

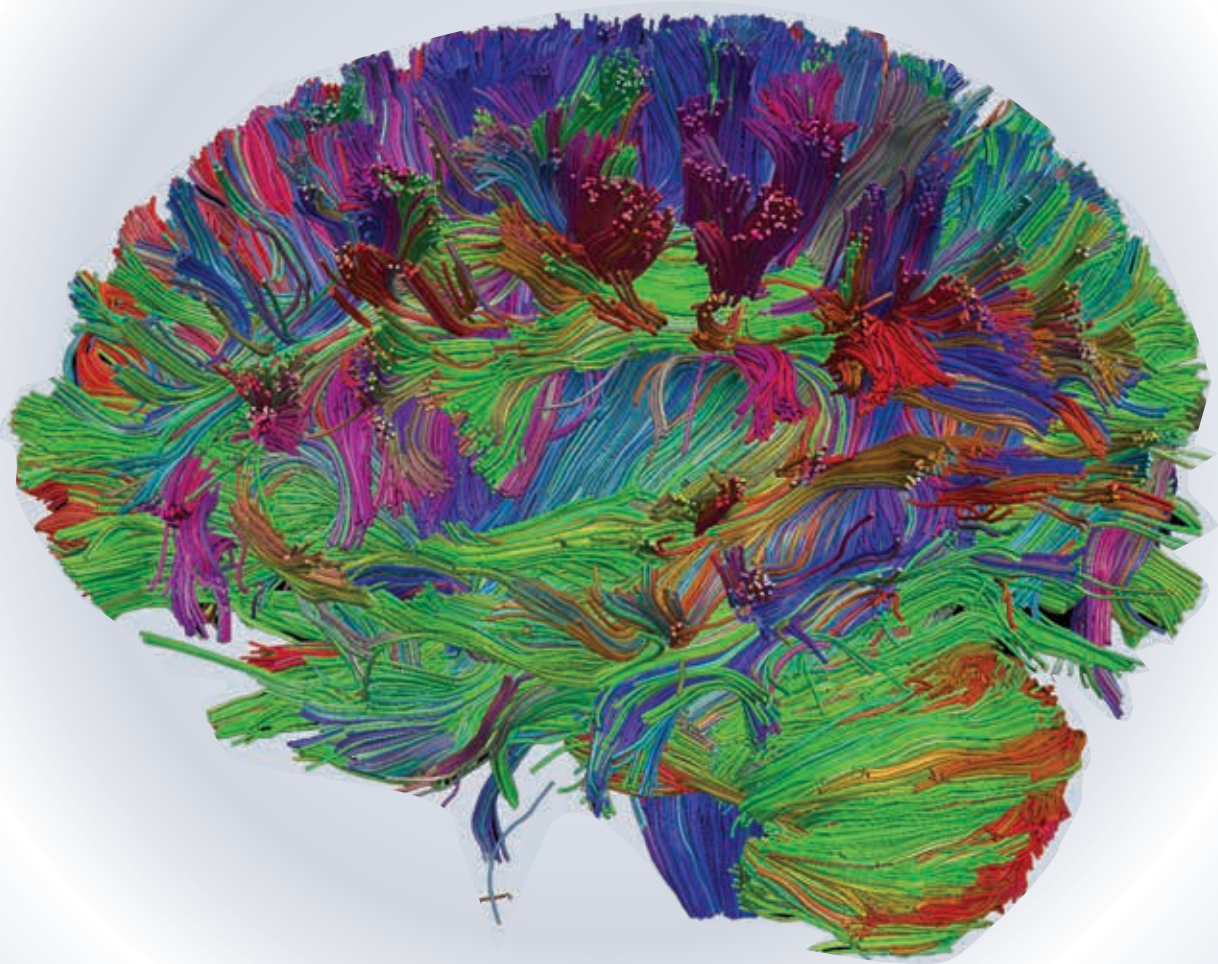
LA RÉFÉRENCE MONDIALE
EN NEUROSCIENCES

4^e
édition

NEUROSCIENCES

à la découverte du cerveau

Mark F. Bear • Barry W. Connors • Michael A. Paradiso



Traduction et adaptation André Nieoullon



Éditions Pradel

4^e
édition

NEUROSCIENCES

à la découverte du cerveau

4^e
édition

NEUROSCIENCES

à la découverte du cerveau

Mark F. Bear, Ph.D.

*Picower Professor of Neuroscience
The Picower Institute for Learning and Memory
Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts, États-Unis*

Barry W. Connors, Ph.D.

*L. Herbert Ballou University Professor
Professor of Neuroscience and Chair
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island, États-Unis*

Michael A. Paradiso, Ph.D.

*Sidney A. Fox and Dorothea Doctors Fox
Professor of Ophthalmology and Visual Science
Department of Neuroscience
Brown University
Providence, Rhode Island, États-Unis*

Traduction et adaptation

André Nieoullon

*Professeur de Neurosciences
Université d'Aix-Marseille
Marseille, France*



Éditions Pradel

Dédicace

*Anne, David et Daniel
Ashley, Justin et Kendall
Brian et Jeffrey
Wendy, Bear et Boo*

L'éditeur décline toute responsabilité, exprimée ou implicite, y compris toute garantie quant à l'exactitude, la compréhension ou l'actualité du contenu de l'ouvrage.

Ce travail ne peut en aucun cas se substituer à une évaluation clinique par un professionnel de santé de l'état d'un patient, considérant, entre autres, que l'évaluation de l'état d'un patient et la prescription médicale doit prendre en compte, à titre individuel, toute une série de paramètres comme l'histoire individuelle du malade, son âge, son poids, son genre, les résultats d'examen cliniques et paracliniques, y compris les traitements dont il bénéficie au moment de l'examen et du diagnostic. L'éditeur ne donne ainsi aucune recommandation ou conseil d'ordre médical et cet ouvrage doit être considéré comme un outil de référence dans un contexte théorique. Seuls les professionnels de santé, et non l'éditeur, sont habilités à utiliser les informations contenues dans cet ouvrage afin d'éclairer leur appréciation clinique et de les aider au diagnostic et à la prescription médicale.

Compte tenu de l'avancée rapide des connaissances dans le domaine médical et de la santé, plus généralement, les indications figurant dans cet ouvrage, notamment en ce qui concerne les médicaments à utiliser et les doses à prescrire, doivent faire l'objet de vérifications par les professionnels de santé au moment d'une éventuelle prescription. Ainsi, au moment de la prescription de ces médicaments, les professionnels de santé sont invités à se référer d'abord aux notices d'utilisation associées à chaque produit par le laboratoire qui le commercialise, pour en vérifier les conditions d'utilisation, les avertissements sur les éventuels effets secondaires et les associations médicamenteuses, les dosages spécifiques à chaque catégorie de patients, de même que les contre-indications potentielles, notamment lorsqu'il s'agit d'un médicament nouveau, encore peu prescrit et dont la gamme d'utilisation thérapeutique en ce qui concerne le dosage est resserrée. Conformément à la réglementation en vigueur, l'éditeur ne saurait être tenu responsable pour toute atteinte ou dommage à la personne qui résulterait de l'utilisation abusive et non conforme à la Loi des données figurant dans cet ouvrage.

© John Libbey Eurotext, Paris, 2016, 4^e édition française

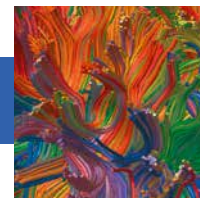
Éditions Pradel
John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
France
e-mail : contact@jle.com
<http://www.jle.com>

ISBN 978-2-36110-082-7

Tous droits réservés. Ce livre est protégé par copyright. Aucune partie de ce livre ne peut être reproduite ou communiquée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, y compris la photocopie, le scanning, ou d'autres procédés électroniques, ou utilisée par un système de recherche, d'archivage et d'information sans l'autorisation écrite du propriétaire du copyright, sauf pour de courtes citations dans le corps d'un article ou d'une revue.

Ce livre est une traduction de la 4^e édition de *Neuroscience – Exploring the Brain*
© 2015 Wolters Kluwer, USA
Publié en accord avec Wolters Kluwer, USA.

PRÉFACE À L'ÉDITION FRANÇAISE



Les neurosciences ont acquis une autonomie récente au sein des sciences de la vie dont elles représentent désormais le plus important domaine de recherche. Les sciences du cerveau fédèrent des dizaines de disciplines plus ou moins autonomes qui explorent avec des méthodes et des niveaux d'approches qui leur sont propres la nature du fonctionnement du système nerveux. Boulimiques, elles absorbent toutes les autres sciences, mathématiques, physique, techniques de l'information, biologie moléculaire, génomique, etc., jusqu'aux sciences humaines et sociales. De fait, l'accaparement de toutes les nouvelles technologies est le moteur d'un développement qui accumule les superlatifs par le nombre des laboratoires et des chercheurs, des doctorants, des journaux internationaux (plus de 300). Les publications s'amoncellent d'une manière exponentielle et les informations accumulées apparaissent à beaucoup d'entre nous sous la forme d'un mur conceptuellement impénétrable. Cette évolution renforce une tendance pour chaque chercheur à s'enfermer dans sa propre sous-discipline, elle-même complexe et en perpétuelle évolution.

À titre d'exemple, il est désormais admis que les connaissances structurales et fonctionnelles, de plus en plus précises et généralement obtenues à l'aide de modèles animaux, constituent les bases nécessaires pour appréhender la nature des dysfonctionnements et maladies psychiatriques. La démarche est conforme aux principes de la médecine expérimentale depuis Claude Bernard. Dans le sillage de la *Decade of the Brain* (États-Unis, 1990-2000), des dizaines de milliards d'euros ont été affectés des deux côtés de l'Atlantique pour découvrir les causes, les mécanismes physiopathologiques et les traitements de ces maladies, essentiellement à partir d'approches moléculaires et génomiques. « Mieux connaître pour guérir » est le programme imposé par les agences de financement partout dans le monde. Cependant, en dépit d'efforts gigantesques, aucune stratégie n'est présentement disponible pour proposer une conception cohérente des processus psychopathologiques et corollairement, une neuropharmacologie efficace, restée en l'état depuis des décennies.

Les neurosciences, globalement, progressent sur les bases du réductionnisme, le projet mis en œuvre s'exprimant selon deux dogmes. L'un, fondamental, stipule que tout ce que le cerveau fait (pensées, imaginaire, comportement, etc.) est explicable à partir de ses composants de base, les neurones ; l'autre, dit de l'identité, énonce que tout événement mental correspond à un événement cérébral qui lui est causal, de telle sorte que la connaissance de ce dernier permet la connaissance du premier. Rien n'arrêtera cette ardente quête pour démonter, pièce par pièce, jusque dans son infime construction, les mécanismes de la machine cérébrale. Ainsi, de nombreux laboratoires concentrent leurs efforts pour enfin cartographier les connexions synaptiques d'un seul neurone dans un cerveau de souris. Au bout de ce gigantesque effort se concrétisera l'espoir de proposer une « théorie du cerveau » intelligible et à terme, si l'on parvient à reconstruire un tout à partir des éléments, pourra-t-on résoudre le dilemme connaître *versus* comprendre. Le cerveau humain pourrait alors se comprendre lui-même. Pour de nombreux chercheurs, cependant, cette quête d'une cohérence globale, d'une synthèse, est devenue une tâche impossible. Certains parlent d'impasse, ou de crise. Ceci n'aurait rien de redoutable : toutes les grandes disciplines scientifiques en ont connu avant de renaître sur d'autres bases théoriques, technologiques et surtout paradigmatiques. Rien de surprenant si l'on considère que l'on s'adresse à l'ensemble constitué le plus complexe de l'univers, celui qui permet de connaître tous les mondes possibles. Retenue et modestie sont de mise.

Paradoxalement les neurosciences n'ont jamais été aussi populaires. Elles envahissent l'univers médiatique. Des découvertes devant expliquer l'humain, le changer, le guérir de ses maux, sont divulguées de par le monde quotidiennement. Il est vrai que la médiatisation est un appât irrésistible pour certains, aidés en cela par un journalisme vulgaire. Il est de mode d'ajouter le préfixe « neuro » à tout substantif afin de créer des dizaines de nouveaux champs d'intérêt, avec autorité et sans scrupule, du neurodroit à la neuroéconomie, la neurophilosophie ou la neuroéthique en passant par la neurocuisine.

*

Depuis la nuit des temps la transmission du savoir relève d'un art réservé à une catégorie particulière d'individus non seulement qui savent et mais surtout, qui ont un esprit clair. Connaître est commun, vouloir transmettre et savoir transmettre est plus rare. Ici nous sommes dans un autre monde, celui où se retrouvent tous ceux que nous appelons les Maîtres. Nos Maîtres, de la petite école jusqu'aux hauts grades, habitent à jamais nos mémoires et continuent de faire de nous ce que nous serons toujours : des apprentis. Ils paraissent tout savoir, mais ils avaient à nos yeux cet esprit critique peu commun qui les rendait capables d'extraire avec certitude l'essentiel, de déblayer nos esprits des scories qui naturellement l'encombrement pour nous offrir les bases sur lesquelles nous avons pu, avec le temps, à notre tour construire. Et l'on entend encore « ... il a été l'élève de... », manière de dire que la personne a hérité d'une certaine forme de savoir et de l'art de le transmettre. Il est implicitement entendu que le Maître restera inégalé, entouré d'une respectueuse affection.

L'enseignement, me semble-t-il, n'est plus une activité aussi honorée qu'elle le fût. Est-il possible d'imaginer qu'il y a quelques décennies, le professeur entrant dans l'amphithéâtre précédé et annoncé par un appariteur, les étudiants se levaient, entendaient « asseyez-vous » et le cours commençait avec craie et tableau vers lequel les têtes étaient orientées, mues en va-et-vient pour transcrire notes et schémas, dans le silence ; il en était ainsi dans les facultés de sciences ou de médecine. L'apprenti-enseignant que j'étais s'entendait dire « une heure de cours, dix heures de préparations ». Il me vient en mémoire que l'une des nombreuses réformes subies - et enterrées - par notre enseignement supérieur stipulait que les plus anciens du corps professoral devaient se produire devant les étudiants nouveaux venus dans l'université. Sage proposition pour ceux qui devaient recevoir, mais plus encore, pour ceux qui devaient transmettre.

Quel que soit le symbole, des piliers ou de la pierre angulaire, il faut construire l'édifice à partir de bases. On ne transmet pas des parcelles, mais un tout ayant une cohérence de la première à la dernière ligne, reposant sur un cheminement historique, à chaque étape les vérités naissant de contradictions. L'esprit critique surplombe le savoir. Il faut craindre que ne s'engramment dans les neurones de nos étudiants des enseignements dispensés à partir de champs précis et limités de recherche, spécialisés, enracinés dans le présent, coupés de la longue accumulation temporelle des savoirs, nourris de repères bibliographiques ne dépassant pas 5 ans. Cela forme des esprits rectilignes peu enclins à exhumer des contradictions, à formuler des hypothèses nouvelles, à détecter les impasses des modèles existants de pensée et de représentation et globalement peu aptes à œuvrer pour des changements de paradigme. La fragmentation du savoir pourrait s'aggraver en raison d'un clicktivisme qui paraît se généraliser, qui morcelle au détriment du tout.

*

Ces quelques réflexions, parmi d'autres, naissaient alors que j'avais sous les yeux, sur le bureau, ce magnifique ouvrage écrit par Mark Bear, Barry Connors et Michael Paradiso. Il s'agit d'une quatrième édition revue et actualisée ; la première datait de 1996. Vingt ans pour parfaire, réécrire, compléter. Elle rassemble les connaissances fondamentales et actuelles de la discipline. Nos pensées oscillent entre un monde de publications dont on ne voit pas de fin et un

ensemble précis, rectangulaire, épais de 1 000 pages, un coffret d'un bon poids que l'on nous offre contenant une cohérence dans le savoir, qui se déroule avec sagesse de la première à la dernière page. Résultat impressionnant devant lequel on se sent humble. Cohérence du tout, un tout cohérent. L'immense savoir transformé par la volonté de transmettre, un art de la transmission qui nous saisit d'émerveillement. Il me revient à l'esprit ces manuscrits de nos grands auteurs, à la Bibliothèque nationale, les mots remplacés, les lignes réécrites et surtout, ce qui m'a toujours plongé dans la perplexité, ces pages supprimées par des traits de plume en croix : jetées comme hors sujet, ou inutiles au propos essentiel, ou comme source de confusion. L'on imagine ici le tri délicat, la réflexion inquiète pour les choix nécessaires devant le « mur de données », puis l'écriture, puis les suppressions au nom de ce qui fait l'âme de l'œuvre : cette « cohérence d'un savoir ».

Parcourant les chapitres, j'ai vite pris la mesure de tout ce que je ne savais pas ou que j'avais oublié. Parallèlement, on est saisi par l'émerveillement de découvrir et d'apprendre dans un tel contexte : ce qui était compliqué devient clair, grâce à des mises en pages attractives, des figures et des encadrés qui proposent autant de béquilles pour la mise en mémoire. Les découvertes de récente actualité s'intègrent naturellement au socle des matières constitutif du domaine. Les données expérimentales, certaines datant des deux dernières années sont transformées en schémas ou graphiques simples et directement compréhensibles. Pénétrant dans l'ouvrage, chacun y trouvera son fil rouge. Les structures élémentaires, des bases moléculaires aux interactions cellulaires sont clairement exposées, de même que les apports récents de la génomique. J'ai apprécié une direction que l'on pourrait dénommer « intégrative », faisant une large part à la physiologie — au sens classique — c'est-à-dire aux grandes fonctions, dont les capacités neuropsychologiques. Les exposés combinent des approches « top-down » et « bottom-up ».

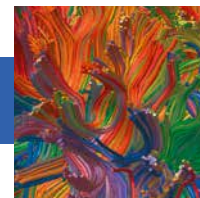
À qui s'adresse ce livre qui paraît être plus qu'un manuel sans être un traité ? Impérativement à tous ceux qui doivent enseigner les neurosciences, quel que soit le niveau des diplômes, des classes de fin d'études secondaires à l'enseignement supérieur. Aux étudiants, il apportera un socle de connaissances fondamentales ayant peu d'équivalents pour les cursus de neurobiologie, de psychologie scientifique et bien évidemment de neurologie et de psychiatrie. Tous les membres de ces disciplines commençant par « neuro » auront à cœur de se procurer l'ouvrage.

*

Nous devons la traduction de cette dernière édition au Professeur André Nieoullon. Je le remercie et l'admire : il est à la tâche, pas aisée, depuis la première édition. Que notre longue amitié ne m'empêche pas de dire que lui seul était capable de mener à bien ce travail, en raison de son savoir encyclopédique et, pour revenir au cœur du sujet, parce qu'il est depuis longtemps l'un de nos grands pédagogues. Il sait, mieux que beaucoup, qu'un grand livre ne fait pas qu'enseigner : il éduque.

Michel Le Moal

Membre de l'Académie des Sciences
Professeur émérite à l'Université de Bordeaux
Neurocentre Magendie, Inserm U1215, Bordeaux



Les origines de *Neurosciences, à la découverte du cerveau*

Depuis plus de trente ans nous proposons un cours intitulé « Neurosciences 1 : Introduction à l'étude du système nerveux ». Ce cours « Neuro 1 » a rencontré un succès considérable. À *Brown University*, où ce cours a débuté, à peu près un étudiant sur quatre y a assisté ! Pour quelques-uns d'entre eux, c'est le début d'une carrière dans les neurosciences ; pour les autres, c'est la chance unique d'avoir une bonne connaissance de base des sciences du cerveau au cours de leurs études.

Le succès de cette introduction aux neurosciences reflète la fascination et la curiosité de chacun pour la perception, le mouvement, l'émotion et la pensée. Mais cet engouement vient aussi de la façon dont l'enseignement est donné. Pour avoir accès à cet ouvrage, il n'existe ainsi aucun prérequis : seul un niveau de connaissances élémentaires en biologie, physique et chimie est nécessaire, faisant que, globalement tous les étudiants sont à même de comprendre les fondements des neurosciences. Les données indispensables à l'étude plus poussée des neurosciences sont présentées au fur et à mesure de la progression du cours. Ceci permet d'aborder les concepts les plus modernes du domaine en guidant les étudiants et en s'assurant qu'aucun n'est laissé pour compte. Ensuite, nous avons voulu faire partager notre goût et notre intérêt pour la science, et montrer qu'elle peut parfois être source d'amusement. Pour cela, nous avons utilisé des métaphores simples, présenté des exemples concrets, tenté de faire preuve d'humour et avons enrichi notre propos de nombreuses anecdotes. Enfin le cours ne prétend pas couvrir toute la neurobiologie. Il est plutôt consacré au cerveau des mammifères et, chaque fois que c'est possible, au cerveau humain. En ce sens, ce cours emprunte beaucoup au programme des étudiants en médecine de deuxième année des universités américaines, même s'il est moins axé sur la clinique. De fait, dans de nombreuses facultés et universités, les départements de psychologie, de biologie et de neurosciences proposent maintenant des cours semblables.

La première édition de *Neurosciences, à la découverte du cerveau* a été rédigée avec l'idée de servir simplement de support au cours « Neuro 1 » de notre université, dans l'esprit d'ouverture à la culture scientifique mais aussi de la philosophie de l'approche des sciences, qui a fait le succès de cet enseignement. Comme nous l'avaient demandé nos étudiants et nos collègues d'autres Universités, dans la deuxième édition de cet ouvrage, nous avons introduit de nouveaux chapitres dans le domaine des neurosciences comportementales, et quelques notions supplémentaires d'anatomie, pour aider les étudiants à mieux comprendre la structure du système nerveux. Dans la troisième édition, nous avons simplifié quelques chapitres en s'en tenant chaque fois que c'était possible à des exemples, sans entrer trop dans les détails ; nous avons aussi travaillé sur l'iconographie, pour rendre l'ouvrage encore plus attractif. Nous pensons que, de ce point de vue, les objectifs ont été atteints puisque ce livre est véritablement devenu une référence du domaine, y compris au plan international du fait de sa traduction. Pour ce qui nous concerne, c'est véritablement une fierté de constater que notre ouvrage a permis aussi de créer de nouveaux enseignements en neurosciences.

Ce qui est nouveau dans la quatrième édition

Les progrès de neurosciences depuis la publication de la troisième édition ne sont rien moins que stupéfiants ! Le séquençage du génome humain, notamment, a contribué à confirmer ce que nous savions déjà, que chaque population de neurones diffère des autres au niveau moléculaire, mais il a conduit en particulier à développer des technologies révolutionnaires, par exemple pour tracer les connexions neuronales et tenter de préciser leurs fonctions. Ces mêmes données relatives au séquençage du génome humain nous ont également révélés les bases génétiques d'un certain nombre de pathologies neurologiques et psychiatriques. Les méthodes du génie génétique nous ont conduits à développer des modèles animaux pour examiner comment les gènes et les circuits neuronaux qu'ils contribuent à définir sont impliqués dans les diverses fonctions cérébrales. Il est aussi fascinant d'observer comment des cellules de la peau de patients ont été transformées en cellules souches, et celles-ci en neurones, révélant par-là comment les fonctions cellulaires peuvent être modifiées, y compris par les maladies, et comment le cerveau pourrait être réparé. Par ailleurs, de nouvelles méthodes d'imagerie cérébrale couplées à des approches computationnelles particulièrement puissantes ne sont pas loin de nous permettre d'imaginer que, demain peut-être, nous serons à même de reproduire tout ou partie du fonctionnement cérébral. L'un des objectifs de cette quatrième édition a ainsi été de mettre au plus vite toutes ces avancées considérables à la portée des étudiants s'initiant aux neurosciences.

Nous autres, auteurs, sommes tous des neurobiologistes actifs, et nous souhaitons que nos lecteurs comprennent la dynamique de la recherche. Ce qui fait l'une des originalités de cet ouvrage est présenté dans les encarts notés « *Les voies de la découverte* », dont nous avons confié la rédaction à des chercheurs renommés du domaine pour qu'ils nous racontent comment s'est faite leur découverte. Ces textes originaux ont plusieurs avantages : la plupart du temps, ils permettent d'accéder à ce qui a été véritablement le frisson de la découverte ; ils illustrent parfaitement combien dans ce métier il faut travailler dur et être patient, et aussi quel est le rôle de l'intuition, et parfois de la chance ; ils révèlent — au-delà — le côté humain de la science ; et, finalement, ils illustrent le fait que la recherche peut prendre un tour quelquefois divertissant, voire même amusant. Dans cette quatrième édition nous avons demandé à 26 de nos estimés collègues de raconter leur histoire. À cet égard, nous sommes heureux d'avoir pu convaincre quelques-uns des plus récents lauréats du prix Nobel dans le domaine des neurosciences, Mario Capecchi, Eric Kandel, Leon Cooper, May-Britt Moser et Edvard Moser.

Vue générale de l'ouvrage

Neurosciences, à la découverte du cerveau est axé sur la description de l'organisation et des fonctions du système nerveux humain. Les données les plus actuelles du domaine des neurosciences sont présentées dans cet ouvrage, mais d'une façon que nous avons voulu accessible, autant aux étudiants en sciences qu'aux autres. C'est pourquoi son niveau correspond à celui d'un manuel d'introduction à la biologie générale.

