

les distorsions de la lumière des étoiles introduites par l'atmosphère. L'optique dite computationnelle aiderait ainsi à visualiser la lueur fluorescente émanant de colorants qui s'éclairent quand les neurones situés en profondeur s'activent.

Certaines de ces nouvelles techniques optiques ont déjà été utilisées avec succès pour visualiser, à plus d'un millimètre de profondeur, l'intérieur du cerveau chez l'animal ou chez l'homme, après retrait d'un morceau de la boîte crânienne. Un peu plus perfectionnées, ces techniques offriraient un moyen de voir à travers l'épaisseur du crâne.

Toutefois, l'imagerie optique trans-crânienne ne permettra pas de pénétrer suffisamment pour détecter des structures situées en profondeur. Une autre invention récente permet d'aborder ce problème : la micro-endoscopie. Cette technique consiste à insérer un tube étroit mais flexible dans l'artère fémorale, puis à le guider vers une autre partie du corps, par exemple le cerveau, qui sera exploré à l'aide des

guides lumineux microscopiques insérés dans le tube. En 2010, une équipe de l'Institut Karolinska à Stockholm a fait la démonstration d'un « extroducteur », un dispositif permettant de perforer en toute sécurité l'artère ou la veine dans laquelle se faufile l'endoscope, ce qui rend accessible à l'inspection n'importe quelle partie du cerveau, et pas seulement son système vasculaire.

De l'ADN pour révéler l'activité d'un neurone ?

Les électrons et les photons sont les candidats les plus évidents pour enregistrer l'activité électrique cérébrale, mais ce ne sont pas les seuls. Dans un futur encore éloigné, l'ADN pourrait aussi jouer un rôle essentiel dans l'analyse de l'activité neuronale, comme le suggère une étude du laboratoire de l'un de nous (G. Church), publiée en 2012.

L'idée est de modifier génétiquement des animaux de laboratoire pour que leurs neurones synthétisent une « bande d'enre-

gistrement moléculaire », une molécule qui change de façon particulière et détectable quand le neurone s'active. Selon l'un des scénarios envisagés, la bande d'enregistrement serait synthétisée par une enzyme nommée ADN polymérase. Cette enzyme commencerait par fabriquer en continu un long brin d'ADN qui se lie à un autre brin composé d'une séquence préétablie de nucléotides (les « lettres » qui forment les éléments constitutifs de l'ADN). Un afflux d'ions calcium, dû à l'activation d'un neurone, entraînerait alors la production par la polymérase d'une séquence différente de lettres, autrement dit des « erreurs » dans le placement prévu des nucléotides.

Le séquençage du double brin de nucléotides qui en résulterait fournirait, par une technique innovante, le « séquençage fluorescent *in situ* », l'enregistrement des différents changements, c'est-à-dire des erreurs par rapport à la bande d'enregistrement d'origine, qui correspondent soit à l'intensité, soit au moment de l'activation de chacun des neurones d'un tissu cérébral.

