

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

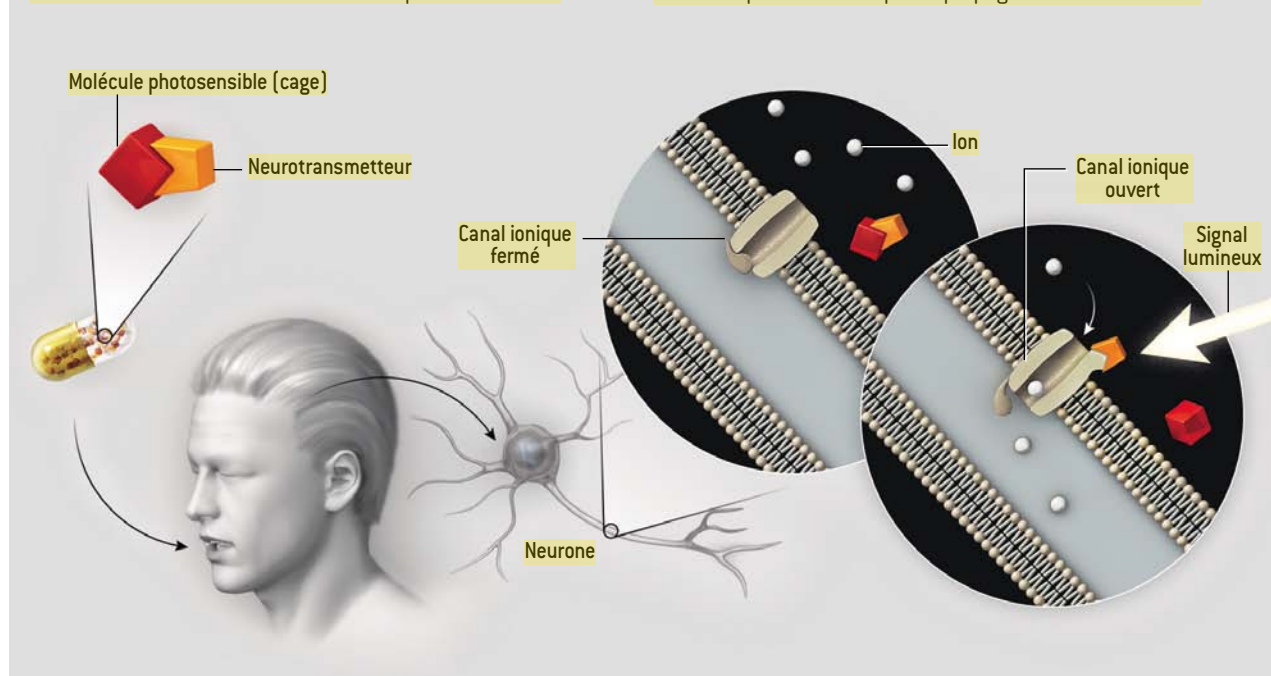
procédures d'autorisation avant de pouvoir être testée ou utilisée à titre thérapeutique chez l'être humain. Une alternative plus pratique pour certaines applications a été démontrée en insérant des neurotransmetteurs, des molécules qui régulent l'activité des neurones, dans des «cages» chimiques photosensibles. 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

en œuvre pour soigner certains troubles neurologiques ou mentaux.

La route est encore longue entre la recherche fondamentale et les applications cliniques. Chacune des nouvelles idées pour réaliser des mesures à grande échelle et manipuler l'activité neuronale devra être testée sur les drosophiles, les nématodes et les rongeurs, avant de passer à l'être humain. Grâce à d'intenses efforts, les chercheurs pourront, d'ici cinq ans peut-être, visualiser et contrôler par des moyens optiques une bonne partie des quelque 100 000 neurones du cerveau d'une drosophile.

La technologie permettant d'enregistrer et de moduler l'activité neuronale d'une souris éveillée pourrait ne pas être disponible avant dix ans. Certaines techniques, telle l'utilisation d'électrodes fines pour corriger des dysfonctionnements dans les circuits neuronaux de patients déprimés ou épileptiques, pourraient intégrer la pratique médicale au cours des prochaines années, tandis que pour d'autres, il faudra une décennie ou plus.