L'ouvrage est divisé en quatre parties : (1) *Bases cellulaires*, (2) *Systèmes sensoriel et moteur*, (3) *Cerveau et comportement* et (4) *Plasticité cérébrale*. La première partie constitue une introduction aux données modernes des neurosciences, et retrace leur histoire. Puis la structure et le rôle des neurones sont présentés de façon plus approfondie à l'échelle cellulaire : la communication chimique intercellulaire, et comment l'organisation des cellules en réseaux nerveux ou en ensembles neuronaux constitue le système nerveux. La deuxième partie nous fait pénétrer au niveau cérébral pour aborder la structure et la fonction des systèmes qui traitent les sensations et commandent les mouvements volontaires. La troisième partie est consacrée aux aspects neurobiologiques de certains comportements humains, incluant la motivation, le dimorphisme sexuel, l'humeur, les émotions, le sommeil, le langage et les processus attentionnels. Enfin, dans

la quatrième partie nous traitons de la neuroplasticité, en montrant comment l'environnement est susceptible d'influencer le cerveau, tant pendant le développement que chez l'adulte, dans les processus de mémorisation et d'apprentissage.

Le système nerveux humain est examiné à des niveaux différents de l'organisation du vivant (dans une approche quelquefois qualifiée de « multi-échelles »), depuis celui très élémentaire des molécules, qui déterminent les propriétés des neurones, jusqu'aux grands systèmes intégrés qui sous-tendent les processus cognitifs et le comportement. La pathologie cérébrale, tant neurologique que psychiatrique, est traitée au fur et à mesure de la progression de l'ouvrage, dans le contexte des fonctions étudiées ; en fait, l'observation des maladies provoquées par le dysfonctionnement de ces systèmes donne de nombreuses informations sur leurs fonctions normales. De plus, le manuel aborde aussi les effets des drogues et des toxines sur le cerveau, en montrant comment, à partir de ces effets, différents systèmes neuronaux sont impliqués dans le comportement, mais aussi comment les agents psychotropes peuvent altérer les fonctions cérébrales.

Organisation de la première partie : Bases cellulaires (chapitres 1-7)

L'objectif est ici de donner de solides connaissances de base en neurobiologie. Il convient de suivre les chapitres dans l'ordre, mais il est éventuellement possible de ne pas consulter les *chapitres 1 et 6*, ce qui ne gênera pas la progression de l'enseignement.

Considéré dans une perspective historique, le *chapitre 1* reprend les principes de base concernant les fonctions du système nerveux, puis présente les démarches actuelles de la recherche en neurosciences. Cette démarche amène en particulier à considérer que la recherche en neurosciences ne peut être exempte d'une certaine éthique, notamment lorsqu'elle implique l'animal.

Le *chapitre 2* porte sur la biologie du neurone, à l'échelle cellulaire. Ce thème est important pour les étudiants qui n'ont pas de formation en biologie, et cette révision s'avère très utile pour les autres. Après la description de la cellule et de ses organites, les caractères structuraux, qui font la spécificité des neurones, sont présentés, mettant en corrélation structure et fonction. À cette occasion, nous introduisons également quelques-unes des méthodes du génie génétique que les chercheurs en neurosciences utilisent maintenant en routine pour aborder la fonction des gènes ou de certaines populations neuronales.

Les *chapitres 3 et 4* sont consacrés à l'abord des mécanismes de l'excitabilité cellulaire au travers de la physiologie de la membrane neuronale et de ses principales propriétés physicochimiques et moléculaires, qui permettent aux neurones de produire et de transmettre les signaux électriques. Ici nous évoquons les nouvelles méthodes, quelque peu révolutionnaires, d'enregistrement optogénétique. L'intuition des étudiants et leur bon sens sont sollicités au moyen de métaphores et de comparaisons avec le réel.

Les *chapitres 5 et 6* sont consacrés à la communication interneuronale, particulièrement la transmission synaptique. Le *chapitre 5* présente les principes généraux de la transmission synaptique ; le *chapitre 6* étudie de façon plus détaillée les neurotransmetteurs et leurs modes d'action. Il aborde aussi plusieurs méthodes récentes utilisées pour étudier les mécanismes de la transmission synaptique. Les chapitres suivants ne font pas référence à une étude de la transmission synaptique aussi approfondie qu'au *chapitre 6*, et l'enseignant peut donc décider de sauter le chapitre s'il le désire. Quant à la psychopharmacologie, elle est traitée essentiellement dans le *chapitre 15*, après une présentation de l'organisation générale du cerveau et des systèmes sensoriel et moteur. Les auteurs ont en effet constaté que les étudiants veulent en général connaître où et comment les drogues psychotropes agissent sur le cerveau et le comportement.

Le *chapitre 7* présente l'anatomie générale du système nerveux. Il souligne l'organisation commune du système nerveux chez les mammifères, en retraçant notamment le développement embryonnaire du cerveau (les aspects cellulaires du développement sont traités dans le *chapitre 23*). Nous montrons que

les caractéristiques du cerveau humain ne sont que de simples variations d'une organisation de base présente chez tous les mammifères. Ici, nous introduisons le champ nouveau de la « connectomique ».

L'annexe du *chapitre 7*, constitue un « Guide illustré de l'anatomie du cerveau humain », consacré à l'anatomie générale et à la présentation de l'organisation du système nerveux à partir de coupes du cerveau, de la moelle épinière, du système nerveux autonome, des nerfs crâniens, et de la circulation cérébrale. Un questionnaire d'autoévaluation permet aux étudiants d'apprendre la terminologie. Nous leur recommandons de se familiariser avec l'anatomie avant d'aborder la deuxième partie. Cette approche de la neuro-anatomie est sélective, visant principalement à mettre en exergue les structures nerveuses qui sont particulièrement évoquées dans les différents chapitres de l'ouvrage. En fait, nous avons constaté que les étudiants aiment beaucoup la neuroanatomie.

**Organisation de la deuxième partie :
Systèmes sensoriels et moteurs (chapitres 8-14)**

Ces chapitres sont consacrés à l'étude des systèmes qui contrôlent la perception d'une part, et le mouvement volontaire d'autre part. Ces chapitres peuvent être considérés séparément, à l'exception des *chapitres 9 et 10* sur la vision, et *13 et 14* sur le contrôle du mouvement.

Nous avons choisi de débiter cette deuxième partie par la description des sens chimiques — l'odorat et le goût — dans le *chapitre 8*. L'organisation de ces systèmes sensoriels représente des exceptions plutôt que la règle, mais les mécanismes de la transduction sensorielle présentent de fortes homologies avec ceux d'autres systèmes sensoriels.

Les *chapitres 9 et 10* portent sur le système visuel, un des sujets essentiels de ce cours d'introduction aux neurosciences. Ils présentent de façon détaillée l'organisation du système visuel, illustrant ainsi non seulement le niveau des connaissances actuelles dans ce domaine, mais aussi des principes qui s'appliquent là encore à d'autres systèmes sensoriels.

Le *chapitre 11* explore le système auditif et le *chapitre 12* introduit le système somatosensoriel. Ces sens prennent une telle place dans la vie quotidienne qu'ils représentent un thème important des neurosciences. Ils sont donc traités ici comme tels. L'équilibration est par ailleurs traitée comme une partie séparée du *chapitre 11*. Cela permet aux enseignants de pouvoir éventuellement passer sur le système vestibulaire, à leur discrétion.

Les *chapitres 13 et 14* sont consacrés aux systèmes moteurs. Étant donné le rôle-clé du cerveau dans le contrôle du mouvement, cette étude extensive est parfaitement justifiée. Cependant, la complexité du système moteur peut paraître redoutable, tant aux étudiants qu'aux enseignants. Les auteurs ont, de ce fait, tenté de présenter les éléments essentiels, notamment au moyen d'exemples liés à l'expérience personnelle.

**Organisation de la troisième partie :
Cerveau et comportement (chapitres 15-22)**

La troisième partie traite des relations entre cerveau et comportement, en prenant pour exemple les systèmes pour lesquels ces relations sont les plus évidentes. Nous traitons ainsi des systèmes qui contrôlent les fonctions viscérales et l'homéostasie, les comportements motivés « simples » (comme la faim et la soif), les comportements sexuels, le contrôle de l'humeur, les émotions, le sommeil, la conscience, le langage, ou encore les processus attentionnels. Finalement, nous nous intéressons à la pathologie, lorsque ces systèmes neuronaux sont déficients.

Les *chapitres 15 à 19* décrivent un certain nombre de systèmes neuronaux qui orchestrent des réponses globales de l'organisme. Le *chapitre 15* est consacré à trois systèmes caractérisés par leur influence majeure sur le fonctionnement cérébral et leur organisation quelque peu particulière sur le plan de l'action de leur neurotransmetteur : l'hypothalamus sécrétoire, le système nerveux autonome, et les systèmes neuronaux modulateurs diffus du cerveau. Dans ce chapitre, nous montrons aussi comment des manifestations comportementales provoquées par divers agents psychotropes et certains troubles psychiatriques peuvent être liés à un dysfonctionnement de ces systèmes.

Dans le *chapitre 16*, nous présentons les principaux facteurs physiologiques qui motivent un certain nombre de comportements, en prenant pour exemple les données récentes sur les comportements alimentaires. Ici nous avons décidé de parler aussi du rôle de la dopamine dans la motivation et dans l'addiction, et nous avons introduit ce qui apparaît comme un champ nouveau des neurosciences, la « neuroéconomie ». Le *chapitre 17*, quant à lui, est consacré à l'approche de l'influence du sexe de l'individu sur le cerveau et, réciproquement, à l'influence du cerveau sur le comportement sexuel. Le *chapitre 18* étudie particulièrement les systèmes neuronaux considérés comme sous-tendant les processus émotionnels, en particulier les manifestations comportementales de la peur et de l'anxiété, de la colère et de l'agressivité.

Le *chapitre 19* est consacré aux systèmes à l'origine des rythmes du cerveau, depuis les rythmes électriques rapides mesurés pendant le sommeil et la vigilance, jusqu'aux rythmes circadiens beaucoup plus lents, qui contrôlent certaines sécrétions hormonales, la température du corps et le métabolisme. Ce qui suit est plus spécifiquement lié à l'abord de fonctions particulièrement développées dans le cerveau humain. Le *chapitre 20* est consacré aux bases neuronales du langage, et le *chapitre 21* aborde le fonctionnement du cerveau dans des états liés au repos, aux processus attentionnels et à la conscience. Enfin, cette troisième partie se termine par l'abord des troubles mentaux au *chapitre 22*, ce qui nous donne l'occasion d'évoquer de nouveaux traitements susceptibles d'améliorer l'état de patients souffrant de troubles psychiatriques graves.

Organisation de la quatrième partie : Neuroplasticité (chapitres 23-25)

La quatrième partie explore les bases cellulaires et moléculaires du développement du cerveau d'une part, et de l'apprentissage et de la mémorisation, d'autre part, ce qui représente deux des facettes les plus actuelles des neurosciences.

Le *chapitre 23* est dévolu aux mécanismes agissant au niveau cérébral au cours du développement, notamment ceux contrôlant avec une extrême précision la mise en place des connexions entre les neurones. Le développement est ainsi abordé ici plutôt que dans la première partie, et cela pour plusieurs raisons. D'abord, parce que parvenus à ce point de l'ouvrage, les étudiants ont en effet appris que le fonctionnement normal du cerveau dépend d'une organisation anatomique très précise des connexions interneuronales. Le système visuel servant d'exemple concret, ce chapitre doit être rapproché de celui sur les voies visuelles, traitées dans la deuxième partie. Ensuite, nous décrivons ici divers aspects de plasticité dépendant de l'activité nerveuse au cours du développement et régulés par les systèmes modulateurs diffus du cerveau, qui sont décrits également dans les chapitres précédents, dans la troisième partie. Enfin, le *chapitre 23* aborde le rôle essentiel de l'environnement sensoriel dans le développement du cerveau. Les deux chapitres suivants expliquent, de ce point de vue, comment les modifications de l'activité cérébrale liées à l'expérience sont susceptibles d'être à la base de l'apprentissage et de la mémorisation. Nous montrons ainsi les similarités existant entre ces divers mécanismes, illustrant par-là l'unité de la biologie.

Les *chapitres 24 et 25* sont consacrés à l'apprentissage et à la mémoire. L'anatomie de la mémoire est traitée au *chapitre 24*, notamment en ce qui concerne les processus de stockage de différents types d'informations mnésiques impliquant des régions particulières du système nerveux. Au *chapitre 25*, l'étude approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémorisation est centrée sur les modifications intervenant au niveau synaptique.

Comment aider les étudiants à apprendre ?

L'objectif de cet ouvrage n'est pas de couvrir chaque sujet de façon encyclopédique, mais plutôt de proposer aux étudiants un manuel qui présente les bases essentielles des neurosciences d'une façon claire et pratique. Pour en faciliter la compréhension, plusieurs moyens ont été utilisés.

- **Pour chaque chapitre, une présentation, une introduction et une conclusion** permettent d'annoncer le plan du chapitre, d'en délimiter le sujet et de le situer dans une perspective plus vaste.

- **Des textes encadrés rappelant des concepts ou connaissances fondamentales (*Bases théoriques*)**, que le lecteur doit avoir assimilé pour comprendre les éléments du chapitre.
- **Des textes encadrés présentant des connaissances nouvelles (*Focus*)**, qui se réfèrent à des découvertes récentes, le plus souvent en rapport avec des méthodes, nécessaires à la compréhension du texte et qui doivent permettre au lecteur d'approfondir ses propres connaissances, si le besoin s'en fait sentir.
- **Des encadrés rédigés par des chercheurs, qui racontent leur démarche scientifique (*Les voies de la découverte*)**. Ces textes contribuent à personnaliser les découvertes et à montrer que la recherche est une aventure humaine, faite de beaucoup de travail, souvent de très grandes frustrations, et parfois d'un peu de chance.
- **Glossaire**. Il existe un langage propre aux neurosciences dont il faut connaître le vocabulaire. Dans tous les chapitres, les mots importants sont présentés en caractères gras. Ces mots et leur définition sont rassemblés dans un glossaire extensif, placé à la fin de l'ouvrage.
- **Révisions**. À la fin de chaque chapitre, un certain nombre de questions sont posées (« *Questions de révision* »). Celles-ci sont destinées à aider l'étudiant dans sa réflexion et lui permettent de tester son niveau de connaissance et de compréhension du sujet.
- **Références**. Pour tous ceux qui souhaitent approfondir leurs connaissances, nous fournissons une liste de publications scientifiques associées à chaque chapitre (« *Pour en savoir plus* »). À la fin de l'ouvrage le lecteur trouvera pour chaque chapitre les références de nombreuses publications ou des ressources accessibles à partir de sites-web, lui permettant le cas échéant d'approfondir ses connaissances.
- **Révision de l'anatomie**. Au *chapitre 7*, où est présentée l'anatomie du système nerveux, le texte est interrompu régulièrement par un questionnaire devant permettre d'autoévaluer les termes de cette anatomie. De plus, à la fin de l'annexe d'anatomie du chapitre, le lecteur a la possibilité de tester ses connaissances et de reporter directement sur le livre les réponses aux questions posées, relatives à la description du système nerveux.
- **Illustrations en couleur**. Nous croyons dans le pouvoir des illustrations, non pas celles qui « en disent trop », mais plutôt celles qui visent à éclairer un point précis. La première édition de ce livre, à cet égard, a fourni une nouvelle façon d'illustrer les neurosciences, qui sert maintenant de référence. Dans cette quatrième édition, nous avons introduit de nouvelles illustrations et amélioré plusieurs autres, de façon à accroître l'attractivité pour le lecteur et faciliter son accès aux connaissances.

QUELQUES RECOMMANDATIONS POUR MIEUX ABORDER CET OUVRAGE...

Exploitez au mieux ce que vous apporte *Neurosciences, à la découverte du cerveau*, pour conforter et approfondir vos connaissances en neurosciences, dans un domaine où les progrès sont rapides. Ce guide d'utilisation est conçu pour vous permette une utilisation optimale de cet ouvrage.

Le sommaire du chapitre

Il s'agit de l'utiliser comme une sorte de « feuille de route », qui vous permettra de suivre l'organisation et la progression des connaissances présentées sur chaque thématique. C'est aussi un outil particulièrement utile pour réviser ensuite les connaissances acquises.

Les encadrés « Bases théoriques »

Vous voulez mieux comprendre ? Ces textes sont conçus pour élargir votre horizon et vous donner l'occasion d'aller plus loin dans la démarche, jusqu'à un approfondissement de vos connaissances, si vous le souhaitez.

Les encadrés « Focus »

Vous vous demandez comment les concepts des neurosciences ont un sens dans la vraie vie ? Ces textes complètent les notions introduites dans chaque chapitre en montrant quelques-unes des applications des concepts. Ces exemples sont orientés soit vers les pathologies, soit comportent des études de cas, d'effets de drogues psychotropes, ou encore sont consacrés à la présentation de nouvelles technologies.

Les encadrés « Les voies de la découverte »

Ces textes vous donnent accès directement à quelques « superstars » du domaine des neurosciences ! Ils vous diront comment se sont faites leurs découvertes, et vous raconteront comment ils en sont arrivés là.

Les mots-clés : aborder le vocabulaire des neurosciences au travers d'un glossaire

Les neurosciences utilisent pour partie un langage qui leur est propre. Les termes sont présentés dans le texte en caractère gras et chacun d'entre eux apparaît par ordre alphabétique dans le glossaire situé à la fin de l'ouvrage, dans lequel ils font l'objet d'une définition. Acquérir ce vocabulaire est une étape essentielle de l'abord des neurosciences.

Questions de révision

Testez votre compréhension des concepts introduits à chaque chapitre en répondant à ces questions.

Pour en savoir plus

Vous souhaitez approfondir vos connaissances ? À la fin de chaque chapitre sont proposés quelques articles de synthèse afin de vous permettre d'en savoir plus. Si un point particulier vous intéresse vous pourrez à ce moment vous référer à la littérature propre à chaque chapitre comportant des articles originaux, placée en fin d'ouvrage.

Guide illustré de l'anatomie du cerveau humain

Cette annexe du *chapitre 7* détaille l'organisation du cerveau humain, en rapport notamment avec l'étude des fonctions cérébrales présentées dans les différents chapitres de l'ouvrage. Il comprend un questionnaire d'auto-évaluation.

Questionnaire d'auto-évaluation

Au *chapitre 7*, ce type de questionnaire est conçu pour vous permettre de vous familiariser avec l'anatomie du système nerveux.

REMERCIEMENTS



En 1993, lorsque nous avons sérieusement débuté la rédaction de la première édition, nous avons eu la chance de travailler en étroite collaboration avec une équipe remarquable, dévouée et talentueuse — Betsy Dilernia, Caitlin et Rob Duckwall et Suzanne Meagher —, qui nous a réellement aidés à produire le livre. Betsy a poursuivi sa collaboration avec nous pour les trois premières éditions. Notre succès doit beaucoup à ses efforts extraordinaires pour améliorer la compréhension de notre texte et, plus généralement, la qualité de cet ouvrage. Le départ à la retraite tout à fait justifié de Betsy nous a tous beaucoup affectés mais, par chance, nous avons travaillé pour cette quatrième édition avec Tom Lochhass, qui a été recruté à la place de Betsy. Tom, par ailleurs un auteur reconnu, partage avec Betsy le souci du détail et nous a quelque peu bousculés pour que nous ne nous endormions pas sur nos lauriers. Nous sommes fiers de cette quatrième édition et très reconnaissants à Tom de n'avoir jamais transigé avec l'excellence associée à cet ouvrage. Nous ne saurions aussi évoquer sa participation sans le remercier pour son extrême patience lorsque les auteurs, pris par leurs obligations, ne remettaient pas leurs textes dans les délais impartis.

Il est quelque peu incroyable qu'en dépit du temps considérable qui s'est écoulé depuis le début de ce travail — 21 années ! — nous soyons toujours la même équipe : Caitlin, Rob et Suzanne. L'agence *Dragonfly Media Group* de Caitlin et Rob a produit les illustrations, en collaboration avec Jennifer Clements, et le résultat parle de lui-même ! Les artistes se sont littéralement emparés de nos concepts, parfois quelque peu nébuleux, pour en faire une merveilleuse réalité. La qualité des illustrations a toujours été une priorité pour les auteurs et nous sommes très satisfaits que cette équipe ait pu nous conforter dans le sentiment que nous avons produit l'ouvrage en neurosciences le plus accessible et le plus richement illustré qui soit. Enfin, nous sommes pour toujours extrêmement reconnaissants à Suzanne, qui nous a assistés en permanence tout au long de cette aventure. Sans son incroyable dévouement à ce projet et sa totale fidélité, le livre n'aurait jamais pu être achevé. Suzanne, tu es la meilleure ! Et ceci reste vrai depuis 1983 !

Pour cette nouvelle édition, nous avons le plaisir de remercier un nouveau membre de l'équipe, Linda Francis. Linda est assistante éditoriale chez Lippincott Williams & Wilkins. Elle a travaillé constamment avec nous, notamment en nous aidant à respecter les contraintes de l'édition. Son efficacité, sa flexibilité, et sa bonne humeur furent très appréciées.

Dans l'industrie de l'édition, les éditeurs paraissent changer fréquemment. Pour ce qui nous concerne, nous tenons à remercier chaleureusement l'un des éditeurs seniors qui a été toujours l'avocat fidèle de notre projet : Emily Lupash. Merci à vous, Emily, et à tout votre staff ! Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous.

Nous souhaitons encore remercier les fondateurs du cursus de neurosciences à l'Université Brown. Nous remercions chaleureusement Mitchell Glickstein, Ford Ebner, James McIlwain, Leon Cooper, James Anderson, Leslie Smith, John Donoghue, Bob Patrick et John Stein pour tout ce qu'ils ont fait pour développer les meilleurs enseignements des neurosciences dans cette Université. Merci aussi à Sebastian Seung et Monica Linden pour avoir contribué à rénover l'enseignement des neurosciences au *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* à Boston. Monica, qui est maintenant au département de neurosciences de *Brown University*, a fait de nombreuses suggestions pour améliorer encore cette quatrième édition. Et nous l'en remercions chaleureusement.

Nous sommes particulièrement reconnaissants aux organismes suivants pour leur soutien constant de nos projets de recherche : *National Institutes of Health (NIH)*, *Whitehall Foundation*, *Alfred P. Sloan Foundation*, *Klingenstein Foundation*, *Charles A. Dana Foundation*, *National Science Foundation (NSF)*, *Keck Foundation*, *Human Frontiers Science Program (HFSP)*, *Office of Naval Research*, *DARPA*, *Simons Foundation*, *JPB Foundation*, *Picower Institute for Learning and Memory*, *Brown Institute for Brain Science*, et le *Howard Hughes Medical Institute*.

Nous remercions aussi nos collègues du département de neurosciences de l'Université Brown et du département de neurosciences et de sciences cognitives du *MIT* pour leurs encouragements et leurs conseils avisés. Nous remercions tous les anonymes, collègues d'autres universités ou d'institutions, qui ont apporté leur commentaire critique et essentiel des premières éditions. Nous remercions encore les scientifiques qui ont accepté que nous utilisions certaines de leurs figures illustrant leurs résultats, et en particulier Satrajit Ghosh et John Gabrieli du *MIT* pour certaines des images qui illustrent cet ouvrage. Enfin, de nombreux collègues et étudiants nous ont aidés à améliorer encore cette nouvelle édition, en nous signalant des avancées nouvelles, des erreurs de la première édition et en nous suggérant quelques idées pour améliorer l'illustration de certains concepts. Nous souhaitons mentionner, sans pouvoir citer tout le monde, Peter Kind, de l'Université d'Édimbourg et Weifeng Xu du *MIT*.

Ces remerciements ne sauraient enfin être complets sans une dédicace particulière aux nombreux collègues qui ont rédigé pour nous les textes faisant l'objet des encadrés « *Les voies de la découverte* ». Ils nous inspirent.

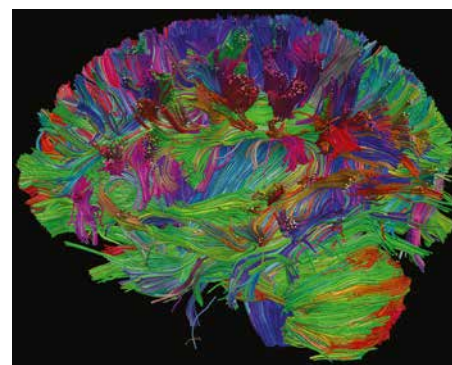
Pour terminer, nous souhaitons associer à cette entreprise nos proches, qui nous ont soutenus en dépit des innombrables week-ends et soirées passés à préparer cet ouvrage, mais aussi pour leurs encouragements et leurs nombreuses suggestions pour l'améliorer.

Enfin, et ce n'est pas là le moindre, nous remercions les milliers d'étudiants à qui nous avons eu le privilège d'enseigner les neurosciences depuis plus de trente-cinq années.