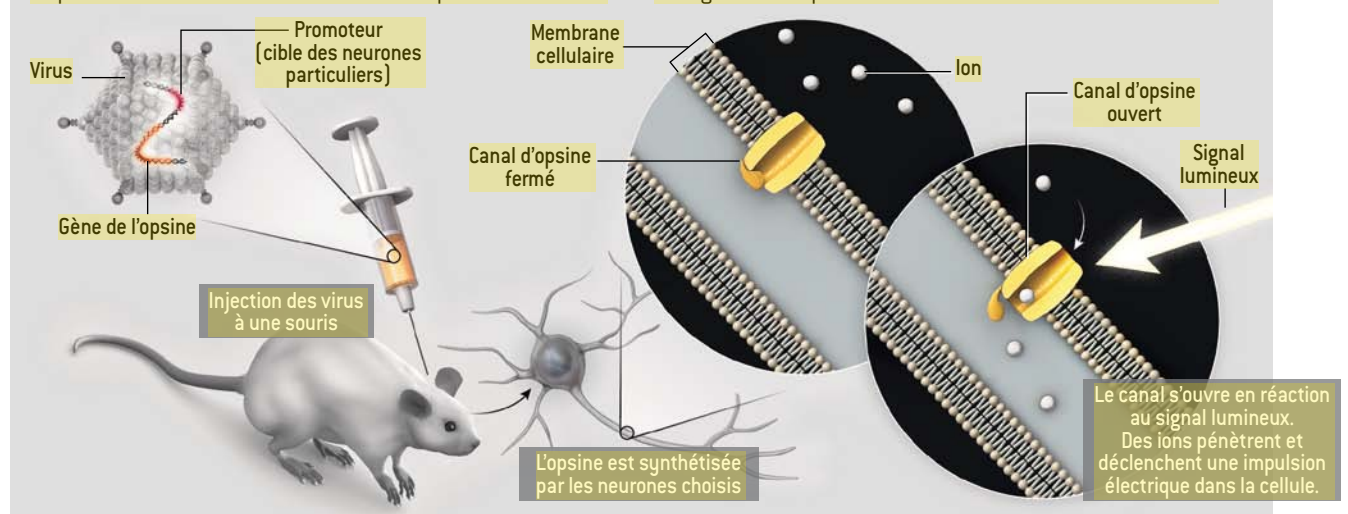
INSTALLER UN INTERRUPTEUR NEURONAL À FONCTIONNEMENT OPTIQUE

Au-delà de l'observation des signaux électriques qui passent dans les circuits, les neurobiologistes cherchent de plus en plus à activer et éteindre à volonté des circuits individuels, afin d'apprendre à contrôler des formes particulières d'activité cérébrale. Ces techniques, dont deux reposent sur des signaux optiques (*ci-dessous*), sont encore balbutiantes, mais pourraient un jour aider à supprimer les crises d'épilepsie ou les tremblements de la maladie de Parkinson.

Le principe de l'optogénétique

Comme son nom l'indique, cette technique consiste à combiner un signal optique et du génie génétique pour activer un circuit cérébral chez un animal vivant. Tout d'abord, un gène codant une protéine photosensible, une opsine, est inséré dans un virus inactivé. Injecté à un animal, le virus introduit le gène dans des neurones. Le promoteur situé sur l'ADN inséré assure que seuls certains

neurones synthétisent l'opsine, qui forme un canal ionique, et l'insèrent dans leur membrane. Un signal lumineux acheminé par une fibre optique introduite dans le crâne d'une souris ouvre le canal membranaire formé par l'opsine. Des ions, porteurs d'une charge électrique, pénètrent alors dans le neurone et déclenchent un signal électrique dans la cellule.



De telles manipulations relèvent de la biologie de synthèse, domaine où les chercheurs se servent des matériaux biologiques un peu comme des pièces d'une machine. Dans un registre similaire, on envisage la possibilité de créer des cellules artificielles se comportant comme des sentinelles biologiques. Une cellule obtenue par génie génétique pourrait servir d'électrode biologique d'un diamètre inférieur à celui d'un cheveu, que l'on pourrait placer près d'un neurone et qui détecterait son activation. Un nanocircuit intégré à l'intérieur de la cellule artificielle enregistrerait les activations du neurone et transmettrait à un ordinateur les données recueillies à l'aide d'une liaison sans fil.

Ces dispositifs nanométriques, qui combinent des composants électroniques et biologiques, pourraient être alimentés de l'extérieur par des ultrasons, voire de l'intérieur de la cellule par du glucose, de l'ATP ou une autre molécule.

Pour comprendre ce qui se passe dans le vaste réseau des circuits cérébraux, il ne suffit pas d'avoir des images. Il faudra

avoir la possibilité d'activer ou d'inhiber à volonté certains groupes de neurones pour tester ce que font ces cellules. L'optogénétique, technique qui s'est beaucoup répandue ces dernières années, consiste à modifier génétiquement des animaux de façon à ce que leurs neurones produisent des protéines photosensibles. Exposées à la lumière d'une longueur d'onde particulière, acheminée au neurone par une fibre optique, ces protéines peuvent soit activer ce dernier, soit l'éteindre.

Des interrupteurs contrôlés par la lumière

L'optogénétique a été utilisée par des chercheurs pour activer des circuits neuronaux impliqués par exemple dans le plaisir ou dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson. On a même réussi, par cette technique, à « implanter » de faux souvenirs à des souris.

