrait aussi associer des nanoparticules à des colorants organiques, classiques ou obtenus par génie génétique, pour produire des molécules hybrides où une nanoparticule servirait d'antenne pour amplifier les faibles signaux produits par des colorants fluorescents, au moment où un neurone est activé.

Un autre défi technique que pose la visualisation de l'activité neuronale est la difficulté de transmettre de la lumière aux circuits neuronaux situés loin de la surface du cerveau et de collecter celle qu'ils émettent. Pour résoudre ce problème, les spécialistes de neurotechnologie commencent à collaborer avec des chercheurs d'autres domaines qui ont eux aussi besoin de voir à travers des objets solides de façon non invasive, qu'il s'agisse de la peau, du crâne ou de l'intérieur d'une puce d'ordinateur.

Les scientifiques savent depuis longtemps qu'une partie de la lumière qui atteint un objet est diffusée, et que les photons diffusés peuvent, en principe, révéler des détails de l'objet.

Par exemple, la lumière d'une lampe électrique placée d'un côté de la main traverse cette dernière et ressort sous la forme d'une lueur diffuse, sans donner d'indication sur la localisation des os ou des vaisseaux sanguins. Mais les informations sur le chemin qu'emprunte

la lumière à travers la main ne sont pas totalement perdues. Les ondes lumineuses désordonnées diffusent, puis interfèrent les unes avec les autres. De nouvelles méthodes de calcul permettent, à partir de la lumière diffusée, de reconstruire une image de ce qui se trouve à l'intérieur. Par exemple, Rafael Piestun et ses collègues, à l'Université du Colorado, ont utilisé cette technique pour voir à travers un matériau opaque. Ces méthodes pourraient également être combinées avec d'autres techniques optiques, notamment celles utilisées par les astronomes pour corriger



2. UNE VUE DORSALE ET LATÉRALE de l'activité cérébrale de la larve (transparente) du poisson zèbre, dont le cerveau compte 100 000 neurones environ. Les neurones ont été génétiquement modifiés de façon qu'ils deviennent fluorescents lorsque les ions calcium pénètrent dans la cellule neuronale à la suite de son activation. Cette technique de visualisation de l'activité des neurones est nommée imagerie calcique.

Misha Ahrens et Philipp Keller, Howard Hughes Medical Institute

génétiquement ; il s'agit de cellules qui synthétisent une protéine fluorescente pouvant s'intégrer à la membrane externe des cellules. Une fois en place, ces protéines réagissent aux modifications du voltage du neurone par un changement d'intensité de leur fluorescence.

Comme pour les électrodes, des systèmes nanotechnologiques peuvent être utiles. À la place de colorants organiques ou d'indicateurs génétiques, il est possible de réaliser un nouveau type de détecteur de voltage constitué de «boîtes quantiques», de petites particules semi-conductrices