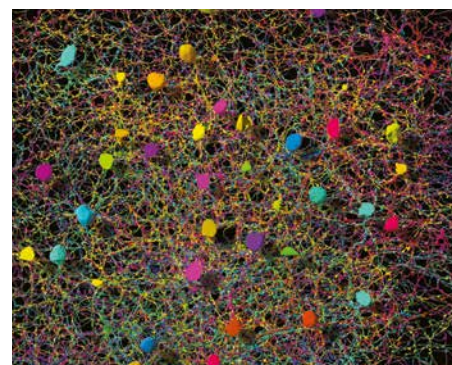
Couverture

Image IRM du cerveau humain permettant de révéler la diffusion des molécules d'eau. La diffusion des molécules d'eau dans le cerveau s'effectue de façon préférentielle en suivant les faisceaux d'axones. Les axones représentent les connexions « électriques » du système nerveux et conduisent les potentiels d'action produits par les neurones. Cette image révèle quelques-unes des voies neuronales par lesquelles s'effectue la communication entre différentes parties du cerveau. L'image a été obtenue à l'aide d'un algorithme permettant de visualiser les faisceaux d'axones à l'aide de pseudo-couleurs. Les couleurs varient en rapport avec la direction de la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau. (Source : courtoisie de Satrajit Ghosh et John Gabrieli, *McGovern Institute for Brain Research et Department of Brain and Cognitive Sciences, MIT.*)



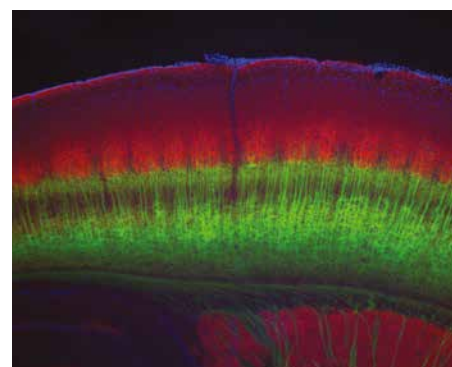
1^{re} partie - Photo d'ouverture des chapitres

Les neurones et leurs neurites. Des coupes sériées de rétine ont été photographiées au microscope électronique. Puis, grâce à un logiciel particulièrement sophistiqué impliquant « en ligne » des milliers de personnes connectées à un jeu nommé « *Eye Wire* », chaque neurone et l'ensemble de ses connexions synaptiques a pu faire l'objet d'une reconstruction. Sur cette image, les neurones sont identifiables par de fausses couleurs et leurs neurites, axones et dendrites, sont représentés dans leur intégrité. (Source : courtoisie de Sebastian Seung, *Princeton University*, et Kris Krug, *Pop Tech.*)



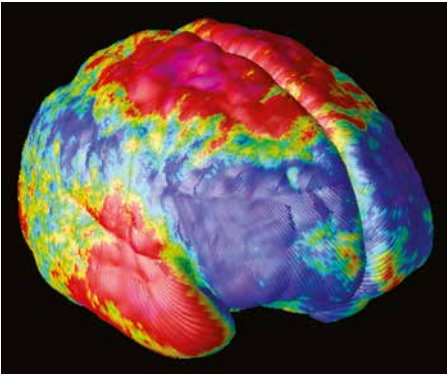
2^e partie - Photo d'ouverture des chapitres

Cortex cérébral de la souris. Le cortex cérébral s'étend juste en dessous de l'os du crâne. Il s'agit d'une région qui joue un rôle critique pour la perception consciente et le contrôle du mouvement volontaire. Les afférences principales au cortex cérébral proviennent du thalamus, une structure cérébrale située au centre du cerveau. Les éléments figurés en rouge correspondent aux axones des neurones thalamiques, qui amènent l'information sensorielle des vibrisses de la souris vers le cortex cérébral. Ces axones sont organisés en formations assimilées à des barils corticaux ou « barrels », en anglais, qui représentent pour chacun d'entre eux la projection d'un seul des vibrisses. Les neurones corticaux qui projettent en retour leur axone vers le thalamus, ont été marqués par une protéine fluorescente verte, par les techniques du génie génétique (à l'aide de la protéine *GFP* pour *green fluorescent protein*). Les éléments identifiés de couleur bleue figurent les noyaux d'autres cellules marqués par un marqueur de l'ADN. (Source : courtoisie de Shane Crandall, Sandra Patrick et Barry Connors, *Department of Neuroscience, Brown University.*)



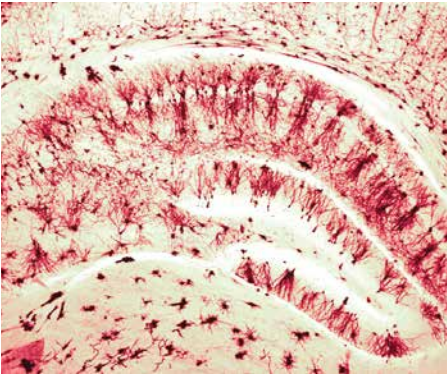
3^e partie - Photo d'ouverture des chapitres

Réduction du volume de la substance grise dans le cortex d'adolescents souffrant de schizophrénie. La schizophrénie est une maladie mentale grave, caractérisée par une perte de contact avec la réalité et une distorsion de la pensée, de la perception, de l'humeur et des troubles des mouvements. La maladie se développe typiquement pendant l'adolescence ou au début de l'âge adulte, et persiste pendant toute la vie de l'individu. Les symptômes sont considérés comme pouvant trouver une origine dans l'atrophie de certaines régions cérébrales incluant le cortex. L'examen du cerveau de ces malades utilise une IRM puissante pour suivre au fil des années l'évolution du développement du cortex cérébral. Sur cette image, les régions correspondant à une réduction de la substance grise sont présentées en couleur. Cette méthode a permis de quantifier à près de 5 % par an la perte cérébrale dans certaines régions colorées ici en rouge et rose. Les régions colorées en bleu ne présentent en revanche pas d'évolutions sensibles au fil des ans. (Source : courtoisie de Arthur Toga et Paul Thompson, *Keck School of Medicine, University of Southern California*.)

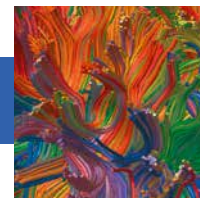


4^e partie - Photo d'ouverture des chapitres

Neurones de l'hippocampe. L'hippocampe représente une structure jouant un rôle critique dans la mémorisation. L'un des mécanismes de la consolidation mnésique correspond à des changements de l'efficacité synaptique, ces jonctions spécialisées intervenant entre les axones et les dendrites, principalement. La plasticité synaptique de l'hippocampe a été étudiée de telle manière qu'elle puisse nous permettre d'aborder les bases moléculaires de la mémoire. Cette image illustre les neurites d'un ensemble de neurones hippocampiques colorés par la méthode mise au point à la fin du XIX^e siècle par l'histologiste italien Camillo Golgi. (Source : courtoisie de Miquel Bosch et Mark Bear, *The Picower Institute for Learning and Memory and Department of Brain and Cognitive Sciences, MIT*.)



SOMMAIRE SYNTHÉTIQUE



Un sommaire détaillé est proposé à l'ouverture de chaque chapitre.

<i>Préface à l'édition française</i>	V
<i>Introduction</i>	IX
<i>Quelques recommandations pour mieux aborder cet ouvrage</i>	XV
<i>Remerciements</i>	XVII
<i>Images</i>	XIX
<i>Liste des textes encadrés</i>	XXIII
<i>Les auteurs des encadrés « Les voies de la découverte »</i>	XXVII

1^{re} PARTIE Bases cellulaires

1 Neurosciences : passé, présent et futur	2
2 Neurones et cellules gliales	22
3 Membrane du neurone au repos	56
4 Potentiel d'action.....	78
5 Transmission synaptique	106
6 Neurotransmetteurs : organisation anatomobiochimique du système nerveux.....	140
7 Anatomie du système nerveux	176

2^e PARTIE Systèmes sensoriel et moteur

8 Sens chimiques	258
9 Œil et vision	288
10 Vision : organisation anatomofonctionnelle des voies centrales.....	328
11 Audition et système vestibulaire.....	366
12 Système sensoriel somatique.....	412
13 Contrôle spinal du mouvement.....	454
14 Contrôle central du mouvement	484

3^e PARTIE Cerveau et comportement

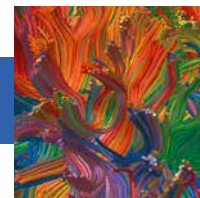
15 Cerveau et comportement : aspects neurochimiques.....	524
16 Motivation.....	552
17 Cerveau masculin, cerveau féminin.....	582
18 Mécanismes centraux des processus émotionnels.....	620
19 Rythmes du cerveau et sommeil.....	650
20 Langage.....	690
21 Cerveau au repos, processus attentionnels et conscience.....	726
22 Troubles mentaux	762

4^e PARTIE Neuroplasticité

23 Développement du cerveau.....	798
24 Apprentissage et mémoire.....	840
25 Mécanismes moléculaires de l'apprentissage et de la mémorisation ..	888

<i>Glossaire</i>	925
<i>Références</i>	949
<i>Index</i>	973

LISTE DES TEXTES ENCADRÉS



Bases théoriques

Concevoir les bases biologiques du fonctionnement cérébral dans l'ère post-génomique.....	31
Révision des moles et de la molarité.....	64
L'équation de Nernst	69
L'équation de Goldman	72
Méthodes d'enregistrement du potentiel d'action	81
Méthode du <i>patch-clamp</i>	93
Théorie du complexe « SNARE » et libération des neurotransmetteurs...	121
Potentiels d'inversion	124
« Pomper » les ions et les neurotransmetteurs	152
Imagerie par résonance magnétique.....	186
TEP et IRMf	187
Organisation corticale révélée par imagerie optique et calcique.....	347
Inhibition latérale	428
Des grenouilles à trois yeux, des colonnes de dominance oculaire et autres bizarreries... ..	826
Le concept de période critique	828
Plasticité synaptique : tout est dans le « timing »	902
Le vaste monde de la dépression à long terme.....	907

Focus

Les développements de la microscopie	27
Maladie d'Alzheimer et cytosquelette neuronal	39
Auto-stop sur le « rétro-rail » : focus sur transport axoplasmique rétrograde	44
Retard mental et épines dendritiques	46
Comprendre la structure du neurone et sa fonction par la fabuleuse « Cre »	50
Mort par injection létale	76
Anesthésie locale.....	101
Sclérose en plaques, maladie démyélinisante	102
Comportement électrique éclectique des neurones	104
Le rêve d'Otto Loewi	108
Les bactéries, les araignées, les serpents et vous... ..	129
Des mutations effrayantes et des poisons	135
Les endocannabinoïdes de votre cerveau.....	158
Ces poisons si excitants : beaucoup trop de si bonnes choses.....	165
De l'eau dans la tête.....	184
Nutrition et tube neural	192
Goûts étranges : gras, amidon, bicarbonate, calcium ou simplement de l'eau ?	261
Souvenirs d'un repas cauchemardesque... ..	270
Existe-t-il des phéromones chez l'homme ?	273

Démonstration des zones aveugles de l'œil	293
Troubles de la vision et maladies de l'œil	295
Correction de la vision	298
Génétique de la vision des couleurs	312
David et Goliath	334
La magie d'une vision en 3D	361
Ultrasons et infrasons	369
Comment les sourds peuvent entendre : les implants cochléaires	379
Lorsque l'oreille produit des sons : les émissions otoacoustiques	383
Mais comment fonctionne le cortex auditif ? Consultez un spécialiste ! ...	399
Les troubles auditifs et leurs traitements	400
Herpès, zona et dermatomes	425
Misère d'une vie sans douleur	438
Attention : très pimenté !	440
La douleur et l'effet placebo	448
Sclérose latérale amyotrophique (SLA) : glutamate, gènes et maladie de Lou Gerhig	464
<i>Myasthenia gravis</i>	466
Dystrophie musculaire de Duchenne	470
Parésie, paralysie, spasticité et Babinski	490
Neurophysiologie comportementale	497
Est-ce que dans certaines pathologies des ganglions de la base les neurones se suicident ?	505
Lésions et stimulations cérébrales : des méthodes thérapeutiques utiles pour les maladies neurologiques	507
Mouvements involontaires : du normal au pathologique	517
Stress et cerveau	534
« Dites-moi ce que vous mangez, je vous dirai qui vous êtes... »	542
Le cerveau affamé des obèses	559
La marijuana et la stimulation de l'appétit	565
Diabète <i>mellitus</i> et choc insulinaire	567
Autostimulation du cerveau humain	569
Dopamine et addiction	570
Neuroéconomie	580
Oiseaux chanteurs et cerveaux d'oiseaux	607
David Reimer et les bases de l'identité sexuelle	610
Des papillons dans l'estomac	625
Phineas Gage	628
Lobotomie frontale	643
Marcher, parler et gémir pendant le sommeil !	667
La plus longue journée d'éveil	670
Narcolepsie	674
Les horloges des hamsters mutants	685
Penser en différentes langues	694
Évaluer la dominance hémisphérique du langage	702
Entendre ce que l'on voit et voir ce que l'on touche	721
Syndrome du déficit attentionnel et de l'hyperactivité chez l'enfant	732
Syndrome d'hémisphère spatiale	746
Agoraphobie avec attaque de panique	770
Une orangeraie magique dans un cauchemar	777
Neurogenèse chez l'homme adulte (ou comment les chercheurs ont appris à aimer la bombe)	803
Pourquoi les axones des neurones ne régénèrent-ils pas dans le système nerveux central ?	816

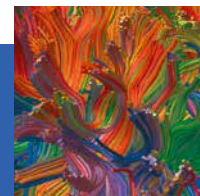
Les mystères de l'autisme	820
Une mémoire extraordinaire	843
Le syndrome de Korsakoff et le cas de N.A.	863
Former des faux souvenirs et ne pas se souvenir des événements traumatisants	878
Mémoire de mutants	912

Les voies de la découverte

Modifier les gènes chez la souris, par Mario Capecchi	33
De l'importance des canaux ioniques dans ma vie, par Chris Miller	74
La découverte des channelrhodopsines, par Georg Nagel	84
Pour l'amour des épines dendritiques, par Kristen M. Harris	116
À la recherche des récepteurs des opiacés, par Solomon H. Snyder	149
Le connectome : à la recherche de l'organisation cérébrale, par Sebastian Seung	208
Canaux ioniques de la vision et de l'olfaction, par Geoffrey Gold	278
Voir au travers de la mosaïque des photorécepteurs, par David Williams.	304
À la recherche de la représentation des visages dans le cerveau, par Nancy Kanwisher	358
Capturer le rythme, par Donata Oertel	391
Les barils corticaux, par Thomas Woolsey	433
La régénération nerveuse ne permet pas une récupération totale, par Timothy C. Cope	474
Codage distribué dans le colliculus supérieur, par James McIlwain	514
L'exploration des neurones noradrénergiques centraux, par Floyd Bloom	544
Apprendre à désirer..., par Julie Kauer	573
La vie de couple des campagnols, par Thomas Insel	596
Des concepts et des mots dans la science au quotidien, par Antonio Damasio	634
Le puzzle des rythmes du cerveau, par Stephanie R. Jones	656
Découvrir les aires du langage du cerveau, par Nina Dronkers	704
À la recherche des corrélats neuronaux de la conscience, par Christof Koch	754
Réglage fin des circuits neuronaux de la dépression, par Helen Mayberg.	785
Cartographier l'esprit !, par Pasko Rakic	808
Comment le cerveau forme les représentations, par Edvard et May-Britt Moser	870
Qu'est-ce qui a bien pu m'attirer dans l'étude de l'apprentissage et de la mémoire chez l'aplysie ?, par Eric Kandel	895
Souvenirs de mémoires, par Leon Cooper	904

LES AUTEURS DES ENCADRÉS

« LES VOIES DE LA DÉCOUVERTE »

**Floyd Bloom, M.D.**

Scripps Research Institute
La Jolla, California

Mario Capecchi, Ph.D.

University of Utah
Howard Hughes Medical Institute
Salt Lake City, Utah

Leon N Cooper, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island

Timothy C. Cope, Ph.D.

Wright State University
Dayton, Ohio

Antonio Damasio, Ph.D.

University of Southern California
Los Angeles, California

Nina Dronkers, Ph.D.

University of California
Davis, California

Geoffrey Gold, Ph.D.

Monell Chemical Senses Center
Philadelphia, Pennsylvania

Kristen M. Harris, Ph.D.

University of Texas
Austin, Texas

Thomas Insel, M.D., Director

United States National Institute
of Mental Health
Rockville, Maryland

Stephanie R. Jones, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island

Eric Kandel, M.D.

Columbia University
Howard Hughes Medical Institute
New York, New York

Nancy Kanwisher, Ph.D.

Massachusetts Institute of
Technology
Cambridge, Massachusetts

Julie Kauer, Ph.D.

Brown University
Providence, Rhode Island

Christof Koch, Ph.D.

Allen Institute for Brain Science
Seattle, Washington

Helen Mayberg, M.D.

Emory University School of
Medicine
Atlanta, Georgia

James T. McIlwain, M.D.

Brown University
Providence, Rhode Island

Chris Miller, Ph.D.

Brandeis University
Howard Hughes Medical Institute
Waltham, Massachusetts

**Edvard Moser, Ph.D., et May-Britt
Moser, Ph.D.**

Kavli Institute for Neural Systems
University of Science and
Technology
Trondheim, Norway

Georg Nagel, Ph.D.

University of Würzburg
Würzburg, Germany

Donata Oertel, Ph.D.

University of Wisconsin School of
Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin

Pasko Rakic, M.D., Ph.D.

Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Sebastian Seung, Ph.D.

Princeton University
Princeton, New Jersey

Solomon H. Snyder, M.D.

The Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, Maryland

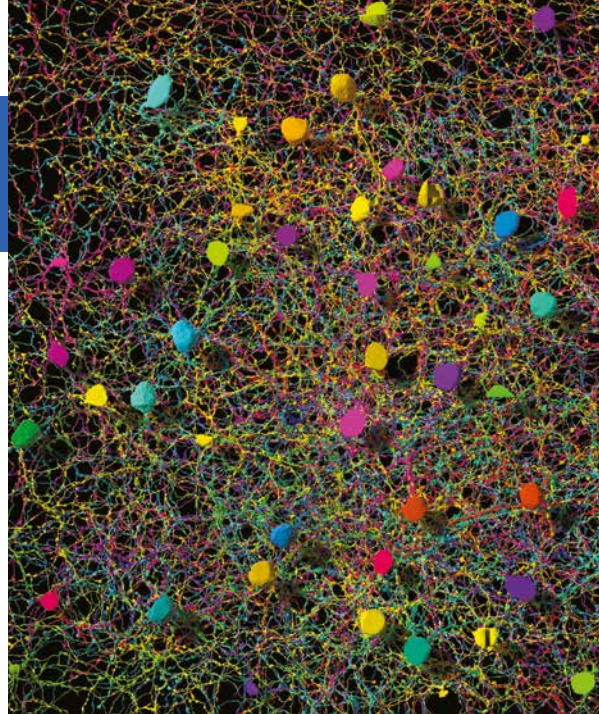
David Williams, Ph.D.

University of Rochester
Rochester, New York

Thomas Woolsey, M.D.

Washington University School of
Medicine
St. Louis, Missouri

Bases cellulaires



CHAPITRE 1

Neurosciences : passé, présent et futur 2

CHAPITRE 2

Neurones et cellules gliales 22

CHAPITRE 3

Membrane du neurone au repos 56

CHAPITRE 4

Potentiel d'action 78

CHAPITRE 5

Transmission synaptique 106

CHAPITRE 6

Neurotransmetteurs :
organisation anatomobiochimique du système nerveux 140

CHAPITRE 7

Anatomie du système nerveux 176

Annexe

Guide illustré de l'anatomie du cerveau humain 212

CHAPITRE 1

Neurosciences : passé, présent et futur

LES ORIGINES DES NEUROSCIENCES

Place du cerveau dans la Grèce antique.....	4
Place du cerveau sous l'Empire romain	5
Place du cerveau, de la Renaissance au XIX ^e siècle.....	6
Le cerveau au XIX ^e siècle	8

LES NEUROSCIENCES AUJOURD'HUI

Niveaux d'analyse.....	12
Chercheurs en neurosciences	13
Démarche scientifique en neurosciences.....	15
Expérimentation animale en neurosciences	16
Coût de l'ignorance : les maladies du système nerveux.....	18

CONCLUSION

INTRODUCTION

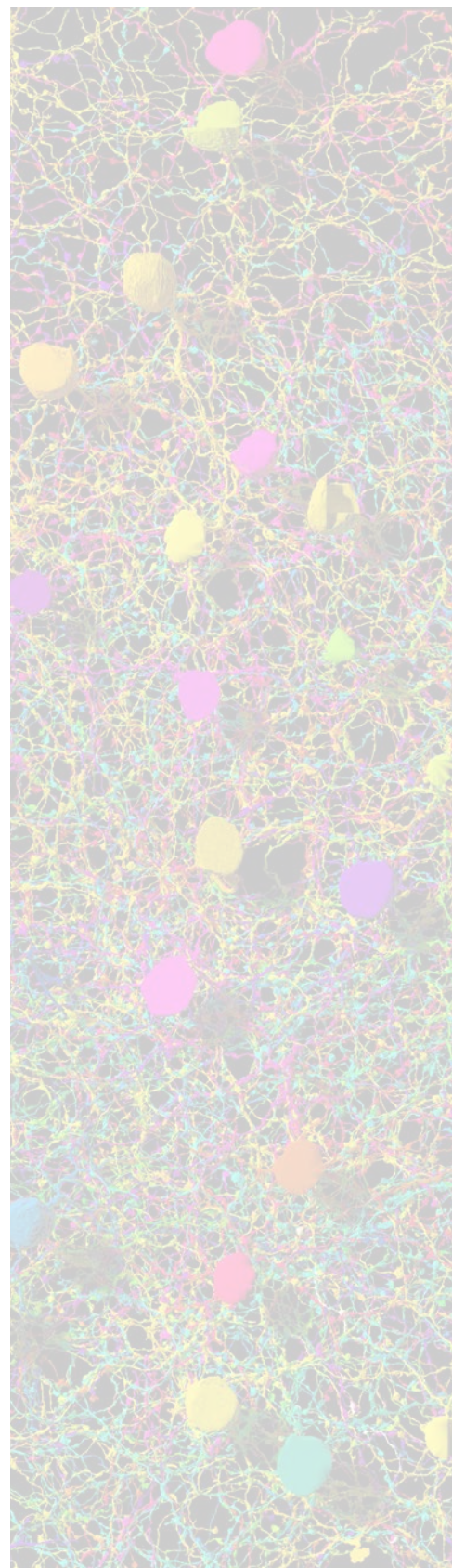
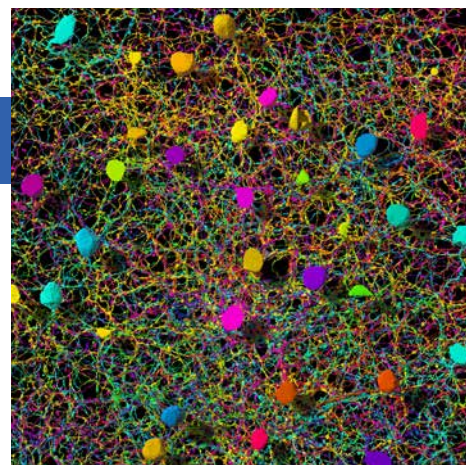
« L'homme devrait savoir que la joie, le plaisir, le rire et le divertissement, le chagrin, la peine, le découragement et les larmes ne peuvent venir que du cerveau. Ainsi, de façon singulière, nous acquérons sagesse et connaissance, nous pouvons voir et entendre, apprécier ce qui est intelligent ou sot, ce que sont le bien et le mal, ce qui est doux et ce qui est sans saveur... C'est à cause du même organe que l'on peut devenir fou et dément et que la peur et l'angoisse nous assaillent... Tout ceci se passe quand le cerveau est malade... Je considère donc que le cerveau exerce le plus grand pouvoir sur l'homme. »

Hippocrate. *La maladie sacrée* (IV^e siècle av. J.-C.)

L'homme a toujours cherché à savoir comment il voit et comment il entend ; pourquoi certaines choses sont bonnes et d'autres mauvaises ; comment il bouge ; comment il raisonne, apprend, mémorise et oublie ; quelle est l'origine de la colère et celle de la folie. La recherche dans le domaine des neurosciences commence à éclaircir ces mystères et les résultats de tous ces travaux constituent le contenu de cet ouvrage.

Le mot « neurosciences » est récent. La *Society for Neuroscience* (Société des neurosciences), association de chercheurs en neurosciences, n'a été fondée qu'en 1970 (en France, la Société des neurosciences a été créée en 1988, elle comprend plus de 2 500 membres). Cependant, l'étude du cerveau est aussi ancienne que la science elle-même. Historiquement, les scientifiques qui se sont intéressés au système nerveux venaient de disciplines diverses : médecine, biologie, psychologie, physique, chimie, mathématiques. La révolution des neurosciences est venue du fait que ces scientifiques ont réalisé que le plus grand espoir de comprendre le fonctionnement du cerveau résidait dans une approche résolument pluridisciplinaire, une combinaison des approches traditionnelles et de technologies modernes, pour parvenir à une vision actualisée de l'organisation et du fonctionnement cérébral et ouvrir de nouvelles perspectives. Aujourd'hui, quelle que soit l'approche qu'ils mettent en œuvre, la plupart des scientifiques impliqués dans la recherche sur le système nerveux se considèrent comme des chercheurs en neurosciences. En fait, même si les enseignements de neurosciences peuvent être dispensés par les départements de psychologie ou de biologie, selon les universités, et qu'il est alors possible de parler de neuropsychologie ou de neurobiologie, le cours porte toujours sur les neurosciences. Actuellement, la *Society for Neuroscience* est, dans le domaine de la biologie expérimentale, la plus importante association de scientifiques et celle qui se développe le plus rapidement. Loin d'être hyperspécialisé, ce domaine est au contraire presque aussi vaste que l'ensemble des sciences naturelles, le système nerveux étant le point commun de toutes les études. Pour comprendre le fonctionnement du cerveau, il est de fait nécessaire d'acquérir des connaissances dans des domaines variés, depuis la structure moléculaire de l'eau, jusqu'aux propriétés électriques et chimiques du cerveau ; mais aussi pour tenter de comprendre pourquoi le chien de Pavlov salivait en entendant une cloche sonner. C'est dans cette vaste perspective que cet ouvrage part à la découverte du cerveau.