En raison de son recours au génie génétique, l'optogénétique nécessitera de longues

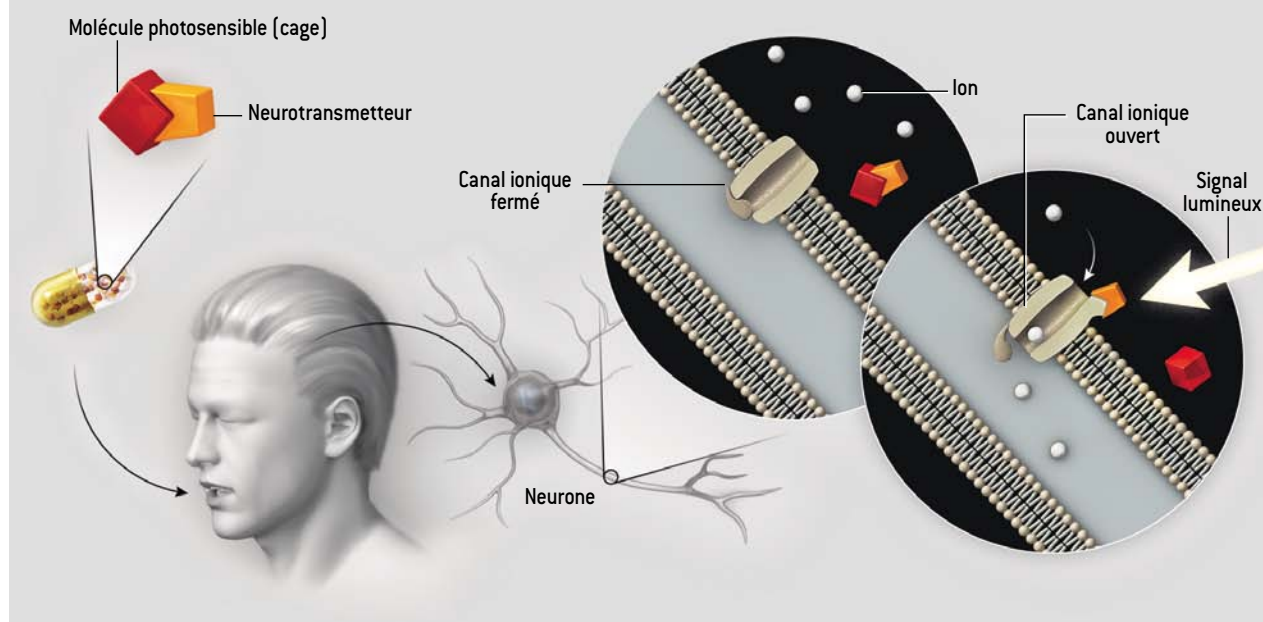
procédures d'autorisation avant de pouvoir être testée ou utilisée à titre thérapeutique chez l'être humain. Une alternative plus pratique pour certaines applications a été démontrée en insérant des neurotransmetteurs, des molécules qui régulent l'activité des neurones, dans des « cages » chimiques photosensibles. Exposée à la lumière, la cage se rompt et le neurotransmetteur qu'elle contient s'en échappe et agit.

En 2012, Steven Rothman, de l'Université du Minnesota, en collaboration avec le laboratoire de R. Yuste, a placé des cages de ruthénium contenant du GABA, un neurotransmetteur qui diminue l'activité neuronale, sur le cortex cérébral de rats chez qui l'on déclenchait, par des moyens chimiques, des crises d'épilepsie. Une impulsion de lumière bleue dirigée sur le cerveau libérait le GABA et avait pour effet d'atténuer les crises. Des approches « optochimiques » similaires sont actuellement utilisées pour explorer la fonction de certains circuits neuronaux. Développées plus avant, elles pourraient être mises

Le principe de l'optochimie

Une technique alternative, nommée optochimie, évite le recours à de lourdes techniques de génie génétique. Un patient prendrait d'abord un comprimé contenant une molécule photosensible en forme de cage, à laquelle est attaché un neurotransmetteur, qui régule l'activité neuronale. À l'arrivée du contenu du comprimé

dans le cerveau, une impulsion lumineuse émise par un endoscope détacherait le neurotransmetteur, qui se fixerait alors sur un canal de la membrane cellulaire et l'ouvrirait pour laisser entrer des ions. Ces derniers déclencheraient ensuite l'activation du neurone, où une impulsion électrique se propagerait alors.



Emily Cooper