À mesure du progrès des nanotechnologies, les chercheurs devront améliorer la gestion et le partage d'énormes masses de données. L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure. Ce n'est pas insurmontable. De grandes structures de recherche, analogues aux observatoires astronomiques, aux centres de génomique et aux accélérateurs de particules, pourraient acquérir, intégrer et distribuer ces flux de données numériques. Tout comme le Projet du génome humain a donné naissance au domaine de la bio-informatique pour faire face aux données du séquençage, les neurosciences computationnelles pourraient décoder les fonctionnements de systèmes nerveux entiers.

La capacité d'analyser des masses gigantesques de données préparerait le terrain à de nouvelles théories sur la façon dont la cacophonie apparente des activations neuronales se traduit par des perceptions, de l'apprentissage et de la mémorisation. Cela aiderait aussi à confirmer ou écarter des théories qui n'ont pas pu être testées auparavant. D'après l'une des théories avancées, les nombreux neurones qui participent à l'activité d'un circuit développent au fil du temps des séquences particulières d'activation, nommées attracteurs, qui seraient la base d'états cérébraux

L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure.

■ BIBLIOGRAPHIE

T. R. Insel *et al.*, **The NIH BRAIN initiative**, *Science*, vol. 340, pp. 687-688, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **Nanotools for neuroscience and brain activity mapping**, *ACS Nano*, vol. 7(3), pp. 1850-1866, 2013.

M. B. Ahrens *et al.*, **Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy**, *Nature Methods*, vol. 10, pp. 413-420, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **The brain activity map project and the challenge of functional connectomics**, *Neuron*, vol. 74(6), pp. 970-974, 2012.

émergents – une pensée, un souvenir ou une décision.

Une meilleure compréhension des circuits neuronaux permettrait d'améliorer le diagnostic de troubles tels que la maladie d'Alzheimer et l'autisme, et de mieux connaître leurs causes. Cela aura sans doute des conséquences économiques positives sur la médecine et les biotechnologies. Comme pour le projet du génome humain, des questions éthiques et juridiques se poseront, en particulier si ces recherches conduisent à la possibilité de discerner ou de modifier les états mentaux – ce qui exigera de recueillir le consentement des patients et de respecter leur vie privée.

Pour que les diverses initiatives concernant le cerveau aboutissent, les scientifiques et leurs commanditaires doivent cependant rester centrés sur l'objectif de l'imagerie et de la manipulation de circuits neuronaux. L'idée de l'initiative BRAIN est née d'un article publié dans la revue *Neuron* en juin 2012, dans lequel, avec nos collègues, nous suggérions une collaboration durable entre physiciens, chimistes, nanoscientifiques, biologistes moléculaires et neuroscientifiques pour développer une « carte de l'activité cérébrale » issue de nouvelles techniques permettant de mesurer et contrôler l'activité de circuits cérébraux entiers.

À mesure de l'avancée du projet BRAIN, il convient de garder le cap initial, à savoir le développement d'outils. Les recherches sur le cerveau constituent un domaine très vaste et l'initiative BRAIN pourrait facilement se transformer en une liste de souhaits hétéroclites visant à satisfaire les intérêts particuliers des nombreuses sous-disciplines des neurosciences. Elle pourrait ainsi se réduire à un simple financement supplémentaire de ce domaine. Dans ce cas, les progrès se feraient au hasard et des défis techniques majeurs pourraient ne jamais être relevés.

La mise au point d'instruments visualisant l'activité électrique de millions de neurones de régions cérébrales entières ne pourra se faire qu'au prix d'un effort soutenu d'une vaste équipe pluridisciplinaire de chercheurs. Les techniques ainsi développées pourront alors être mises au service de la communauté des neurosciences, de la même façon que le sont les observatoires pour les astronomes.

Nous sommes convaincus que sans ces nouveaux outils, la science du cerveau ne pourra guère progresser. ■