L'aventure commence par une brève histoire des neurosciences. Comment le cerveau a-t-il été perçu à travers les âges ? Qui sont les chercheurs en neurosciences d'aujourd'hui, et quelle est leur approche dans l'étude du cerveau ?



Les origines des neurosciences

Le système nerveux — cerveau, moelle épinière et nerfs — est vital et permet de sentir, de bouger, et encore de penser. Comment l'homme en a-t-il pris conscience ?

Il est prouvé que, dès la préhistoire, nos ancêtres considéraient le cerveau comme un organe vital. Les musées archéologiques comptent de nombreux crânes d'hominidés datant d'un million d'années et plus, qui montrent des traces de lésions crâniennes mortelles, probablement infligées par d'autres hominidés. Il y a 7 000 ans, des interventions étaient déjà pratiquées au niveau du crâne (un procédé appelé *trépanation*), non pour tuer mais pour guérir (*Fig. 1.1*). Ces crânes montrent des signes de guérison, ce qui indique que l'opération était pratiquée sur des êtres vivants et n'était pas seulement un rituel accompli après la mort. Quelques individus ont, semble-t-il, survécu à plusieurs opérations du crâne. Le but recherché par ces premiers chirurgiens n'est pas clair, même s'il est envisageable que ce procédé était utilisé pour traiter les maux de tête ou les troubles mentaux. Mais peut-être ne s'agissait-il simplement que d'ouvrir une porte de sortie aux mauvais esprits...

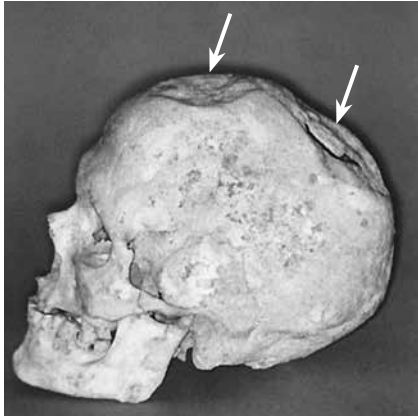


Figure 1.1 – Évidence d'une intervention neurochirurgicale de l'époque préhistorique. Ce crâne humain date de plus de 7 000 ans. Il a fait l'objet d'une intervention du vivant du sujet. (Source : Alt *et al.*, 1997, Fig. 1a.)

Les écrits des premiers médecins de l'Égypte ancienne, datant de presque 5 000 ans, montrent qu'ils avaient reconnu plusieurs symptômes liés à des lésions cérébrales. Cependant, c'est le cœur et non le cerveau qui était considéré à cette époque comme le siège de l'âme et des souvenirs. En fait, alors que le reste du corps était soigneusement préparé pour la vie après la mort, le cerveau du défunt était simplement retiré par les narines et jeté. L'idée que le cœur était le siège de la conscience et de la pensée n'a ainsi pas été remise en question à cette époque et celles qui ont suivi, jusqu'à Hippocrate.

Place du cerveau dans la Grèce antique

En première approximation, il est possible de considérer que toutes les parties du corps sont différentes parce qu'elles ont des fonctions différentes. La structure des pieds diffère de celle des mains et leurs fonctions sont très différentes : les pieds sont faits pour marcher et les mains pour manipuler. Il existe donc une *corrélation très claire entre structure et fonction*. En acceptant cette idée très simple, les différences d'aspect traduisent alors des différences fonctionnelles fondamentales.

Quel rapport y a-t-il entre la structure de la tête et sa fonction ? Un examen rapide et quelques expériences simples (par exemple, fermer les yeux) montrent que la tête est faite pour percevoir l'environnement. Les yeux, les oreilles, le nez et la langue font partie de la tête ; même une dissection grossière montre que les nerfs issus de ces organes pénètrent, au travers du crâne, à l'intérieur du cerveau. À partir de ces observations, que peut-on alors conclure sur le rôle du cerveau ?

Si la déduction principale de ce raisonnement est que le cerveau représente l'organe de la sensation, cette conclusion est similaire à celle des savants grecs du IV^e siècle av. J.-C. ; cependant, l'érudit le plus célèbre de cette époque, Hippocrate (460-379 av. J.-C.), le père de la médecine occidentale, déclarait que le cerveau n'était pas seulement impliqué dans les sensations, mais qu'il était aussi le siège de l'intelligence.

Toutefois, cette opinion n'était pas unanimement partagée. Le célèbre philosophe grec, Aristote (384-322 av. J.-C.) maintenait que le cœur était le centre de l'intellect, alors que le cerveau servait à refroidir le sang qui était surchauffé par l'agitation du cœur. Le tempérament raisonnable des hommes s'expliquait ainsi par la grande capacité de refroidissement de leur cerveau.

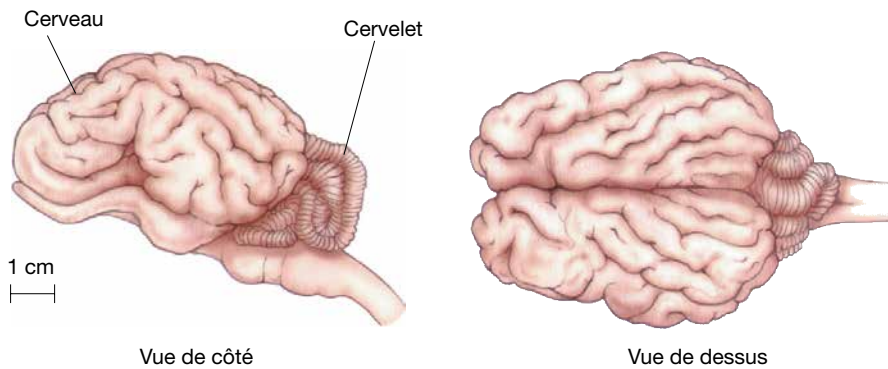


Figure 1.2 – Représentation d'un cerveau de mouton. Notez la place et l'apparence du cerveau et du cervelet.

Place du cerveau sous l'Empire romain

Le personnage le plus important de la médecine romaine fut le médecin écrivain Galien (130-200), qui partageait les vues d'Hippocrate sur le rôle du cerveau. En tant que médecin des gladiateurs, il avait probablement observé les conséquences dramatiques résultant des blessures du cerveau et de la moelle épinière. Mais c'est en pratiquant des dissections sur des animaux que Galien a précisé son point de vue sur le cerveau. La *figure 1.2* représente un cerveau de mouton, un des sujets favoris de Galien. Deux parties sont mises en évidence : le *cerveau* à l'avant et le *cervelet* en arrière (voir le *chapitre 7* sur la structure du cerveau). De même qu'il est possible de deviner le rôle des pieds et des mains à partir de leur structure, Galien commença par observer la structure du cerveau et du cervelet pour tenter de préciser leur fonction respective. Il constata qu'en appuyant un doigt sur un cerveau fraîchement disséqué, le cervelet apparaissait plutôt ferme et le cerveau plutôt mou. À partir de cette observation, Galien suggéra que le cerveau était le réceptacle des sensations et le cervelet, le centre de commande des muscles. Pourquoi cette distinction ? Galien reconnaissait simplement que, pour être mémorisées, les sensations doivent « s'imprimer » sur le cerveau. Dès lors, pour lui ceci devait naturellement se passer sur la partie malléable du cerveau.

Aussi improbable que cette opinion puisse sembler, les déductions de Galien n'étaient pas loin de la vérité. En fait, le cerveau est largement impliqué dans la sensation et la perception et le cervelet est avant tout un centre de contrôle du mouvement. De plus, le cerveau est bien le centre de la mémoire. Dans l'histoire des neurosciences, il est alors intéressant de remarquer que ceci n'est pas le seul exemple d'une conclusion générale juste, obtenue à partir de raisonnements faux...

Comment le cerveau perçoit-il les sensations, et comment commande-t-il les mouvements ? Galien, en ouvrant le cerveau en deux, découvrit qu'il était creux (*Fig. 1.3*). Dans ces espaces creux, appelés *ventricules* (par similitude avec les ventricules du cœur), se trouve un liquide. Pour Galien, cette découverte correspondait parfaitement à la théorie prédominante de l'époque selon laquelle les fonctions du corps dépendaient de l'équilibre de quatre liquides vitaux ou humeurs. Les sensations étaient enregistrées et les mouvements initiés par le déplacement de ces humeurs vers ou à partir des ventricules du cerveau, en empruntant les nerfs qui étaient dès lors considérés comme des canaux semblables aux vaisseaux sanguins.

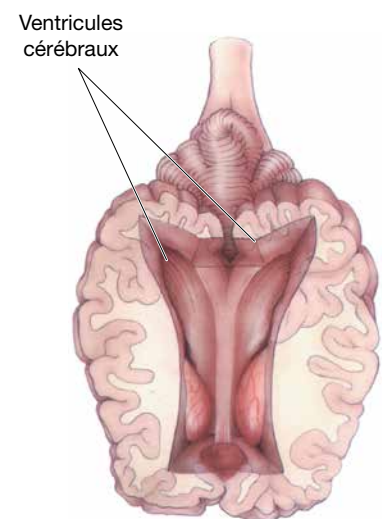


Figure 1.3 – Dissection d'un cerveau de mouton montrant les ventricules cérébraux.

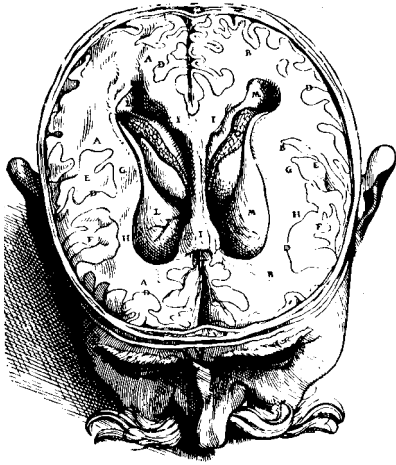


Figure 1.4 – Représentation des ventricules cérébraux du cerveau humain, à l'époque de la Renaissance.

Ce schéma est reproduit d'après *De humani corporis fabrica*, de Vésale (1543). Le sujet fut probablement un condamné à mort décapité. L'auteur a apporté une grande attention à la description anatomiquement exacte des ventricules cérébraux. (Source : Finger, 1994, Fig. 2.8.)

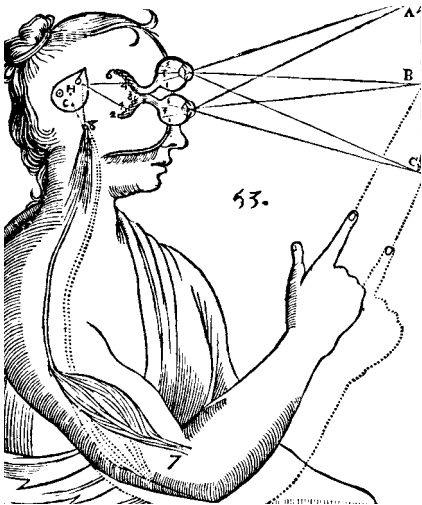


Figure 1.5 – Organisation du système nerveux d'après Descartes.

Ce schéma a été publié en 1662. Les nerfs issus des yeux projettent vers les ventricules cérébraux. L'esprit influence la commande motrice au travers de la glande pinéale (H) qui sert de valve pour contrôler les déplacements de l'esprit animal qui gonfle les muscles par les nerfs. (Source : Finger, 1994, Fig. 2.16.)

Place du cerveau, de la Renaissance au XIX^e siècle

L'opinion de Galien a prévalu pendant presque 1 500 ans. À l'époque de la Renaissance, le grand anatomiste Andreas Vesalius (Vésale, en Français ; 1515-1564) donna plus de détails sur la structure du cerveau (**Fig. 1.4**) ; mais la localisation ventriculaire des fonctions cérébrales n'était toujours pas contestée. En fait, ce concept fut même renforcé au XVII^e siècle, lorsque des chercheurs français mirent au point des machines hydrauliques. Ces appareils corroboraient le fait que le fonctionnement du cerveau pouvait ressembler à celui d'une machine : le fluide expulsé des ventricules à travers les nerfs pouvait littéralement « actionner la pompe » et entraîner les mouvements des membres. De fait, les muscles ne se gonflent-ils pas quand ils se contractent ?

Le français René Descartes (1596-1650), mathématicien et philosophe, fut l'un des ardents défenseurs de cette théorie mécaniste impliquant des mouvements de fluides pour réaliser les fonctions cérébrales. Pourtant, s'il pensait que cette théorie pouvait expliquer le fonctionnement du cerveau et le comportement des animaux, il lui paraissait inconcevable de l'appliquer à tous les aspects du comportement *humain*. Pour lui, contrairement aux animaux, les hommes ont une intelligence et une âme, qui est donnée par Dieu. Il suggérait donc que les mécanismes du cerveau contrôlaient le comportement humain seulement dans ce qu'il avait de semblable avec celui des animaux. De façon unique, les facultés mentales de l'homme existent en dehors du cerveau, dans « l'esprit ». Pour Descartes, l'esprit est une entité immatérielle qui perçoit les sensations et commande les mouvements, en communiquant avec les mécanismes du cerveau par la glande pinéale (**Fig. 1.5**). Aujourd'hui encore, certains pensent que la question de la relation cerveau-esprit n'est pas résolue et que, d'une façon ou d'une autre, l'esprit est distinct du cerveau. Cependant, comme cela sera développé dans la troisième partie de cet ouvrage, les données les plus actuelles de la recherche en neurosciences amènent à une autre hypothèse : l'esprit a un support matériel, représenté par le cerveau.

Au cours des XVII^e et XVIII^e siècles, d'autres scientifiques se détournèrent de la théorie traditionnelle de Galien centrée sur les ventricules et commencèrent à s'intéresser de plus près à la matière cérébrale. Ils découvrirent que le tissu cérébral est formé de deux parties : la *substance grise* et la *substance blanche* (**Fig. 1.6**) et ils expliquaient ainsi la relation entre la structure et la fonction : puisque la substance blanche est en continuité avec les nerfs du corps, il est envisageable qu'elle contienne les fibres qui véhiculent l'information vers et à partir de la substance grise.

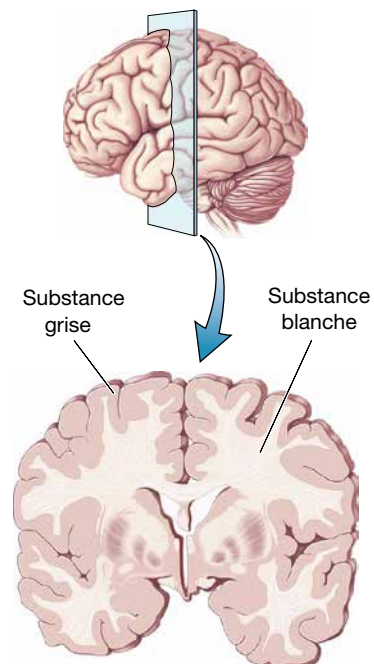


Figure 1.6 – Substance blanche et substance grise.

La simple section du cerveau en deux parties révèle la dualité de la matière cérébrale.

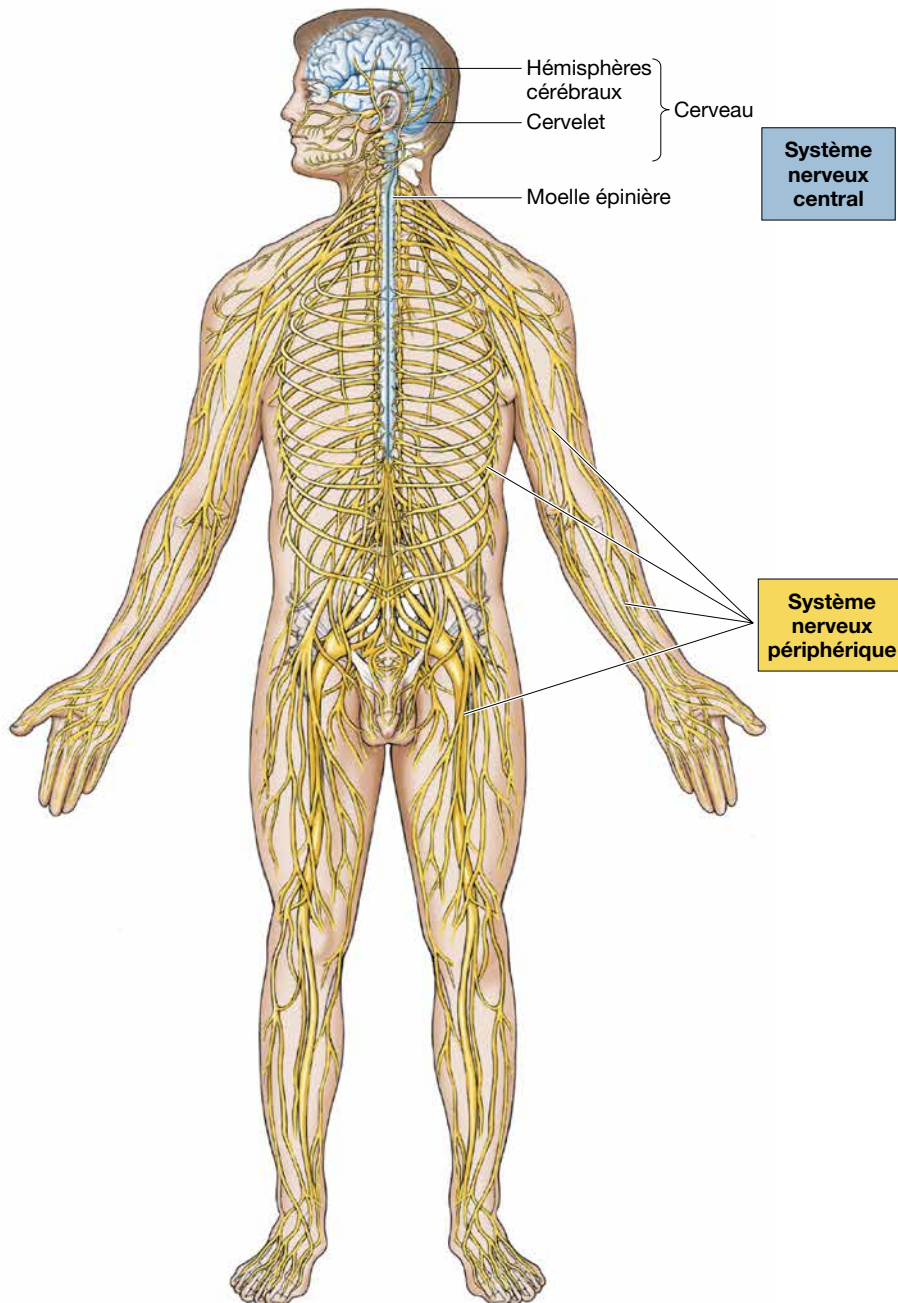


Figure 1.7 – Organisation anatomique des deux principales subdivisions du système nerveux. Le système nerveux comprend deux parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNC comprend lui-même le cerveau et la moelle épinière et le cerveau est subdivisé en trois parties principales représentées par les hémisphères cérébraux, le cervelet et le tronc cérébral. Le SNP est représenté par l'ensemble des nerfs et des cellules nerveuses situées hors du cerveau et de la moelle épinière.

À la fin du XVIII^e siècle, le système nerveux était complètement disséqué et son organisation générale connue en détail. Depuis lors, il est distingué deux grandes parties : le système nerveux central, comprenant le cerveau et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique formé par l'ensemble des nerfs (**Fig. 1.7**). La découverte de circonvolutions (les *gyrus* ou *gyri*) et de sillons (les *sulcus* ou *scissures*) à la surface du cerveau de tous les individus (**Fig. 1.8**) fut un progrès considérable. Ce schéma, qui permet de diviser le cerveau en *lobes*, permettait ainsi de supposer que les différentes fonctions du cerveau correspondaient à différentes circonvolutions. Le décor était fin prêt pour que s'ouvre l'ère de la théorie des localisations cérébrales.

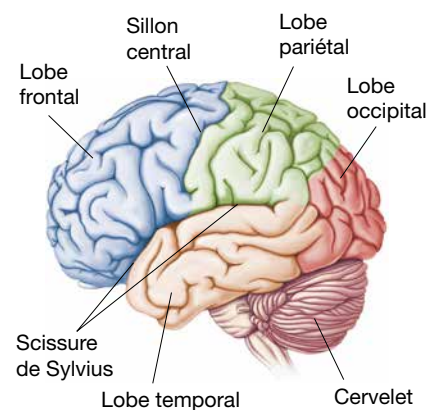


Figure 1.8 – Lobes du cerveau humain. La scissure (profonde) de Sylvius sépare le lobe frontal du lobe temporal ; le sillon central sépare quant à lui le lobe frontal du lobe pariétal. Le lobe occipital représente la partie la plus postérieure du cerveau.

Le cerveau au XIX^e siècle

À la fin du XVIII^e siècle, les connaissances sur le système nerveux peuvent se résumer ainsi :

- une atteinte du cerveau peut supprimer les sensations, empêcher le mouvement, altérer la pensée, et même entraîner la mort ;
- les nerfs assurent la communication entre le cerveau et le corps ;
- il est possible de distinguer dans le cerveau des sous-régions qui jouent probablement des rôles différents ;
- le cerveau (sinon l'esprit) fonctionne comme une machine et obéit aux lois de la nature.

Au cours du siècle qui suivit, les connaissances sur l'organisation et les fonctions du cerveau progressèrent plus que dans toute l'histoire qui avait précédé. Ces travaux eurent un caractère fondamental, conférant à la recherche du XIX^e siècle un rôle essentiel dans le progrès des connaissances sur le cerveau. À titre d'illustration, quatre éléments déterminants sont évoqués ci-dessous.

Les nerfs, assimilés à des câbles électriques. En 1751, Benjamin Franklin publia un pamphlet intitulé *Expériences et observations sur l'électricité*, qui annonçait de nouvelles découvertes sur l'électricité. Au tournant du siècle, le savant italien Luigi Galvani et le biologiste allemand Emil du Bois-Reymond avaient montré que les muscles se contractent lorsqu'ils sont stimulés électriquement et que le cerveau lui-même peut générer de l'électricité. Cette découverte balayait la notion de nerfs communiquant avec le cerveau par le mouvement des fluides et le nouveau concept assimilait les nerfs à des câbles électriques, « vers » et « à partir » du cerveau.

Mais la question se posait encore de savoir si les signaux qui génèrent le mouvement des muscles sont transmis par les mêmes canaux que ceux qui enregistrent les sensations à travers la peau. En montrant que la section d'un nerf dans une région du corps entraîne habituellement une perte de sensation et de mouvement dans la région concernée, il apparaissait qu'effectivement la communication se faisait à double sens, le long de ces nerfs. Sachant à cette époque que tous les nerfs contiennent de fins filaments appelés *fibres nerveuses*, chacune de ces fibres était dès lors considérée comme pouvant servir de fil conducteur pour transmettre l'information dans des directions différentes.

Vers 1810, le médecin écossais Charles Bell et le physiologiste français François Magendie apportèrent une réponse à la question précédente, à travers leurs observations : par un curieux phénomène anatomique, juste avant de se rattacher à la moelle épinière, les fibres des nerfs se divisent en deux branches ou « racines ». La racine dorsale pénètre vers l'arrière de la moelle épinière, et la racine ventrale vers l'avant (**Fig. 1.9**). En procédant expérimentalement chez l'animal, Bell sectionna chaque racine séparément, pour voir si ces deux racines transportaient l'information dans des directions différentes. Il découvrit que seule la section des racines ventrales causait la paralysie des muscles. Plus tard, Magendie montra que les racines dorsales transportaient l'information sensorielle vers la moelle épinière. Bell et Magendie en conclurent qu'à l'intérieur de chaque nerf se trouve un ensemble de plusieurs fibres nerveuses, les unes transmettant l'information au cerveau et à la moelle épinière (les fibres sensorielles), et d'autres conduisant l'information aux muscles (les fibres motrices). La transmission est strictement à sens unique dans chaque fibre nerveuse, motrice ou sensorielle. Les deux types de fibres sont regroupés sur presque toute leur longueur, mais elles sont anatomiquement séparées lorsqu'elles pénètrent ou sortent de la moelle épinière.

Localisation des fonctions cérébrales. Si les diverses racines spinales n'exercent pas les mêmes fonctions, il est possible qu'il en soit de même des différentes parties du cerveau. En 1811, Bell suggéra que l'origine des fibres motrices se trouvait dans le cervelet et la destination des fibres sensorielles dans le cerveau.

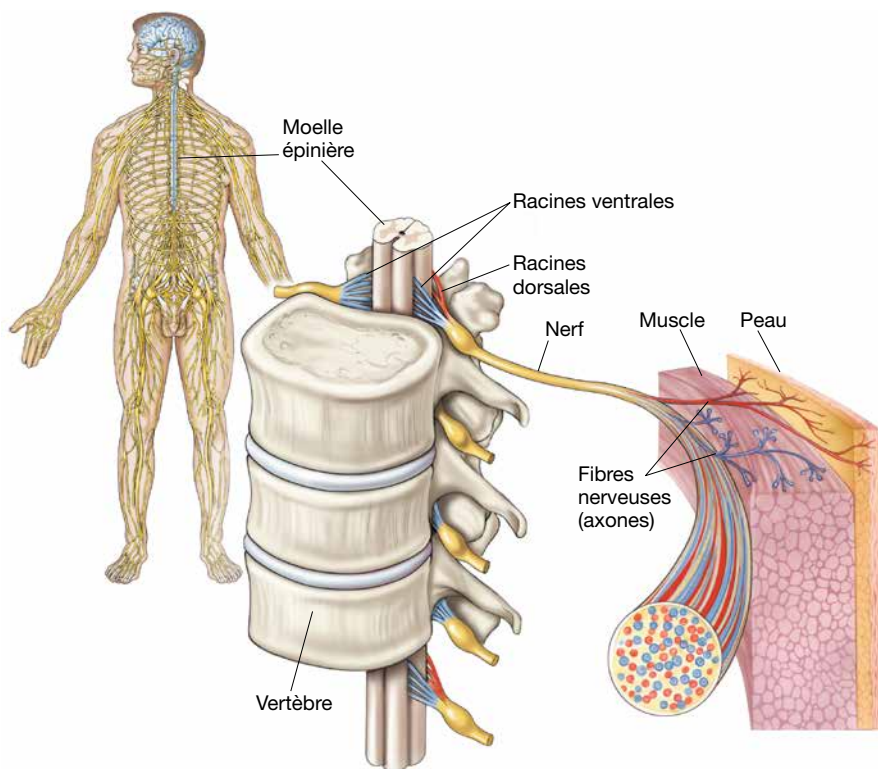


Figure 1.9 – Nerfs spinaux et racines rachidiennes.

Trente et une paires de nerfs émergent de la moelle épinière pour innervier la peau et les muscles. La section de l'un de ces nerfs est suivie d'une perte de sensation et d'une impossibilité de réaliser des mouvements dans la région correspondante du corps. Les fibres afférentes sensorielles et les fibres efférentes motrices se séparent au niveau de la moelle épinière, juste à proximité de la moelle. Bell et Magendie ont démontré que les fibres des racines ventrales (antérieures) avaient un rôle moteur, alors que les fibres empruntant les racines dorsales (postérieures) étaient uniquement sensorielles.

Pour vérifier cette hypothèse, la même méthode que celle de Bell et Magendie, cherchant à identifier les fonctions des racines spinales, fut mise en œuvre : détruire différentes parties du cerveau et observer les déficits sensoriels et moteurs qui en résultent. Cette approche consistant à détruire des parties du cerveau de façon systématique pour déterminer leur fonction relève de la *neurologie expérimentale*. En 1823, le fameux physiologiste français Marie-Jean-Pierre Flourens utilisa cette méthode sur plusieurs espèces d'animaux (notamment des oiseaux), pour démontrer que le cervelet joue un rôle évident dans la coordination du mouvement. Il en conclut aussi que le cerveau est impliqué dans la sensation et la perception, comme Bell et Galien l'avaient suggéré avant lui. Mais, contrairement à ses prédécesseurs, Flourens fournissait un solide support expérimental à la théorie de la localisation des fonctions cérébrales.

Que représentent toutes les circonvolutions à la surface du cerveau ? Ont-elles des fonctions différentes ? Cette idée paraissait évidente au jeune étudiant en médecine autrichien, Franz Joseph Gall. Pensant que les bosses du crâne correspondaient aux circonvolutions du cerveau, Gall suggéra en 1809 que certains traits de caractère — tels que la générosité, la réserve, l'instinct de destruction, etc. — pouvaient être en relation avec la forme de la tête (Fig. 1.10). Pour conforter ses propositions, Gall et ses disciples effectuèrent des mesures sur le crâne de centaines de personnes représentant un large éventail de personnalités, depuis le surdoué jusqu'au fou criminel. Cette nouvelle « science », mettant en relation la structure de la tête avec les traits de la personnalité, prit le nom de *phrénologie*. Bien que la plupart des scientifiques n'aient jamais pris au sérieux les déclarations des phrénologistes, ceux-ci ont néanmoins réussi à toucher l'imagination populaire de leur temps et un manuel de phrénologie fut publié en 1827 et tiré à plus de 100 000 exemplaires !

Flourens fut un des plus violents opposants de la phrénologie. Sa critique reposait sur des bases simples. D'une part, il n'y a pas de corrélation entre les dimensions du crâne et celles du cerveau. D'autre part, Flourens, au moyen des lésions expérimentales, montra que les caractères particuliers ne sont pas isolés dans les parties du cerveau répertoriées par la phrénologie. Mais Flourens suggéra aussi que toutes les régions du cerveau sont impliquées de façon équivalente dans toutes les fonctions cérébrales, ce qui s'avéra erroné par la suite.

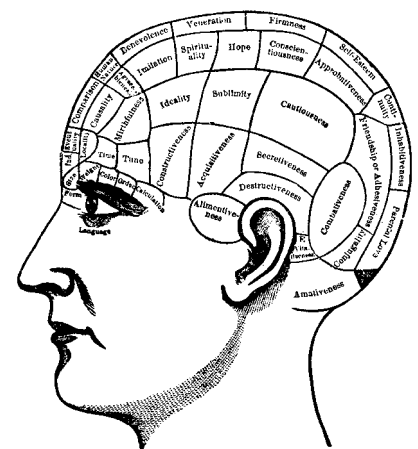


Figure 1.10 – Carte phrénologique.

En accord avec les travaux de Gall et de ses disciples, les traits du comportement peuvent être mis en rapport avec la forme de différentes parties du crâne. (Source : Clarke et O'Malley, 1968, Fig. 118.)



Figure 1.11 – Paul Broca (1824-1880).

C'est en étudiant le cerveau d'un homme ayant perdu l'usage de la parole après une lésion cérébrale (Fig. 1.12) que Broca fut convaincu que les différentes fonctions cérébrales pouvaient siéger dans des régions particulières du cerveau. (Source : Clarke et O'Malley, 1968, Fig. 121.)

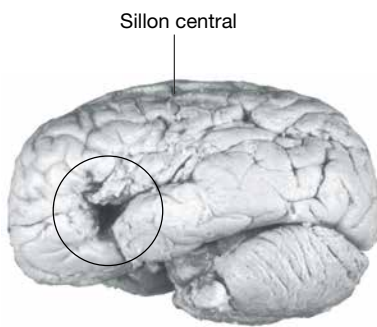


Figure 1.12 – Photographie du cerveau à partir duquel Broca établit la théorie de la localisation des fonctions cérébrales.

Ce cerveau est celui du patient ayant perdu l'usage de la parole avant son décès en 1861. La lésion qui produit ce type de déficit est identifiée par un cercle. (Source : Corsi, 1991, Fig. III, 4.)



Figure 1.13 – Charles Darwin (1809-1882).

Darwin proposa sa théorie de l'évolution, expliquant comment les espèces évoluent par sélection naturelle. (Source : The Bettman Archive.)

C'est au neurologue français Paul Broca qu'il revient d'avoir apporté les éléments les plus déterminants sur la question de la localisation des fonctions cérébrales (Fig. 1.11). Un jour, il examina un patient qui comprenait les mots mais ne pouvait pas parler. Lorsque cet homme mourut, en 1861, Broca observa attentivement son cerveau et découvrit une lésion du lobe frontal gauche (Fig. 1.12). À partir de ce cas et de plusieurs autres cas similaires, Broca conclut que cette région du cerveau humain était spécifiquement reliée au langage.

Sur la base de ces observations, la localisation cérébrale fit l'objet d'une intense recherche expérimentale sur l'animal. En 1870, les physiologistes allemands Gustav Fritsch et Eduard Hitzig montrèrent qu'en appliquant de faibles décharges électriques sur une région précise de la surface exposée du cerveau d'un chien, de discrets mouvements pouvaient être générés. Le neurologue écossais David Ferrier reproduisit ces expériences sur des singes et, en 1881, il démontra que l'ablation de cette partie du cerveau entraînait la paralysie des muscles. De même, le physiologiste allemand Hermann Munk prouva, au moyen de lésions effectuées chez l'animal, que le lobe occipital du cerveau était spécifiquement concerné par la vision.

Comme cela sera discuté dans la deuxième partie de cet ouvrage, au niveau cérébral il existe un partage très précis des tâches, les diverses régions étant susceptibles de remplir des fonctions très différentes. Les cartes actuelles de l'organisation anatomofonctionnelle du cerveau rivalisent avec celles les plus élaborées des phrénologistes. La grande différence est, cependant, qu'à l'opposé des phrénologistes les scientifiques ont recours à une expérimentation très rigoureuse avant d'attribuer une fonction spécifique à une partie donnée du cerveau ; dès lors, il semble que l'idée de Gall n'était pas si fautive. Il est alors intéressant de se poser la question de savoir pourquoi Flourens, le pionnier de la localisation fonctionnelle cérébrale, s'est trompé en pensant que le cerveau fonctionnait comme un tout et ne pouvait pas être subdivisé en sous-régions fonctionnellement différentes. Il est possible que ce chercheur pourtant doué soit passé à côté de la localisation cérébrale pour plusieurs raisons, mais il est clair qu'une des raisons principales était son opposition viscérale à Gall et à la phrénologie. Il ne pouvait en aucune façon accepter l'idée de Gall, qu'il considérait comme un lunatique ! Cette anecdote nous rappelle alors combien la science, pour le meilleur et pour le pire, était et reste véritablement une activité qui ne peut pas être totalement dénuée de subjectivité.

Évolution du système nerveux. En 1859, le biologiste anglais Charles Darwin (Fig. 1.13) publia *De l'origine des espèces*. Cet ouvrage étonnant proposait une théorie de l'évolution, à savoir que les espèces se développaient à partir d'un ancêtre commun. Selon sa théorie, les différences entre les espèces reposaient sur un processus que Darwin dénomma la *sélection naturelle*. Dans les mécanismes de la reproduction, les traits physiques des descendants sont quelquefois différents de ceux des parents. Si ces traits sont utiles à la survie, les descendants eux-mêmes se reproduiront, augmentant ainsi la possibilité de transmettre ces traits positifs à la génération suivante. À travers plusieurs générations, ce processus a permis le développement des caractères qui distinguent les espèces de nos jours : des nageoires pour les poissons, des griffes pour les chiens, des mains pour les rats laveurs, etc. Cette seule intuition a révolutionné la biologie. De nos jours, il est incontestable que les preuves scientifiques, depuis l'anthropologie jusqu'à la génétique moléculaire, sont en faveur de la théorie de l'évolution par la sélection naturelle.

Pour Darwin le comportement faisait partie des caractères transmis susceptibles d'évoluer. Par exemple, il remarqua que les réactions de peur étaient les mêmes chez plusieurs espèces de mammifères : les pupilles des yeux s'agrandissent, le cœur s'accélère, les poils se hérissent ; ceci est valable pour les hommes, comme pour les chiens. Pour Darwin, la similitude de cet ensemble de réponses prouvait que l'évolution des espèces venait d'un ancêtre commun, qui possédait le même trait comportemental (présupposé positif parce qu'il permettait d'échapper aux prédateurs). Puisque le comportement est le reflet de l'activité du système nerveux, il est vraisemblable que les mécanismes du cerveau qui génèrent ces réactions de peur soient similaires, sinon identiques, à travers les espèces.

L'idée que le système nerveux des différentes espèces est issu d'un ancêtre commun et donc que la possibilité existe de mécanismes similaires, permet d'extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez l'animal. Ainsi, par exemple, certaines caractéristiques de la conduction des potentiels d'action le long des fibres nerveuses ont d'abord été étudiées chez le calmar ; mais on sait maintenant qu'elles s'appliquent aussi à l'homme. Aujourd'hui, la plupart des neurobiologistes ont recours aux *modèles animaux* pour étudier les mécanismes des processus humains. Par exemple, les rats montrent des signes évidents de toxicomanie si la possibilité leur est donnée de s'auto-administrer de la cocaïne. De ce point de vue, les rats représentent donc un modèle animal important dans la recherche consacrée à l'effet des drogues psychotropes sur le système nerveux.

Par ailleurs, de nombreux traits comportementaux sont fortement adaptés à l'environnement d'une espèce donnée. Par exemple, les singes qui se balancent de branche en branche ont une vue perçante, tandis que les rats, qui glissent le long des canalisations souterraines, ont une vision faible mais un sens accru du toucher grâce aux vibrisses présentes sur leur museau. La structure et la fonction du cerveau de chaque espèce reflètent ces adaptations. En comparant les spécificités du cerveau des différentes espèces, les neurobiologistes ont ainsi pu identifier les parties du cerveau correspondant aux différents comportements. La *figure 1.14* en montre des exemples chez les singes et les rats.

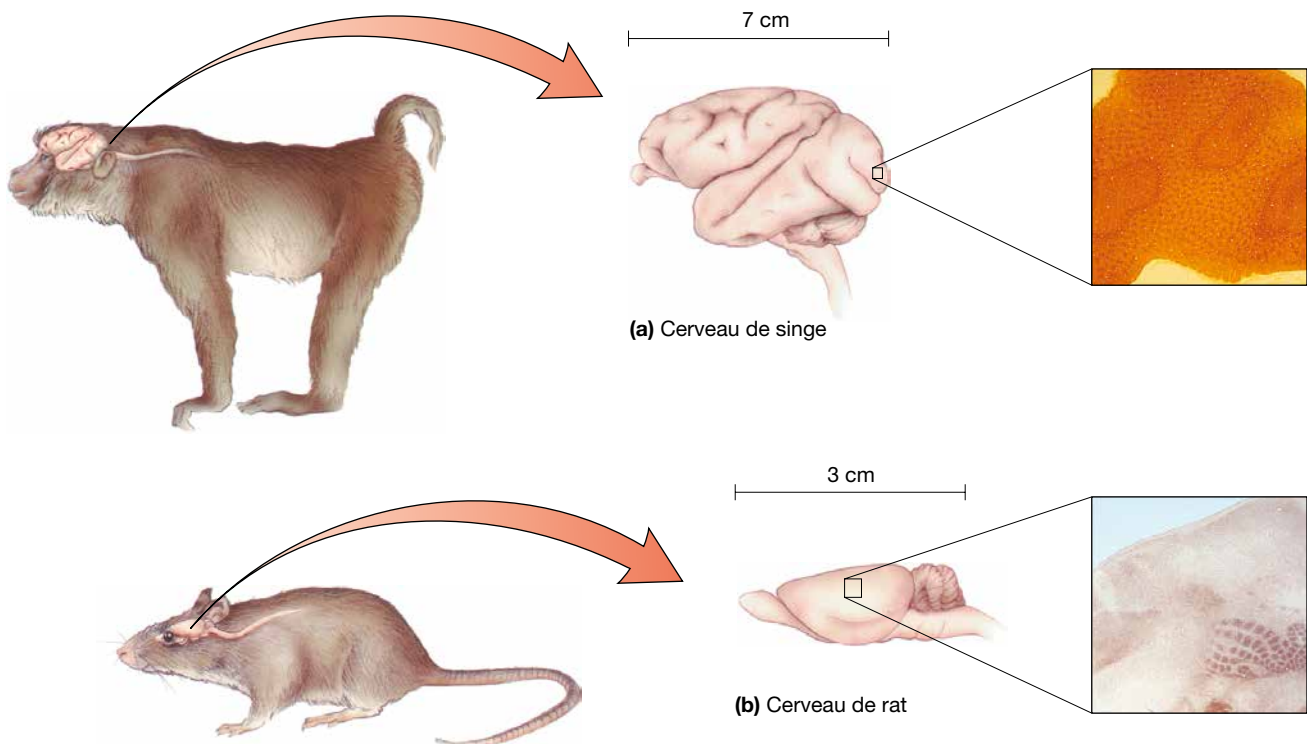


Figure 1.14 – Évolution de différentes spécialisations du cerveau chez le singe et le rat.

(a) Le cerveau du macaque possède une vision très évoluée. La région identifiée par un carré reçoit les informations des yeux. Une préparation de ce tissu pour mesurer l'activité cérébrale sur des coupes de tissu permet de mettre en évidence une mosaïque de zones actives. Dans ces régions, les neurones sont très hautement spécialisés, notamment pour l'analyse des couleurs du monde environnant. **(b)** Le cerveau du rat possède une capacité particulière à recevoir des informations sensorielles à partir des vibrisses placées sur son museau, lui permettant d'explorer l'environnement. La région identifiée sur le schéma comme précédemment reçoit ces informations sensorielles. La mesure de l'activité cérébrale sur des coupes de cerveau permet de mettre en évidence dans cette région une mosaïque de microzones appelées *barrels*, chacun de ces *barrels* étant spécialisé dans la réception des informations émises par une seule de ces « moustaches sensorielles ». (Microphotographie : Dr S. H. C. Hendry.)

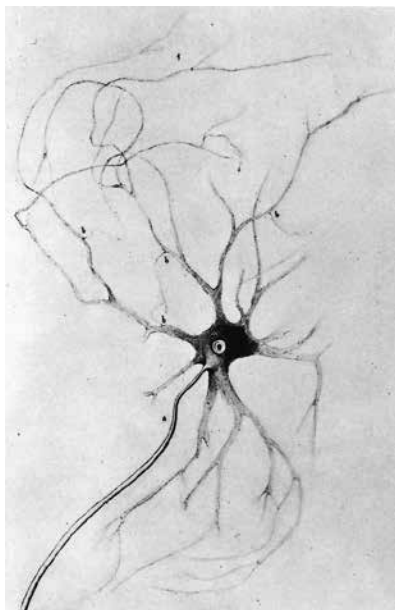


Figure 1.15 – Première description d'une cellule nerveuse.

Ce schéma a été publié en 1865 par l'anatomiste allemand Otto Deiters, illustrant une cellule nerveuse ou neurone et ses prolongements nombreux dénommés neurites. Pendant un certain temps, l'idée fut avancée que ces neurites fusionnaient à la manière des vaisseaux sanguins pour former un réseau continu. Aujourd'hui nous savons que ces neurones représentent des entités distinctes communiquant par des signaux chimiques. (Source : Clarke et O'Malley, 1968, Fig. 16.)

Le neurone, unité de base du fonctionnement cérébral. Dès les années 1800, les développements de la microscopie donnèrent les toutes premières opportunités d'observer des agrandissements de tissus animaux. En 1839, le zoologiste allemand Theodor Schwann proposa ce qui allait devenir la *théorie cellulaire* : tous les tissus sont composés d'unités microscopiques appelées cellules.

Bien que des cellules du cerveau aient déjà été identifiées et décrites, la discussion se poursuivait : la « cellule nerveuse », à titre individuel, était-elle véritablement l'unité de base du fonctionnement cérébral ? Les cellules nerveuses présentent de nombreux petits prolongements qui partent du corps cellulaire (**Fig. 1.15**). Initialement, l'une des idées avancées considérait que les projections issues des différentes cellules se reliaient toutes ensemble pour former un réseau, à la manière des vaisseaux sanguins. Si cela se vérifiait, c'est le « réseau nerveux » formé de cellules nerveuses interconnectées qui représenterait alors l'unité élémentaire du fonctionnement cérébral.

Le *chapitre 2* présente un bref historique de cette découverte, mais il faut d'ores et déjà considérer que c'est vers l'année 1900 que la cellule nerveuse, considérée à titre unique, dès lors dénommée « neurone », fut reconnue effectivement comme l'unité fonctionnelle de base du système nerveux.

Les neurosciences aujourd'hui

L'histoire des neurosciences poursuit aujourd'hui sa marche en avant et les acquis considérables de la recherche à ce jour, avec les avancées les plus récentes, forment le contenu de cet ouvrage. Dans ce domaine de recherche, avec ce qu'il représente de fondamental pour nos sociétés, l'approche est résolument pluridisciplinaire et s'effectue en général par niveaux d'analyse.

Niveaux d'analyse

Si l'histoire des neurosciences ne nous apprend pas grand-chose que nous ne sachions déjà, elle nous montre au moins que la quête de la connaissance dans ce domaine est essentielle pour l'humanité mais aussi que cela représente une aventure considérable. Pour tenter de comprendre le fonctionnement cérébral, l'une des approches les plus classiques consiste en l'analyse des constituants du système nerveux. Cette démarche est qualifiée d'*approche réductionniste*. La dimension de l'objet étudié définit alors le niveau d'analyse, pouvant aller du plus élémentaire au plus intégré. Par ordre croissant de complexité, les *niveaux d'analyse* sont définis de la façon suivante : moléculaire, cellulaire, intégré (*niveau d'analyse* des systèmes), comportemental et cognitif.

Neurobiologie moléculaire. Le cerveau est reconnu comme l'élément le plus complexe de l'univers. Il est composé d'une extraordinaire variété de molécules, dont beaucoup sont spécifiques du système nerveux. Ces différentes molécules assurent des fonctions diverses mais indispensables au fonctionnement cérébral : tels les messagers qui permettent aux neurones de communiquer entre eux, les « sentinelles » qui contrôlent ce qui pénètre dans les neurones ou en sort, les chefs qui orchestrent la croissance du neurone, les archivistes des expériences passées... L'étude du cerveau à ce niveau très élémentaire est qualifiée comme relevant des *neurosciences* (ou de la *neurobiologie*) *moléculaires*.

Neurobiologie cellulaire. Le niveau d'analyse suivant est représenté par les *neurosciences* (ou *neurobiologie*) *cellulaires*. Il étudie essentiellement comment toutes ces molécules confèrent au neurone ses propriétés particulières. Parmi les questions qui se posent à ce niveau, il est d'usage de se demander, par exemple, combien il existe de types de neurones distincts et quelles sont leurs différentes fonctions ; quelles influences réciproques exercent les neurones entre eux ; comment se mettent en place les connexions entre les neurones pendant le développement fœtal ; ou encore, comment les neurones intègrent les informations qu'ils reçoivent ?

Neurosciences intégratives. Des constellations de neurones forment des circuits complexes, qui jouent un rôle particulier : la vision, par exemple, ou le mouvement volontaire. Ainsi, parle-t-on de « système visuel » et de « système moteur », chacun représenté par des circuits distincts à l'intérieur du cerveau. À ce niveau d'analyse, dénommé *neurosciences intégratives*, les chercheurs étudient comment les différents circuits neuronaux analysent les informations sensorielles, élaborent la perception du monde extérieur ou encore décident et ordonnent les mouvements.

Neurosciences du comportement. Comment les systèmes neuronaux s'assemblent-ils pour réaliser des comportements intégrés ? Les différentes formes de mémoire sont-elles associées à des circuits différents ? Dans quelle partie du cerveau agissent les drogues qui altèrent l'esprit ? Et quelle est la contribution normale de ces systèmes à la régulation de l'humeur et du comportement ? Existe-t-il un déterminisme neuronal des comportements propres à chaque sexe ? Où les rêves se forment-ils dans le cerveau ? Toutes ces questions relèvent d'un niveau d'étude plus global, tendant à préciser les bases des comportements ; ces études sont regroupées sous le vocable de *neurosciences du comportement*.

Neurosciences cognitives. Le plus grand défi des neurosciences concerne l'étude des mécanismes neuronaux responsables des plus hauts niveaux de l'activité mentale chez l'homme, tels que la conscience, les représentations mentales, et le langage. À ce niveau, la recherche relève du champ des *neurosciences cognitives*, elles-mêmes s'inscrivant dans le champ plus vaste des *sciences cognitives*, et étudie comment l'activité du cerveau crée la pensée ; en d'autres termes, les *neurosciences cognitives* analysent la relation entre le cerveau et l'esprit.

Chercheurs en neurosciences

Les chercheurs du domaine des neurosciences se regroupent dans une très vaste communauté ayant en commun l'étude du cerveau, sous ses différents aspects. Ces chercheurs sont qualifiés de neurobiologistes, se référant au fait qu'ils sont d'abord des biologistes. Cependant, leur appartenance à des disciplines diverses, du domaine clinique ou encore de la psychologie, par exemple, amène à les qualifier plus globalement de « neuroscientifiques » (*neuroscientists*). Ce terme paraît très impressionnant, un peu comme « spécialiste des fusées », mais les auteurs de ce manuel, comme les autres, ont d'abord été des étudiants. Quelle que soit leur motivation — connaître les causes de sa propre mauvaise vue ou comprendre pourquoi, à la suite d'un accident vasculaire, une personne proche ne pouvait plus parler — ces neurobiologistes ont partagé le même désir de comprendre comment fonctionne le cerveau. Cela sera peut-être aussi le cas de certains étudiants qui se pencheront sur cet ouvrage.

Le travail du chercheur est gratifiant, mais le parcours est difficile et nécessite de nombreuses années d'études : d'abord, obtenir un master, puis un doctorat en sciences ou un doctorat en médecine (ou les deux). Suivent en général plusieurs années de recherche post-doctorale, pour se familiariser avec les nouvelles techniques et les approches scientifiques modernes, sous la direction d'un chercheur confirmé. Enfin, le jeune chercheur est prêt à travailler à l'Université, dans un grand organisme de recherche de type CNRS, INSERM, ou encore CEA en France, dans un institut ou à l'hôpital.

De façon schématique et quelque peu artificielle, la recherche en neurosciences peut être divisée en deux grands domaines : celui de la *recherche clinique* et celui de la *recherche fondamentale*, de caractère souvent expérimental. La recherche clinique est essentiellement dirigée par des médecins. Chez l'homme, les spécialités médicales concernant le système nerveux sont représentées par la neurologie, la psychiatrie, la neurochirurgie et la neuropathologie (*Tab. 1.1*). De nombreux chercheurs de ce domaine suivent la tradition de Broca : ils tentent d'expliquer le rôle des différentes parties du cerveau à partir des troubles du comportement causés par des lésions cérébrales dans une démarche dite « anatomoclinique ». D'autres orientent leurs études sur les apports et les risques des nouveaux types de traitements.

Tableau 1.1 – Médecins spécialisés dans les maladies du système nerveux.

Spécialiste	Fonction
Neurologue	Docteur en médecine : diagnostic et traitement des maladies du système nerveux
Psychiatre	Docteur en médecine : diagnostic et traitement des troubles de l'humeur et du comportement
Neurochirurgien	Docteur en médecine : chirurgie du cerveau et de la moelle épinière
Neuropathologiste	Docteur en médecine et/ou docteur en sciences : étude des altérations du tissu cérébral en rapport avec la pathologie

Bien que la recherche clinique présente un intérêt évident, le fondement de tout traitement médical a été et reste la recherche fondamentale. Elle est pratiquée par des docteurs en médecine ou des docteurs en sciences. Les approches expérimentales de l'étude du cerveau sont si variées qu'elles ont recours à toutes sortes de méthodologies. Ainsi, en dépit de la pluridisciplinarité caractérisant les neurosciences, c'est la maîtrise d'une méthodologie particulière qui sert de référence pour distinguer tel ou tel chercheur. Les *neuroanatomistes* utilisent des microscopes sophistiqués pour définir la complexité des connexions cérébrales ; les *neurophysiologistes* utilisent des électrodes, des amplificateurs et des oscilloscopes pour mesurer l'activité électrique du cerveau ; les *neuropharmacologues* testent de nouvelles molécules pour étudier la chimie des fonctions cérébrales ; les *biologistes moléculaires* travaillent sur le matériel génétique des neurones pour tenter de trouver la clé de la structure des molécules du cerveau, etc. Le **tableau 1.2** donne une liste de certaines de ces différentes catégories de chercheurs, qui pratiquent la recherche expérimentale.

Les neurosciences théoriques représentent un domaine relativement nouveau des neurosciences, dans lequel les chercheurs utilisent les outils mathématiques et computationnels pour comprendre l'organisation et le fonctionnement du cerveau, à tous niveaux d'analyse. Dans la plus pure tradition de la physique, les neurosciences théoriques s'efforcent ainsi de donner un sens à la somme considérable de données expérimentales recueillies par les expérimentateurs, avec l'objectif d'aider à résoudre les questions de la plus haute importance qui s'offrent à nous, en particulier d'ordre cognitif, et établir les principes mathématiques de l'organisation et du fonctionnement cérébral humain.

Tableau 1.2 – Chercheurs en neurosciences fondamentales.

Dénomination	Fonction
Neurobiologiste du développement	Analyse le développement et la maturation du système nerveux
Neurobiologiste moléculaire	Étudie la nature et la fonction des molécules du cerveau, notamment à partir du matériel génétique des neurones
Neuroanatomiste	Étudie la structure du système nerveux
Neurochimiste	Étudie la chimie du système nerveux, notamment la signalisation intra et intercellulaire
Éthologiste	Étudie les bases des comportements spécifiques d'une espèce en milieu naturel
Neuropharmacologue	Observe les effets des drogues sur le système nerveux
Neurophysiologiste	Mesure l'activité électrique du système nerveux
Psychologue, neuropsychologue, comportementaliste	Étudie les fondements biologiques des comportements
Psychophysicien	Mesure quantitativement les capacités de perception

Démarche scientifique en neurosciences

Tous les neuroscientifiques s'efforcent d'établir des vérités. Quel que soit le niveau d'analyse choisi, la stratégie d'approche des questions scientifiques est la même et relève d'une *méthode* qui comprend les quatre étapes essentielles suivantes : l'observation, la reproduction des données expérimentales, l'interprétation des résultats et leur vérification.

Observer et soumettre l'hypothèse à l'épreuve de l'expérimentation.

L'observation repose en général sur des expériences tendant à valider une hypothèse particulière. Par exemple, pour démontrer que les racines ventrales contiennent les fibres nerveuses qui contrôlent les muscles (hypothèse), Bell sectionna ces fibres chez l'animal (expérimentation) et vérifia si cela entraînait la paralysie des muscles (observation). L'étude clinique chez l'homme est aussi une autre forme d'observation. Ainsi, les observations attentives de Broca l'ont conduit à corrélérer les atteintes du lobe frontal gauche avec la perte du langage.

Reproduire l'expérience. Que l'observation soit expérimentale ou clinique, la reproduction de cette observation constitue une étape indispensable avant de l'accepter comme un fait. Reproduire signifie réaliser à nouveau l'expérience sur des sujets différents ou bien faire des observations semblables chez des patients différents, autant de fois qu'il est nécessaire pour écarter la possibilité d'un fait dû au hasard.

Interpréter les données expérimentales : revoir l'hypothèse. Lorsque le chercheur considère que l'observation est valable, il doit en donner une interprétation. Cette interprétation dépend de l'étendue de ses connaissances au moment de l'observation et de son intuition particulière. Ces interprétations ne résistent pas toujours à l'épreuve du temps. Par exemple, au moment de ses observations, Flourens ne savait pas que le cerveau d'un oiseau est fondamentalement différent de celui d'un mammifère. De ce fait, il concluait, à tort, à partir de lésions expérimentales chez l'oiseau, que certaines fonctions n'ont pas de localisation dans le cerveau des mammifères. De plus, comme cela a déjà été mentionné, sa profonde aversion à l'égard de Gall influençait aussi son interprétation. En fait, il arrive qu'une interprétation correcte ne soit obtenue que des années après que l'observation originale ait été réalisée. Ainsi, des avancées majeures résultent parfois d'observations anciennes, reprises dans un autre contexte.

Acceptation des résultats de l'expérimentation. La dernière étape de la méthode scientifique est la vérification des résultats. Cette opération est distincte de la reproduction des données de l'expérimentation. Vérification signifie que l'observation est assez sûre pour être obtenue par tous les chercheurs qui suivent précisément le protocole de l'observation originale. La vérification est couronnée de succès si l'observation est acceptée comme un fait. Cependant, ceci est loin d'être toujours le cas. Cela peut provenir des imprécisions du rapport original ou d'une reproduction insuffisante de l'expérience par l'expérimentateur lui-même. Mais l'échec de la vérification provient le plus souvent de variables expérimentales additionnelles, telles que la température ou l'heure à laquelle l'observation originale a été réalisée et de bien d'autres paramètres... Ainsi, le processus de vérification, s'il est positif, établit un nouveau fait scientifique et, s'il est négatif, demande de nouvelles interprétations de l'observation première.

De temps à autre, la presse parle de « fraude scientifique ». Les chercheurs sont confrontés à une dure concurrence dans le financement de plus en plus limité de leur recherche et une pression considérable les pousse à « publier ou disparaître » (le *publish or perish* des Anglo-Saxons). Par intérêt personnel, certains seulement ont publié de fausses « observations ». Heureusement, ces cas de fraude sont rares, justement à cause de la rigueur de la méthode scientifique : les autres chercheurs découvrent rapidement que ces observations sont mensongères et demandent à leurs auteurs de préciser dans quelles conditions elles ont été réalisées. Mais le fait que nous puissions écrire autant de choses dans cet ouvrage atteste définitivement de la validité de la démarche expérimentale.

Expérimentation animale en neurosciences

La plus grande partie des connaissances sur le système nerveux repose sur l'expérimentation animale. Le plus souvent, les animaux sont sacrifiés et leur cerveau est examiné dans les laboratoires de neuroanatomie, neurophysiologie et/ou neurochimie. Le sacrifice d'animaux pour le progrès de la connaissance humaine pose le problème de l'éthique dans la recherche animale.

Modèles animaux. Il est important de replacer les éléments de ce débat sensible dans leur contexte. À travers l'histoire, l'homme a considéré les animaux et les produits animaux comme des ressources naturelles renouvelables, qu'il a utilisées pour se nourrir, se vêtir, se déplacer, se divertir, ou encore pour le sport et la compagnie. Les animaux utilisés pour la recherche, le dressage et l'expérimentation ne représentent qu'une infime partie des animaux utilisés dans d'autres buts. Par exemple, actuellement aux États-Unis le nombre des animaux utilisés dans tous les domaines de la recherche biomédicale représente moins de 1 % du nombre des animaux abattus seulement pour se nourrir (d'après le *National Academy of Sciences Institute of Medicine* [Institut de médecine de l'Académie nationale des sciences, États-Unis], 1991). Ce chiffre est considérablement plus faible si seule la recherche en neurosciences est prise en compte.

Dans le domaine des neurosciences, les expériences sont pratiquées sur de nombreuses espèces, depuis les escargots, jusqu'aux singes. Le choix de l'espèce est généralement dicté par l'objet de l'étude, le niveau d'analyse et le rapport avec l'espèce humaine à ce niveau d'analyse. En règle générale, plus le processus étudié est élémentaire, plus l'espèce utilisée peut être éloignée de l'homme. Ainsi les expériences visant à établir les bases moléculaires de la conduction de l'influx nerveux ont-elles été principalement pratiquées, pour ce qui concerne l'établissement ces principes fondamentaux, sur une espèce relativement lointaine de l'homme, le calmar. En revanche, les mécanismes nerveux du mouvement et des troubles de la perception chez l'homme font l'objet d'études utilisant des espèces plus proches de l'homme, telle que le macaque. Aujourd'hui, plus de la moitié des animaux utilisés en neurosciences sont des rongeurs — souris et rats — élevés spécialement dans ce but.

Protection des animaux. À l'heure actuelle, nos sociétés ont pris conscience de la nécessité de prendre en compte la protection des animaux. Les chercheurs en neurosciences partagent ce sentiment et veillent au bon traitement des animaux. Cependant, il faut remarquer que la société n'a pas toujours eu ce souci, comme le montrent certaines pratiques scientifiques du passé. Par exemple, au XIX^e siècle, pour ses premières expériences, Magendie utilisait de jeunes chiens sans pratiquer d'anesthésie (ce que critiqua plus tard son rival, Bell). Heureusement, depuis ce temps les choses ont rapidement et considérablement changé. La protection des animaux est maintenant admise par la société en général et par les scientifiques en particulier.

Actuellement les neurobiologistes reconnaissent leur responsabilité morale envers les animaux :

- les animaux ne sont utilisés que pour des expériences susceptibles de faire progresser la science ;
- toutes les mesures nécessaires sont prises pour atténuer la souffrance et la détresse des animaux de laboratoire (utilisation d'analgésiques, d'anesthésiques, etc.) ;
- toutes les alternatives possibles à l'utilisation d'animaux sont prises en considération.

Aux États-Unis, mais aussi plus largement dans le monde et notamment en France¹, le respect de ce code d'éthique est surveillé à plusieurs niveaux. Aux

1. *NdT* : en France, l'expérimentation animale est sous la tutelle du Ministère de l'agriculture, chargé du respect des normes récemment actualisées par une directive européenne qui définit avec précision les conditions d'utilisation des animaux à des fins de recherche biomédicale et de formation, sous le contrôle d'une Commission nationale de l'expérimentation animale (CNEA), placée sous la tutelle du Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche.

États-Unis, les projets de recherche sont examinés par le *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC, Comité de protection et d'utilisation des animaux). Ce comité regroupe un vétérinaire, des scientifiques d'autres disciplines et des représentants non scientifiques de la société. Après l'avis de ce Comité, l'évaluation scientifique des projets présentés est réalisée par un groupe d'experts en neurosciences. Cette étape permet de ne retenir que les projets les plus intéressants. De plus, les manuscrits que les scientifiques soumettent pour publication à des journaux professionnels sont soigneusement examinés par d'autres scientifiques, qui donnent anonymement leur avis sur la valeur scientifique des observations réalisées et sur le respect de la protection des animaux. Des réserves formulées sur un de ces points peuvent entraîner le rejet du manuscrit et, par voie de conséquence, la suppression du financement du projet de recherche. À ce contrôle, il faut ajouter que les lois fédérales fixent des règles strictes de conditions d'élevage et de soins des animaux de laboratoire.

Droits des animaux. La plupart des gens reconnaissent l'intérêt de l'expérimentation animale pour le progrès de la science, à condition qu'elle soit conduite dans le respect de la protection des animaux. Cependant une minorité bruyante et violente, toujours plus grande, cherche à faire interdire l'utilisation des animaux à des fins de progrès des connaissances pour l'homme, y compris l'expérimentation. Cette minorité adopte une position philosophique se référant aux « droits des animaux », considérant que les animaux ont les mêmes droits légaux et moraux que les hommes.

Cette position est facile à admettre si on aime les animaux mais il faut aller plus loin. Faut-il se priver et priver les siens des progrès de la médecine établis grâce aux animaux ? La mort d'une souris est-elle aussi importante que la mort d'un être humain ? La possession d'un animal domestique est-elle une forme d'esclavage pour l'animal ? Le fait de manger de la viande est-il l'équivalent moral d'un meurtre ? Est-il immoral de prendre la vie d'un porc pour sauver la vie d'un enfant ? Le contrôle de la prolifération des rongeurs dans les égouts ou des cafards dans les habitations, est-il comparable à l'holocauste ? En répondant négativement à l'une de ces questions, on ne peut adhérer à la philosophie des « droits des animaux ». La *protection des animaux* — une préoccupation partagée par tous les gens civilisés — ne peut se confondre avec les droits des animaux !

Les défenseurs des animaux continuent vigoureusement à mener leur action contre la recherche expérimentale sur l'animal, parfois avec un succès inquiétant. Ils manipulent l'opinion publique en renouvelant les allégations de cruauté dans l'expérimentation animale présentée de façon fautive et grossière. Ils continuent à saccager des laboratoires, faisant disparaître des années de résultats scientifiques difficilement obtenus, et détruisent occasionnellement pour des milliers d'euros de matériel d'équipement (acquis avec l'argent du contribuable). Par la violence de leurs actions, ils ont même réussi à écarter certains chercheurs de la science...

Heureusement, la situation évolue quelque peu. Grâce aux efforts de plusieurs personnalités éminentes, scientifiques et non scientifiques, les fausses allégations de ces extrémistes ont été dénoncées et les bénéfices de l'expérimentation animale pour le genre humain sont largement reconnus (*Fig. 1.16*). Considérant le prix inacceptable de la souffrance humaine engendrée par les maladies du système nerveux, nous pensons que ce qui paraît immoral c'est en fait de ne pas utiliser raisonnablement tout ce que la nature peut offrir, y compris les animaux, et qu'il est ainsi de notre responsabilité d'agir de cette façon pour comprendre comment fonctionne le cerveau sain et quels sont les mécanismes des maladies afin de pouvoir proposer de nouveaux traitements.



Figure 1.16 – Notre dette envers les animaux de laboratoire.

Cette affiche a été réalisée pour s'opposer aux campagnes des antivivisectionnistes et pour sensibiliser l'opinion aux bénéfices immenses de l'expérimentation animale pour la santé publique. Le texte dit : « Ce sont les animaux que vous ne voyez pas qui lui ont permis de guérir. Récemment, une nouvelle méthode chirurgicale mise au point sur des animaux a été utilisée pour retirer une tumeur maligne du cerveau de cette petite fille. Nous avons perdu quelques animaux de laboratoire, mais regardez ce que nous avons sauvé ! ». (Source : *Foundation for Biomedical Research*.)

Coût de l'ignorance : les maladies du système nerveux

La recherche en neurosciences est coûteuse mais le coût de l'ignorance est encore plus élevé. Le **tableau 1.3** donne la liste des principales affections du système nerveux, certaines ayant pu vous toucher de près. Ces maladies représentent un coût social très lourd, que l'on peut évaluer pour chaque pays². Prenons quelques exemples.

Tableau 1.3 – Quelques maladies majeures du système nerveux.

Maladie	Description
Maladie d'Alzheimer	Maladie dégénérative progressive du cerveau entraînant la sénilité et la démence
Syndrome autistique	Maladie émergeant pendant le développement, caractérisée par un déficit de communication et des interactions sociales, souvent accompagnée de comportements limités et répétitifs
Infirmité motrice cérébrale	Trouble moteur causé par une atteinte du cerveau, pouvant intervenir au moment de la naissance
Dépression	Trouble sévère de l'humeur caractérisé par l'insomnie, la perte d'appétit et le sentiment de découragement
Épilepsie	État caractérisé par des troubles périodiques de l'activité électrique du cerveau pouvant entraîner des crises convulsives, des pertes de conscience et des troubles sensoriels
Sclérose en plaques	Maladie qui affecte la conduction nerveuse, avec des épisodes de faiblesse, et se traduisant par un manque de coordination motrice et jusqu'à des troubles du langage
Maladie de Parkinson	Maladie dégénérative du cerveau se traduisant par des difficultés de déclenchement du mouvement volontaire
Schizophrénie	Maladie psychotique grave, caractérisée par des illusions, des hallucinations et un comportement étrange
Paralysie spinale	Perte de sensation et de mouvement due à une lésion traumatique de la moelle épinière
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Altération de la structure du cerveau causée par l'obturation des vaisseaux ou, au contraire, par une hémorragie cérébrale. Les AVC conduisent généralement à un déficit sensoriel, moteur et/ou cognitif plus ou moins définitif, avec des récupérations longues et souvent très partielles

La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson sont toutes les deux caractérisées par une dégénérescence progressive de populations de neurones spécifiques. La maladie de Parkinson entraîne une altération très invalidante du mouvement volontaire, et touche environ 500 000 personnes aux États-Unis³. La maladie d'Alzheimer se caractérise par une démence, un état de confusion mentale, rendant impossible la mémorisation de nouvelles informations et le souvenir de ce qui est déjà acquis. Aux États-Unis, le *National Institute of Health* (NIH, Institut national de la santé) estime que la démence touche 18 % des personnes après 85 ans⁴, ce qui représente environ 4 millions d'Américains. En fait, il est maintenant admis que la sénilité n'est pas une fatalité de la vieillesse, comme cela a pu être envisagé, mais bien le signe d'une atteinte du cerveau. Pour

2. *NdT* : une étude en 2010 chiffre en Europe le coût des maladies du cerveau et leur prise en charge, affectant plus d'un tiers des 514 millions d'habitants, à 798 milliards d'euros (Gustavsson *et al.* *European neuropsychopharmacology* 2011 ; 21 : 718-79).

3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. "Parkinson Disease background", 18 octobre 2004.

4. US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. "Approximately 5 percent of seniors report one or more cognitive disorders", mars 2011.

le moment, hélas, la progression de la maladie d'Alzheimer est inexorable, privant tout d'abord les malades de leur raison, puis du contrôle des fonctions de base et finalement de leur vie ; la maladie est toujours mortelle. Aux États-Unis, la prise en charge des personnes atteintes de démence coûte environ 100 milliards de dollars par an à la société.

La dépression et la schizophrénie sont des troubles de l'humeur et de la pensée. La dépression nerveuse est caractérisée par un sentiment général de découragement, d'inutilité et de culpabilité. Plus de 30 millions d'Américains souffrent d'une dépression nerveuse grave à un moment ou à un autre de leur vie. La dépression est la plus grande cause de suicide du pays, représentant environ 30 000 décès par an.

La schizophrénie constitue quant à elle un trouble sévère de la personnalité, caractérisé par des illusions, des hallucinations et un comportement étrange. Cette maladie survient souvent au début de la vie — dans l'adolescence ou chez les jeunes adultes — et peut durer toute la vie. Plus de 2 millions d'Américains sont atteints de schizophrénie. Le *National Institute of Mental Health* (NIMH, Institut national de santé mentale) estime que les troubles mentaux, comme la dépression et la schizophrénie, coûtent chaque année aux États-Unis plus de 150 milliards de dollars.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est aux États-Unis la troisième cause de décès. Les victimes de ces AVC, plus de 500 000 par an, risquent d'être paralysées à vie, ce qui représente une charge de 54 milliards de dollars supplémentaires par an.

Quant à l'alcoolisme et à la toxicomanie, aux États-Unis ils affectent virtuellement presque toutes les familles. Le coût, en termes de traitement, perte de salaire et autres conséquences, est supérieur à 600 milliards de dollars par an, uniquement pour ces pathologies.

Ces quelques exemples ne font qu'effleurer le problème. *Chacun doit en fait savoir que le plus grand nombre d'Américains est hospitalisé pour des troubles neurologiques ou mentaux, c'est-à-dire plus que pour tout autre grand groupe de maladies, y compris les maladies cardiovasculaires ou encore le cancer.*

Le coût économique des maladies neurologiques et psychiatriques est très élevé, mais il n'est rien à côté de la lourde charge émotionnelle et de la détresse qui pèsent sur les patients et leur famille. La prévention et le traitement des maladies du système nerveux passent obligatoirement par la connaissance du fonctionnement normal du cerveau, ce qui est l'objectif des recherches en neurosciences. Ces recherches ont déjà permis de mettre au point des traitements plus efficaces, notamment dans la maladie de Parkinson, la dépression nerveuse et la schizophrénie, et de nouvelles stratégies sont élaborées pour tenter de préserver les neurones qui dégénèrent chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou chez les victimes d'AVC. Par ailleurs, les mécanismes d'action des drogues et de l'alcool sur le cerveau, et la question de savoir comment ces agents induisent un comportement de dépendance, sont mieux compris. Cet ouvrage a pour ambition de présenter un état des connaissances sur le cerveau, en considérant toutefois que ce que nous savons est insignifiant par rapport à ce qu'il reste à découvrir.

Conclusion

Les sciences du cerveau représentent un domaine tout à fait particulier de l'activité humaine. De nombreux chercheurs ont contribué à l'élaboration des fondements des neurosciences au cours des générations précédentes. Aujourd'hui, des hommes et des femmes travaillent, à différents niveaux et avec des technologies variées, pour tenter d'expliquer le fonctionnement cérébral.

Afin de préciser le rôle du système nerveux, d'intéressantes observations ont déjà pu être réalisées, sans intervenir sur le cerveau lui-même. Ainsi, en étudiant le comportement, qui reflète l'activité cérébrale, il est possible d'évaluer précisément les capacités et les limites du système nerveux. La modélisation des principes du fonctionnement cérébral par les neurosciences théoriques constitue également une façon d'aborder la complexité du système nerveux. Un autre type

d'analyse porte aussi sur l'étude des ondes du cerveau sur le scalp, ce qui correspond à des évaluations de l'activité électrique en différentes parties du cerveau en rapport avec leur activité. Enfin, de nouvelles techniques d'imagerie assistée par ordinateur permettent maintenant aux chercheurs d'explorer la structure du cerveau *in vivo* ; et avec des méthodes encore plus sophistiquées, des mesures sont effectuées de l'activité des différentes parties du cerveau, jusqu'en rapport avec des activités mentales. Toutefois, quelle que soit leur puissance, aucune de ces méthodes non traumatiques, ancienne ou nouvelle, ne peut remplacer l'expérimentation sur le tissu cérébral vivant. Objectivement, il n'est pas possible de tenir compte de signaux recueillis à distance sans savoir comment ils sont générés, ni ce qu'ils signifient. Pour comprendre comment est organisé et fonctionne le cerveau, il faut ainsi pouvoir ouvrir le crâne et examiner ce qu'il y a à l'intérieur, que ce soit par les méthodes anatomiques, en neurophysiologie, ou encore en neurochimie.

La recherche en neurosciences avance à grands pas et fait naître des espoirs réels pour de nouveaux traitements dans tous les domaines des maladies du système nerveux, qui touchent et handicapent des millions de personnes chaque année. Cependant, en dépit de ces progrès considérables des dernières décennies et depuis plusieurs siècles, il nous reste encore un long chemin à faire pour comprendre comment fonctionne réellement le cerveau. Mais c'est aussi cela qui fait que cette recherche est si excitante : notre ignorance est telle que chaque pas dévoile d'étonnantes découvertes.

QUESTIONS DE RÉVISION

1. Que représentent les ventricules du cerveau ? Quelles fonctions leur a-t-on attribué aux différentes époques ?
2. Par quelle expérience Bell a-t-il démontré que les nerfs sont composés de fibres sensorielles et de fibres motrices ?
3. Que suggéraient les expériences de Flourens sur le rôle respectif du cerveau et du cervelet ?
4. Que signifie l'expression « modèle animal » ?
5. Une région du cerveau s'appelle l'aire de Broca ; quelle est la fonction de cette région et pourquoi ?
6. Quels sont les différents niveaux d'analyse de la recherche en neurosciences ? À quel type de questions correspondent-ils chacun ?
7. Quelles sont les différentes étapes de la méthode scientifique ? Décrivez-les.

POUR EN SAVOIR PLUS

Allman JM. *Evolving Brains*. New York : Scientific American Library, 1999.

Clarke E, O'Malley C. *The Human Brain and Spinal Cord*, 2nd ed. Los Angeles : University of California Press, 1968.

Corsi P, ed. *The Enchanted Loom*. New York : Oxford University Press, 1991.

Crick F. *The Astonishing Hypothesis : The Scientific Search for the Soul*. New York : Macmillan, 1994.

Finger S. *Origins of Neurosciences*. New York : Oxford University Press, 1994.

Glickstein M. *Neuroscience : a Historical Introduction*. Cambridge, MA : MIT Press, 2014.

CHAPITRE 2

Neurones et cellules gliales

LA DOCTRINE DU NEURONE

ORGANISATION DU NEURONE

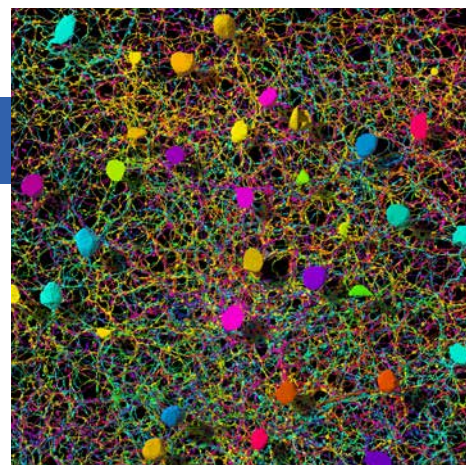
CLASSIFICATION DES NEURONES

CELLULES GLIALES

CONCLUSION

Coloration de Golgi	25
Contribution de Cajal	26
Encadré 2.1 <i>Focus</i> Les développements de la microscopie	
Soma.....	27
Encadré 2.2 <i>Bases théoriques</i> Concevoir les bases biologiques du fonctionnement cérébral dans l'ère post-génomique...	
Encadré 2.3 <i>Les voies de la découverte</i> Modifier les gènes chez la souris, par Mario Capecchi	
Membrane neuronale.....	37
Cytosquelette	37
Encadré 2.4 <i>Focus</i> Maladie d'Alzheimer et cytosquelette neuronal	
Axone.....	38
Encadré 2.5 <i>Focus</i> Auto-stop sur le « rétro-rail » : focus sur le transport axoplasmique rétrograde	
Dendrites	44
Encadré 2.6 <i>Focus</i> Retard mental et épines dendritiques	
Classifications basées sur la structure des neurones.....	47
Classification basée sur l'expression génique	49
Encadré 2.7 <i>Focus</i> Comprendre la structure du neurone et sa fonction par la fabuleuse « Cre »	
Astrocytes	52
Cellules gliales et myélinisation	52
Autres types de cellules, non neuronales	53

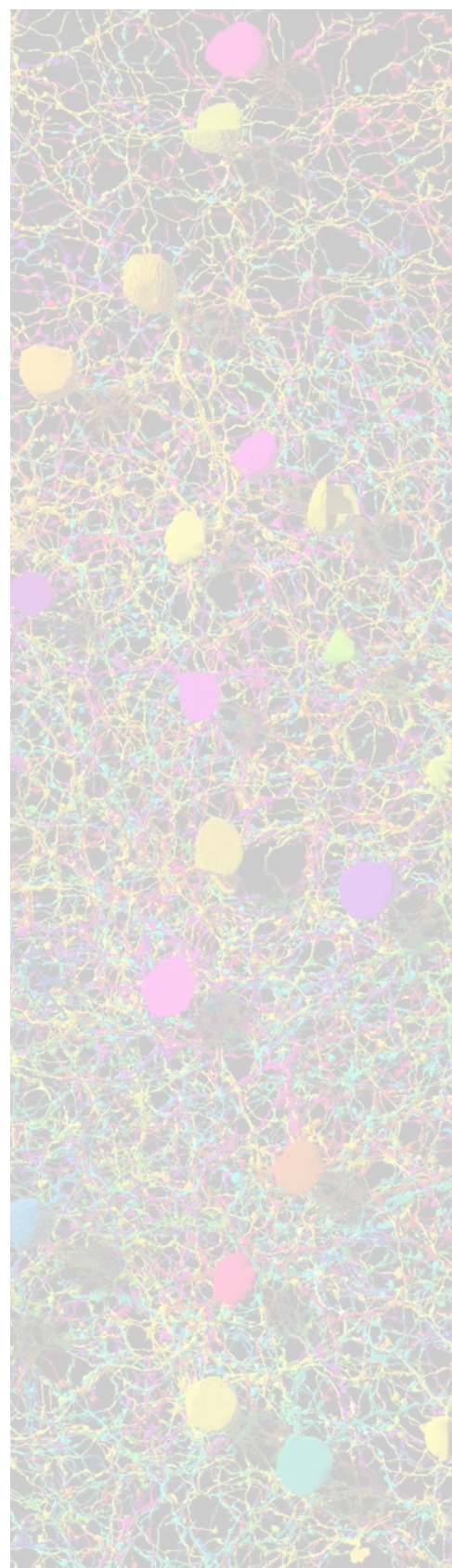
INTRODUCTION



Tous les organes du corps sont formés de cellules. Les fonctions spécifiques des cellules et leurs interactions déterminent celles des organes que ces cellules forment. Le cerveau est un organe à part entière — l'organe le plus sophistiqué et le plus complexe que la nature ait inventé ; mais la stratégie de base utilisée pour l'étude de son fonctionnement n'est pas différente de celle mise en œuvre pour explorer le pancréas ou encore le poumon, à titre d'illustration. L'observation doit d'abord porter sur le rôle propre des cellules, puis, dans un second temps, il est nécessaire de comprendre comment celles-ci s'assemblent pour travailler ensemble. Dans le domaine des neurosciences, il n'est pas utile de vouloir séparer le *cerveau* de *l'esprit* ; la compréhension de l'action des neurones, puis de celle des réseaux qu'ils forment, devrait permettre d'expliquer l'origine de la pensée créatrice ; en tout cas nous le pensons. Le plan de cet ouvrage illustre cette « neurophilosophie ». Il est d'abord consacré à l'étude des cellules formant le système nerveux : leur structure, leur fonction, ou encore leurs modes de communication entre elles. Dans les chapitres suivants, il explique comment ces cellules sont assemblées en circuits, qui sont à la base des sensations, de la perception, du mouvement, du langage ou encore des processus émotionnels.

Ce chapitre est centré sur la structure des différents types de cellules du système nerveux : les *neurones* et les *cellules gliales*. Les neurones et les cellules gliales représentent de vastes catégories cellulaires. Dans chacune d'entre elles, de nombreuses sous-catégories peuvent être distinguées, avec des différences de structure, de chimie, ou simplement de fonction. Mais, distinguer neurones et cellules gliales est absolument fondamental. En effet, bien qu'il y ait à peu près le même nombre de neurones et de cellules gliales dans le cerveau humain adulte (environ 85 milliards de chaque), ce sont bien les neurones qui sont responsables des fonctions si particulières du cerveau. En raison notamment de leur contribution aux circuits qui sous-tendent les fonctions cérébrales, ce sont, de fait, les **neurones** qui ressentent les modifications de l'environnement, communiquent ces informations à d'autres neurones et commandent les réponses du corps à ces sensations. Les **cellules gliales** contribuent elles aussi aux fonctions du cerveau mais principalement en isolant, en protégeant et en nourrissant les neurones situés dans leur entourage. Si le cerveau était, par exemple, comparé à un cookie au chocolat, les neurones seraient les pépites de chocolat, alors que les cellules gliales seraient comparables à la pâte qui forme le gâteau et répartit les pépites de chocolat. En fait, le mot « glie » vient du mot grec qui signifie « glu », suggérant que la fonction principale de ces cellules est d'empêcher le cerveau de s'écouler par les oreilles ! Comme nous le verrons plus loin, cette vision des choses plutôt naïve montre l'ampleur de notre ignorance en ce qui concerne la fonction de ces cellules gliales. Mais, il est vrai que les neurones jouent le rôle le plus important dans le traitement de l'information cérébrale.

Enfin, les neurosciences, comme d'autres sciences, ont leur propre langage et, pour le comprendre, il faut en connaître le vocabulaire. À cette fin, chaque chapitre est suivi de mots-clés dont il faudra vous assurer que vous en comprenez bien le sens. Au fur et à mesure de l'avancée de notre découverte du cerveau, le vocabulaire des neurosciences vous deviendra ainsi plus accessible.



La doctrine du neurone

Les scientifiques sont confrontés à un certain nombre d'obstacles dans l'étude de la structure des cellules du cerveau, le premier étant leur très petite taille. De fait, la plupart des cellules ont un diamètre de 0,01 à 0,05 mm. Sachant que, à titre de comparaison, la pointe d'un crayon non taillé est d'environ 2 mm, les neurones apparaissent ainsi 40 à 200 fois plus petits (le **tableau 2.1** présente une révision du système métrique). Cette taille est à la limite ou au-delà de ce que l'on peut voir à l'œil nu ; les neurosciences cellulaires n'ont donc pas progressé jusqu'au développement du microscope, à la fin du XVII^e siècle. Mais d'autres obstacles restaient à franchir. L'observation de tissus cérébraux au microscope nécessite en effet la réalisation de coupes extrêmement fines, l'idéal étant des coupes à peine plus épaisses que le diamètre des cellules. Or les tissus cérébraux ont la consistance d'une gelée, c'est-à-dire qu'ils ne se présentent pas de façon assez ferme pour pratiquer ces coupes très fines. L'observation anatomique du cerveau restait donc conditionnée par le développement d'une méthode permettant de durcir le cerveau sans altérer sa structure et par l'invention d'un appareil permettant de réaliser les coupes observables au microscope. Au début du XIX^e siècle, les scientifiques ont découvert comment « fixer » les tissus en les immergeant dans du formol et un appareil appelé *microtome* a permis de réaliser des coupes de tissu fixé de très faible épaisseur.

Tableau 2.1 – Unités de grandeur du système métrique.

Unité	Abréviation	Équivalence en mètres	Comparaison avec le réel
Kilomètre	km	10 ³ m	Environ 2/3 de 1 mile (États-Unis)
Mètre	m	1 m	Environ 3 pieds (États-Unis)
Centimètre	cm	10 ⁻² m	Épaisseur du petit doigt
Millimètre	mm	10 ⁻³ m	Épaisseur de l'ongle de l'orteil
Micromètre	µm	10 ⁻⁶ m	À la limite de résolution du microscope optique
Nanomètre	nm	10 ⁻⁹ m	À la limite de résolution du microscope électronique

Le développement de la microscopie et de méthodes permettant de fixer et de couper les tissus donna naissance à un nouveau domaine appelé **histologie** ou étude microscopique de la structure des tissus. Mais un autre obstacle attendait les scientifiques. En réalité, un cerveau fraîchement préparé présente un aspect uniforme de couleur crème, lorsqu'il est examiné au microscope ; aucune différence de pigmentation ne pouvant aider les histologistes à distinguer les cellules. Ce fut dès lors l'introduction de méthodes capables de colorer sélectivement mais pas globalement, les cellules dans les tissus cérébraux qui représenta alors un des progrès les plus déterminants de l'histologie.

C'est le neurologue allemand Franz Nissl qui introduisit le premier un procédé encore largement utilisé aujourd'hui. Nissl montra que l'utilisation de certains pigments colorait les noyaux de toutes les cellules du cerveau, ainsi que des amas de substance entourant les noyaux des neurones (**Fig. 2.1**). Ces amas sont appelés *corps de Nissl* et la coloration, **coloration de Nissl**. Cette coloration est extrêmement utile, pour deux raisons. D'abord, elle permet de différencier les neurones des cellules gliales ; ensuite, elle permet aux histologistes d'observer l'organisation, ou **cytoarchitecture**, des neurones dans différentes parties du cerveau (le préfixe *cyto* vient du mot grec qui signifie « cellule »). L'étude de la cytoarchitecture montre que le cerveau comporte de nombreuses zones spécialisées, chacune étant susceptible de jouer un rôle différent, comme cela est bien connu maintenant.

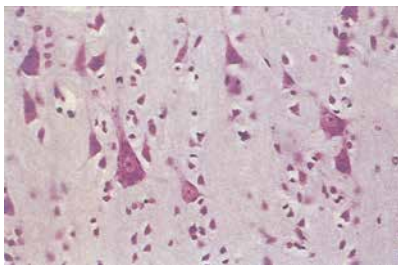


Figure 2.1 – Coloration de Nissl.

Cette coupe de cerveau très fine a été colorée par le violet de Crésyl. Le colorant est accumulé dans les corps cellulaires des neurones, au niveau des corps de Nissl. (Source : Hammersen, 1980, Fig. 493.)

Coloration de Golgi

La coloration de Nissl n'explique cependant pas tout. Un neurone avec coloration de Nissl ressemble à un petit amas de protoplasme contenant un noyau. Mais les neurones sont beaucoup plus que cela. Il fallut en fait attendre les travaux de l'histologiste italien Camillo Golgi (*Fig. 2.2*) pour mieux comprendre leur rôle. En 1873, Golgi découvrit qu'en mettant du tissu cérébral dans une solution de chrome argenté, un petit pourcentage de neurones seulement prenait uniformément une coloration sombre (*Fig. 2.3*). Cette méthode est appelée depuis **coloration de Golgi**. Elle a permis de montrer que le corps de la cellule neuronale, c'est-à-dire la partie du neurone située autour du noyau mise en évidence par la coloration de Nissl, n'est en fait qu'une petite partie du neurone. Les *figures 2.1* et *2.3* montrent comment ces colorations histologiques donnent des aspects très différents du même tissu. Actuellement, l'histologie reste un domaine très dynamique des neurosciences, avec son credo selon lequel « les progrès dans la connaissance du cerveau sont essentiellement liés à sa coloration » (*The gain in brain is mainly in the stain*).



Figure 2.2 – Camillo Golgi (1843-1926).
(Source : Finger, 1994, Fig. 3.22.)

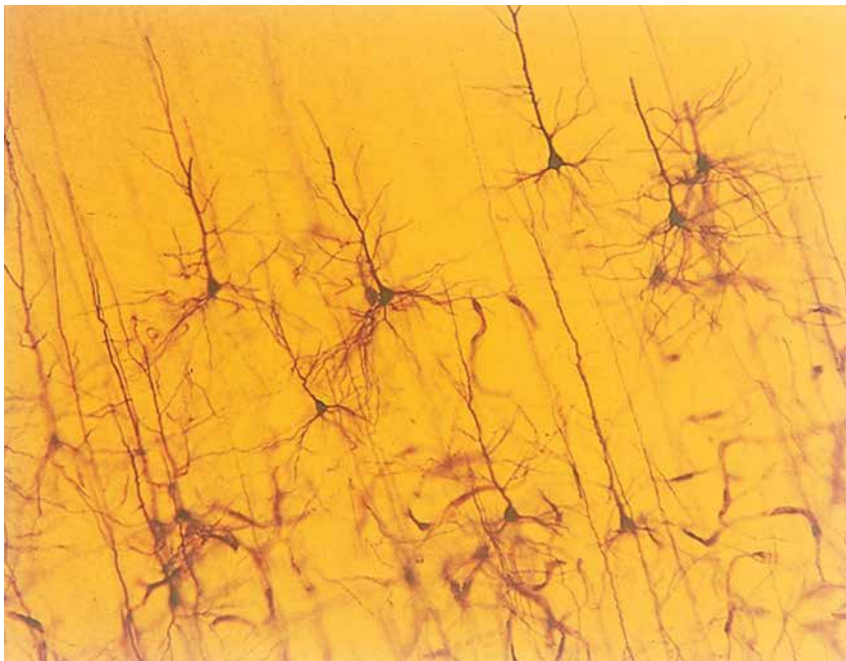


Figure 2.3 – Neurones colorés par la méthode de Golgi.
(Source : Hubel, 1988, p. 126.)

La coloration de Golgi révèle par imprégnation argentique que les neurones sont constitués d'au moins deux parties distinctes : une partie centrale contenant le noyau, et de nombreux petits prolongements disposés en rayons depuis la partie centrale. La partie centrale, qui contient le noyau, a plusieurs appellations : **corps cellulaire**, **soma**, ou encore **perikaryon**. Les fins prolongements, qui partent du soma, sont dénommés **neurites**. Ils sont divisés en deux catégories différentes : les **axones** et les **dendrites** (*Fig. 2.4*).

Le corps cellulaire donne généralement naissance à un seul axone. Le diamètre de l'axone est le même sur toute sa longueur et, s'il se divise les branches partent généralement à angle droit. Parce que les axones de certaines cellules peuvent atteindre des longueurs très importantes (jusqu'à 1 mètre ou plus chez l'homme pour certains axones de cellules reliant le cortex cérébral à la moelle épinière, par exemple), les histologistes pensaient que ces axones fonctionnaient comme des « fils électriques » véhiculant les messages nerveux. En revanche, les

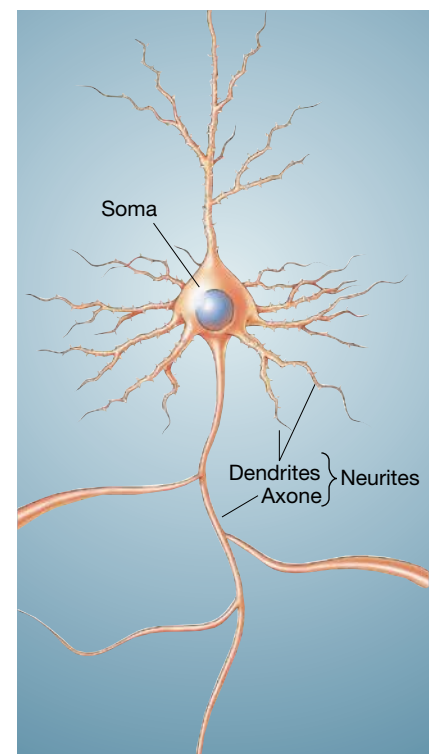


Figure 2.4 – Représentation schématique des différentes parties du neurone.



Figure 2.5 – Santiago Ramon y Cajal (1852-1934). (Source : Finger, 1994, Fig. 3.26.)

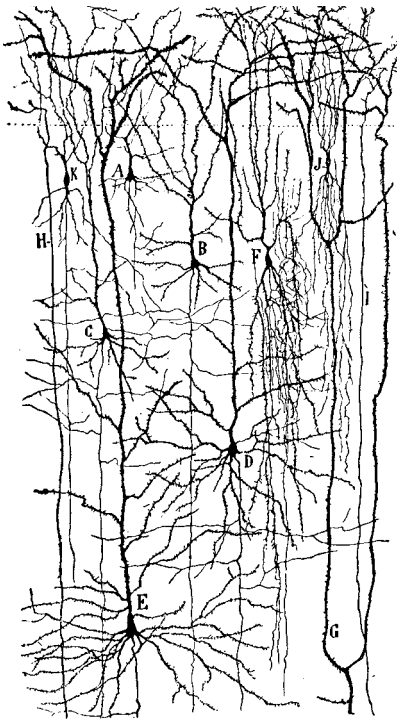


Figure 2.6 – Organisation du cortex cérébral, selon Ramon y Cajal.

Les lettres repèrent les différents éléments cellulaires identifiés dans une région du cortex cérébral humain impliquée dans le contrôle des mouvements volontaires (voir chapitre 14). (Source : DeFilipe et Jones, 1988, Fig. 90.)

dendrites ont rarement plus de 2 mm de longueur. Les dendrites naissent en grand nombre du corps cellulaire et se terminent généralement en pointe effilée. Comme les dendrites sont en contact avec de nombreux axones, les premiers histologistes pensaient qu'ils étaient comparables à des antennes, permettant au neurone de recevoir des signaux.

Contribution de Cajal

C'est Camillo Golgi qui mit au point le premier procédé de coloration des neurones, mais c'est un de ses contemporains espagnol qui en tira le meilleur profit. Santiago Ramon y Cajal, histologiste brillant et artiste, connaissait la méthode de Golgi depuis 1888 (**Fig. 2.5**). Au cours des 25 années suivantes, dans une remarquable série de publications, Cajal tenta de démontrer l'existence de circuits dans plusieurs régions du cerveau, en utilisant la méthode de Golgi (**Fig. 2.6**). Ironiquement, Golgi et Cajal parvinrent à des conclusions opposées au sujet du neurone. Golgi proclamait que les neurites des différentes cellules fusionnent entre eux pour former un reticulum continu ou réseau nerveux, semblable aux veines et aux artères de la circulation. Selon cette théorie dite « réticulaire », le cerveau apparaît alors comme une exception dans la théorie cellulaire, qui établit que la cellule, à l'échelon unitaire, constitue l'unité fonctionnelle élémentaire de tous les tissus animaux. À l'opposé, Cajal soutenait vigoureusement que les neurites des neurones ne sont pas reliés les uns aux autres, mais qu'ils *sont probablement en contiguïté et non en continuité*. C'est en rattachant la nature du neurone à la théorie cellulaire que fut émis le **concept de neurone**. Cajal et Golgi partagèrent un prix Nobel en 1906 mais ils restèrent toujours rivaux.

Les données obtenues au cours des cinquante années suivantes étaient nettement en faveur du concept de neurone mais ce n'est que vers 1950 que les progrès du microscope électronique en apportèrent la preuve finale (**Encadré 2.1**). L'augmentation déterminante de la capacité de résolution du microscope électronique a effectivement permis de montrer à cette époque que les neurites des neurones ne sont pas en continuité les uns avec les autres (**Fig. 2.7**). Par conséquent, notre point de départ de l'exploration de cerveau se doit d'être le neurone lui-même.



Figure 2.7 – Neurites « en contact » mais non « en continuité ».

Ces neurites sont reconstruits à partir d'une série d'images réalisées par observation au microscope électronique. L'axone (coloré en jaune) est en contact avec une dendrite (colorée en bleu). (Source : courtoisie du Dr Sebastian Seung, *Princeton University*, et Kris Krug, *Pop Tech*.)

Les développements de la microscopie

L'œil humain ne peut distinguer deux points que s'ils sont séparés par une distance d'au moins un dixième de millimètre (100 μm). Cette distance représente donc la *limite de résolution* pour l'œil. Les neurones ont un diamètre d'environ 20 μm et les neurites peuvent être aussi petits qu'une fraction de micromètre. Le microscope optique représentait donc un progrès indispensable pour l'observation de la structure neuronale. Cependant, ce type de microscopie présente une limite théorique, en raison des propriétés des lentilles du microscope et de celles de la lumière visible. Avec un microscope optique ordinaire la limite de résolution est ramenée à 0,1 μm . Or la distance entre deux neurones est seulement de 0,02 μm (20 nm). Il n'est donc pas étonnant que deux scientifiques aussi éminents que Golgi et Cajal ne soient pas parvenus à s'entendre sur la continuité ou la non-continuité des neurites. Cette question resta sans réponse jusqu'à l'invention du microscope électronique permettant l'examen de spécimens biologiques, il y a environ 70 ans.

En microscopie électronique, c'est un faisceau d'électrons et non la lumière qui produit l'image, accroissant ainsi la capacité de résolution d'une manière importante. La limite de résolution d'un microscope électronique est de 0,1 nm, c'est-à-dire un million de fois supérieure à celle de l'œil. C'est grâce au microscope électronique que l'observation de la structure fine du neurone ou ultrastructure, a pu être réalisée.

Actuellement de nouvelles générations de microscopes apparaissent. Avec ces appareils très perfectionnés (*Fig. A*), les tissus sont éclairés par un rayon laser et des images digitales sont reproduites par ordinateur. Les neurobiologistes utilisent de façon très routinière les méthodes de microscopie confocale basées sur l'illumi-

nation au moyen de rayon laser de molécules fluorescentes préalablement introduites dans les neurones. La fluorescence est enregistrée par des détecteurs très sensibles et les ordinateurs utilisent cette information pour reconstruire l'image du neurone. Contrairement aux méthodes traditionnelles utilisant des microscopes optiques et électroniques qui nécessitent des fixations préalables des tissus, ces nouvelles techniques donnent en plus aux scientifiques et pour la première fois, la possibilité d'observer le tissu cérébral vivant. De plus, leur résolution est considérable, repoussant les limites imposées par l'observation en microscopie optique jusqu'à pouvoir observer des structures aussi petites que celles de taille d'environ 20 nm.

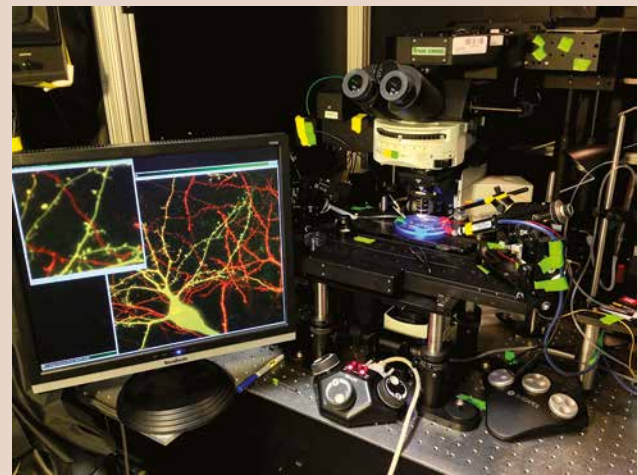


Figure A – Microscope à éclairage laser et système d'enregistrement des données numérisées montrant un neurone fluorescent dont on distingue les dendrites.

(Source : Dr Miquel Bosch, *Massachusetts Institute of Technology*.)

Organisation du neurone

Comme cela a déjà été mentionné, le neurone (encore dénommé *cellule nerveuse*) comprend trois parties principales : le soma, les dendrites et l'axone. L'intérieur du neurone est séparé de son environnement par une enveloppe qui le délimite, la *membrane neuronale*, apparaissant comme posée sur un squelette interne complexe ou cytosquelette, qui donne à chaque partie de la cellule son aspect particulier tridimensionnel. L'intérieur du neurone et les différentes parties qui le composent peuvent être décrits de la façon suivante (*Fig. 2.8*).

Soma

La forme du soma est variable, mais le plus souvent sphérique. Le corps cellulaire d'un neurone typique a environ 20 μm de diamètre et le liquide aqueux se trouvant à l'intérieur de la cellule est dénommé le **cytosol**. Il s'agit d'une

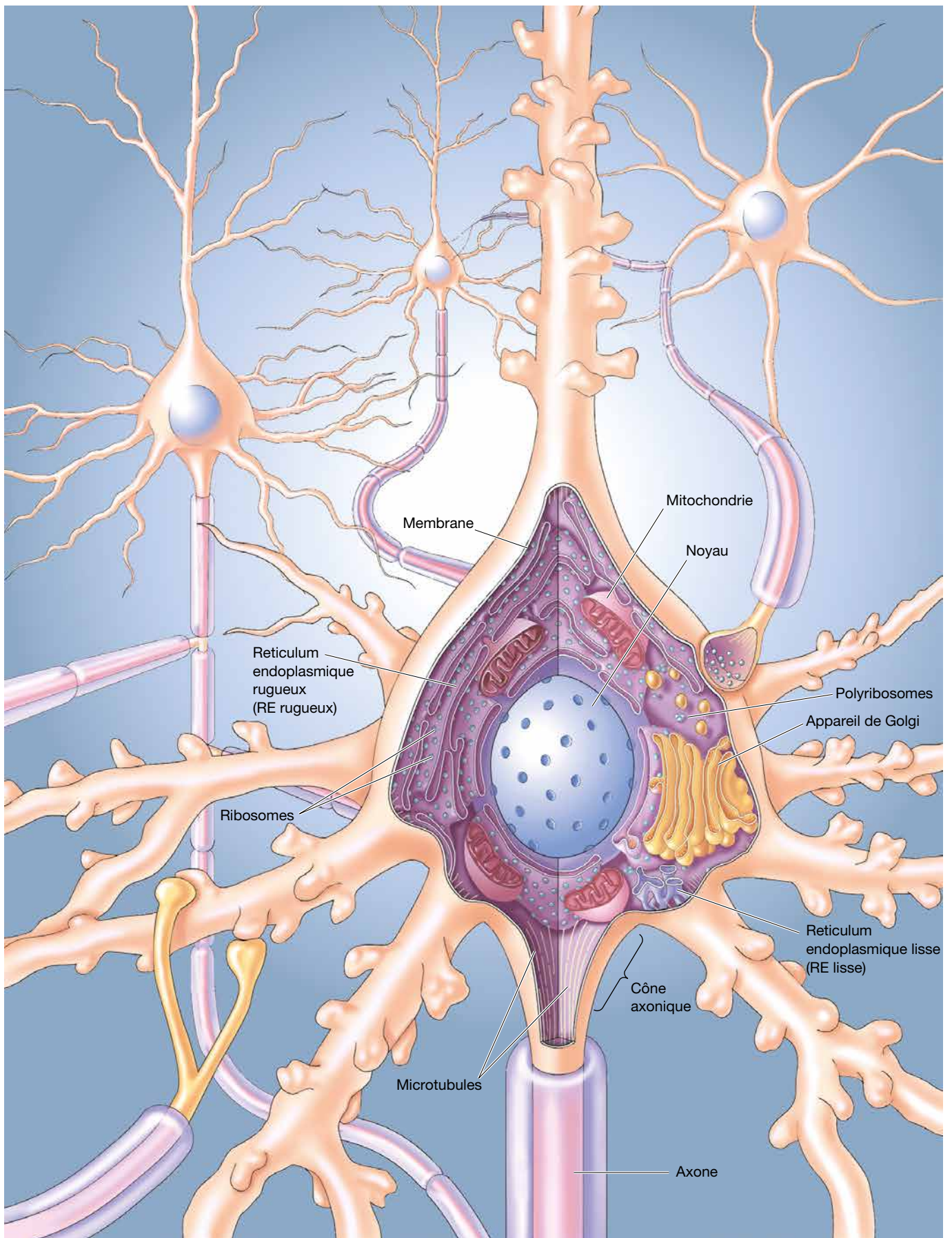


Figure 2.8 - Représentation schématique de la structure du neurone.

solution salée, riche en potassium. La membrane sépare l'intérieur de la cellule de son environnement. Dans le soma se trouvent des structures entourées de membranes dénommées globalement quant à elles **organites**.

Le corps cellulaire du neurone contient les mêmes organites que ceux présents dans l'ensemble des cellules animales. Les plus importants sont le noyau, le reticulum endoplasmique rugueux, le reticulum endoplasmique lisse, l'appareil de Golgi et les mitochondries. Tout ce qui se trouve à l'intérieur de la membrane, excepté le noyau, est regroupé sous le nom de **cytoplasme**.

Noyau. Le **noyau** de la cellule est en général sphérique et il est situé approximativement au centre du soma. Il mesure environ 5 à 10 μm de diamètre, et se trouve enfermé dans une double membrane appelée *enveloppe nucléaire*, interrompue en plusieurs endroits par des pores d'environ 0,1 μm .

Le noyau contient les **chromosomes**, qui représentent le matériel héréditaire constitué par l'**ADN (acide désoxyribonucléique)**. L'ADN est transmis par les parents et porte les empreintes de l'ensemble de l'organisme. L'ADN contenu dans chaque neurone est le même et il est semblable à l'ADN de toutes les cellules de l'organisme, telles celles du foie ou des reins. Ce n'est pas l'ADN en soi qui distingue un neurone d'une cellule du foie mais plutôt les parties de l'ADN utilisées pour assembler les différents types cellulaires. Ces fragments d'ADN représentent les **gènes**.

Chaque chromosome est constitué d'une double hélice continue d'ADN de 2 nm de large. Si l'ADN composant les 46 chromosomes humains était mis bout à bout, il formerait un filament d'environ 2 m de longueur. L'une des façons d'apprécier ce que représente cet ADN est de comparer ce filament à l'alignement de toutes les lettres qui composent ce livre. Dans ce cas, les gènes, qui sont porteurs de l'information génétique, sont comparables à chacun des mots. Chaque gène est représenté par un fragment d'ADN mesurant de 0,1 μm à quelques micromètres de longueur.

La « lecture » du code génétique porté par l'ADN est appelée l'**expression génique**. Le rôle de l'expression génique est de procéder à la biosynthèse des **protéines**. La structure, comme la taille des diverses protéines de l'organisme, est extrêmement variable. Ces protéines exercent de nombreuses fonctions et, par la nature spécifique de certaines d'entre elles, confèrent aux neurones leurs caractéristiques exceptionnelles. La **synthèse des protéines**, c'est-à-dire l'assemblage des molécules protéiques, se déroule dans le cytoplasme, au niveau du soma. Puisque l'ADN ne quitte jamais le noyau, il faut un médiateur pour transmettre le message génétique jusqu'aux sites de synthèse des protéines, dans le cytoplasme. C'est un autre type de molécule, appelé **acide ribonucléique-messager** ou **ARNm**, qui joue ce rôle. Les ARNm se composent de quatre nucléotides liés en séquences variées, formant une longue chaîne. La séquence spécifique des nucléotides de la chaîne correspond à l'information du gène, exactement comme une séquence de lettres donne son sens à l'écriture d'un mot.

Le processus qui permet de copier une partie de l'information d'un gène s'appelle la **transcription** et l'ARNm, le *transcrit* (**Fig. 2.9a**). Les séquences codantes des protéines dans les gènes sont flanquées de séquences qui ne sont pas, quant à elles, impliquées dans le code génétique des protéines. Ces séquences non codantes sont importantes pour réguler la transcription. À une extrémité du gène se trouve une séquence particulière dénommée **promoteur**, représentant la région du gène où l'enzyme de synthèse de l'ARN, l'*ARN polymérase*, se fixe pour initier la transcription. La liaison de la polymérase au promoteur est étroitement régulée par d'autres protéines, dénommées **facteurs de transcription**. À l'autre extrémité du gène se trouve une autre séquence particulière dénommée *terminator* ou *séquence stop*, que l'ARN polymérase reconnaît comme un signal de fin de transcription.

En plus de ces régions non codantes de l'ADN qui flanquent les gènes, il se trouve souvent à l'intérieur même du gène des séquences ne pouvant pas être utilisées pour le codage des protéines. Ces régions sont dénommées *introns*, et les séquences codantes, *exons*. Les transcrits initiaux contiennent à la fois des introns et des exons, puis, par un processus dénommé **épissage de l'ARN**, les introns sont retirés et les exons restants fusionnent (**Fig. 2.9b**). Dans quelques

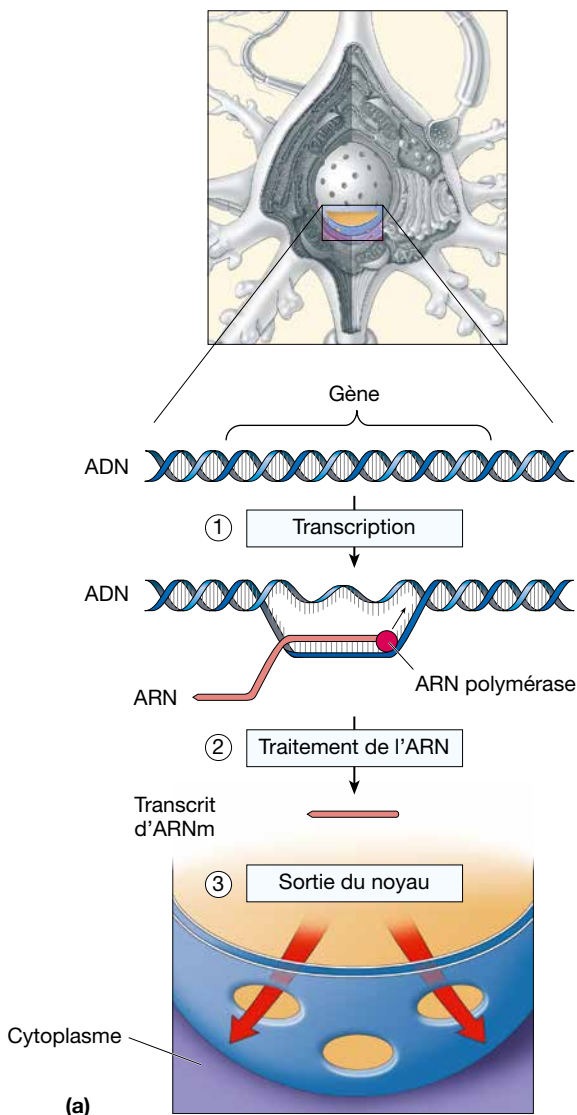
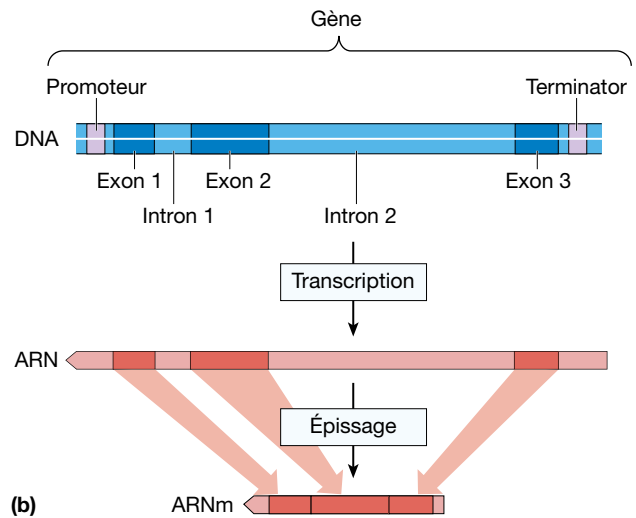


Figure 2.9 – Transcription génique.

(a) Les molécules d'ARN sont synthétisées par une ARN polymérase, puis transformées en ARN messagers (ARNm) pour transférer l'information génétique au niveau de l'assemblage des protéines, passant ainsi du noyau au cytoplasme. (b) La transcription est initiée au niveau du promoteur du gène et elle se termine à la région « terminator ». L'ARN initial doit être épissé, de façon à éliminer les introns, représentant des parties non codantes du gène.



cas des exons spécifiques sont également retirés avec les introns, conduisant à un épissage « alternatif », qui forme un ARNm particulier. Celui-ci encode réellement une protéine différente. Ainsi, la transcription d'un gène unique peut donner différents ARNm, et, partant, des protéines différentes.

Les ARNm passent du noyau, au travers des pores de l'enveloppe nucléaire, jusqu'aux sites de synthèse des protéines situés en d'autres endroits du neurone. Sur ces sites, les molécules protéiques s'assemblent comme le font les molécules d'ARNm, en créant une chaîne de plusieurs petites molécules. Pour les protéines, les blocs de construction sont représentés par les **acides aminés**, dont il existe 20 sortes différentes. L'assemblage des protéines à partir des acides aminés, sous le contrôle des ARNm, s'appelle la **traduction**.

L'étude de ce processus, qui commence avec l'ADN du noyau et se termine par la synthèse des molécules protéiques dans la cellule, relève de la *biologie moléculaire* dont le « dogme central » peut être résumé schématiquement de la façon suivante :



Gènes, variations du génome et ingénierie génétique. Les neurones diffèrent des autres cellules de l'organisme par l'expression de gènes spécifiques conduisant à autant de protéines particulières, au-delà des gènes partagés avec d'autres catégories de cellules. Une lecture particulière de ces gènes est possible depuis le séquençage du **génom**e humain, c'est-à-dire de l'ensemble de l'information

généétique présente dans nos chromosomes sous forme d'ADN. Nous connaissons aujourd'hui l'ensemble des 25 000 « mots » de notre génome et nous savons où ces gènes peuvent être trouvés sur chacun des chromosomes. De plus, nous savons aussi quels sont les gènes dont l'expression est spécifique des neurones (*Encadré 2.2*). Ces connaissances ont ainsi considérablement accru notre compréhension des bases génétiques de plusieurs maladies du système nerveux.

Encadré 2.2

BASES THÉORIQUES

Concevoir les bases biologiques du fonctionnement cérébral dans l'ère post-génomique...

Le séquençage du génome humain, c'est-à-dire de l'ensemble de l'ADN comportant l'information génétique de nos chromosomes, a représenté une aventure démesurée, qui s'est achevée en 2003. Ce programme, connu comme le *Human Genome Project*, a conduit à l'identification d'environ 25 000 gènes de l'ADN humain. Nous sommes donc bien aujourd'hui dans « l'ère post-génomique », où l'information sur les gènes exprimés dans nos tissus peut permettre le diagnostic de certaines maladies et les traiter. Les neurobiologistes utilisent maintenant cette information pour tenter d'aller plus loin et de répondre par exemple à des questions anciennes et encore loin d'être résolues sur les bases biologiques des maladies neurologiques et psychiatriques, mais aussi en utilisant les données comme outils pour sonder l'origine même de notre personnalité et de nos comportements. Dans cette affaire, la démarche est la suivante : le cerveau résulte de l'expression des gènes qu'il contient ; les différences d'expression des gènes entre un cerveau normal et un cerveau malade ou issu d'un cerveau présentant des capacités particulières, peuvent alors être un moyen d'identification des bases moléculaires des symptômes observés chez les patients, ou de ces capacités particulières.

Le niveau d'expression d'un gène est habituellement défini par le nombre de transcrits d'ARNm synthétisés par les cellules et les tissus, pour contribuer à la synthèse de protéines spécifiques. Par conséquent, l'analyse de l'expression génique nécessite une méthode qui permette de comparer le nombre relatif de ces ARNm dans le cerveau de différents groupes de sujets humains ou d'animaux. L'une des façons de faire est d'utiliser la technique dite des *microarrays* d'ADN, créés par des dispositifs robotisés permettant de disposer des milliers de fragments d'ADN spécifiques sur une lame de microscope. Chaque dépôt contient une séquence unique d'ADN synthétique d'un gène connu, susceptible de reconnaître une séquence complémentaire d'ARNm. Pour comparer l'expression génique de deux échantillons de cerveau, on commence donc par extraire les ARNm de chacun des échantillons. Les ARNm de l'un des cerveaux sont alors repérables par un marqueur fluorescent, par exemple vert, et ceux de l'autre échan-

tilon sont marqués par une autre substance fluorescente, mais cette fois de couleur différente, par exemple rouge. Ces échantillons sont alors déposés sur le *microarray*. Les gènes fortement exprimés sont repérables par les spots de fluorescence émise, étudiés à l'aide d'un microscope confocal par exemple, et les différences d'expression génique entre échantillons sont données par les différences d'émission de fluorescence de l'une et l'autre couleur (*Fig. A*).

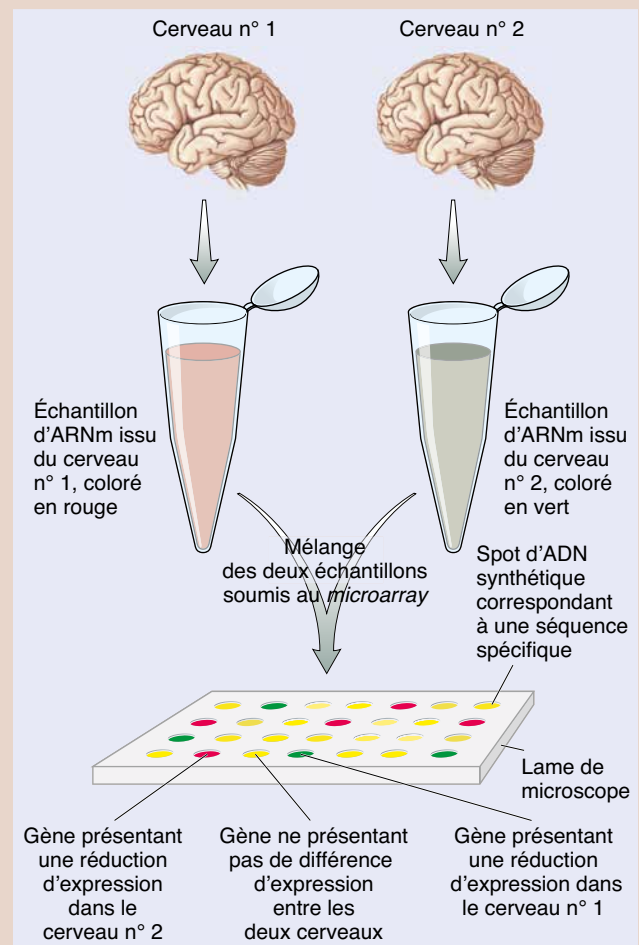


Figure A – Étude différentielle du profil d'expression génique de deux échantillons par la technique des *microarrays*.

Dans certaines de ces pathologies, de longues séquences d'ADN qui contiennent des gènes particuliers sont manquantes ; dans d'autres cas, les gènes sont au contraire dupliqués, conduisant à une surexpression de protéines particulières. Ces défauts de construction du génome, connus comme *variations du nombre de copies des gènes*, interviennent souvent au moment de la conception, lorsque les ADN des deux parents se mélangent pour créer celui de la progéniture. Ainsi a-t-il été montré récemment que, dans certains cas de pathologies psychiatriques graves comme des syndromes autistiques ou certaines formes de schizophrénie, la maladie est causée par des variations du nombre de copies de gènes particuliers (les maladies psychiatriques sont discutées dans le *chapitre 22*).

D'autres pathologies sont causées par des *mutations* — des « erreurs typographiques », en quelque sorte — à l'intérieur d'un gène ou dans les régions très proches du génome impliquées dans la régulation de l'expression du gène. Dans quelques cas, une seule protéine est affectée, soit parce qu'elle est anormale, soit parce qu'elle est totalement manquante, impactant la fonction neuronale. C'est le cas par exemple de ce que l'on nomme le syndrome de l'X fragile, une maladie qui se manifeste par une atteinte des capacités intellectuelles et des symptômes autistiques, causée par la perte de fonction d'un seul gène (voir discussion *chapitre 23*). Plusieurs de nos gènes sont soumis à de faibles mutations, nommées *polymorphisme d'un gène unique* (*single gene polymorphism*), qui sont analogues à ce qu'est un changement d'une simple lettre dans un mot. De telles altérations de l'expression génique sont en général bénignes, conduisant à des mots dont l'orthographe peut être légèrement différente mais le sens identique (par exemple : « connection », qui n'est pas correct, et « connexion »). Toutefois, les mutations affectent parfois la fonction de la protéine, notamment comme dans le cas où les lettres d'un mot sont les mêmes mais ne sont pas placées dans le même ordre (par exemple : « porte » ou « report »). Ainsi le polymorphisme, d'un seul ou de plusieurs gènes, peut-il affecter la fonction neuronale.

L'étude de la façon dont les gènes forment le cerveau et de comment ils contribuent aux fonctions neuronales dans les situations normales et pathologiques constitue un enjeu majeur des neurosciences. Une étape importante de ce challenge est le développement de technologies permettant l'**ingénierie génétique**, c'est-à-dire de modifier l'expression génique, par exemple en empêchant l'expression d'un gène ou, au contraire, en créant l'insertion d'un nouveau gène. Cette technologie est utilisée principalement chez la souris du fait de sa capacité à se reproduire rapidement, tout en ayant un système nerveux très similaire au nôtre. La production de **souris knock-out** dans lesquelles l'expression d'un gène a été supprimée peut dès lors être utilisée comme modèle animal pour suivre l'évolution de la progression d'une maladie ; par exemple dans le cas du syndrome de l'X fragile, avec pour objectif le projet d'en réinsérer une copie pour restaurer la fonction du gène et combattre la maladie. Une autre approche consiste à créer des **souris transgéniques** dans lesquelles certains gènes sont introduits (stratégie de *knock-in*) et deviennent surexprimés. Ces gènes nouveaux pour l'animal sont dénommés *transgènes*. Des **souris knock-in** sont aussi créées pour remplacer un gène natif par un transgène modifié.

Dans cet ouvrage nous aurons l'occasion de voir de nombreux exemples d'animaux transgéniques utilisés pour comprendre le fonctionnement du cerveau. De fait, cette technologie basée sur des modifications ciblées de l'expression génique a révolutionné les neurosciences et, plus généralement, la biologie. Les chercheurs qui ont développé cette technologie ont obtenu la reconnaissance de leurs travaux par le Prix Nobel de physiologie et médecine en 2007 : Martin Evans, de l'Université de Cardiff, Oliver Smithies, de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill et Mario Capecchi de l'Université d'Utah (*Encadré 2.3*).

Reticulum endoplasmique rugueux. Les neurones utilisent l'information génétique en synthétisant des protéines. La synthèse des protéines intervient dans des structures globuleuses compactes dénommées **ribosomes**. Les transcrits d'ARNm se fixent ainsi sur les ribosomes et ceux-ci traduisent les instructions contenues dans les ARNm pour former les protéines. En d'autres termes, les ribosomes utilisent les informations contenues dans les ARNm pour synthétiser les protéines à partir des acides aminés.

Modifier les gènes chez la souris

Par Mario Capecchi

Comment m'est venue l'idée de réaliser une intervention sur un gène particulier chez la souris ? D'une simple observation. Mike Wigler, qui travaille désormais au *Cold Spring Harbor Laboratory*, et Richard Axel, à *Columbia University*, avaient publié en 1979 un article montrant que l'exposition d'une cellule de mammifère à un mélange d'ADN et de phosphate de calcium entraînait l'incorporation de l'ADN, et que celui-ci était capable d'exprimer dans la cellule hôte les gènes correspondants. Ce résultat extrêmement intéressant, montrait que de l'ADN exogène fonctionnel pouvait être introduit dans des cellules de mammifères. Mais je me demandais pourquoi l'efficacité de cette méthode était si faible. Était-ce une question d'administration de l'ADN, d'insertion de cet ADN exogène dans les chromosomes, ou encore d'expression des gènes une fois insérés dans le chromosome hôte ? Que pourrait-il arriver si de l'ADN purifié était directement injecté dans le noyau de cellules de mammifères en culture ?

Pour tester cette idée, j'ai utilisé une microélectrode représentée par une très fine aiguille hypodermique provenant d'un poste d'enregistrement électrophysiologique voisin, pour injecter directement l'ADN dans le noyau d'une cellule en culture grâce à un micromanipulateur, sous contrôle microscopique (*Fig. A*). La méthode fut remarquablement efficace (Capecchi, 1980). La fréquence de transfert de gène dans une cellule devenait de l'ordre de un pour trois cellules traitées contre un pour un million de cellules avec la méthode précédente. Cette efficacité remarquable a conduit au développement des



Mario Capecchi

souris transgéniques par intégration au hasard d'ADN dans des chromosomes d'œufs de souris ou zygotes. Pour optimiser encore l'expression de cet ADN exogène dans les cellules réceptrices, j'ai rajouté de courts fragments d'ADN viral dont nous savons aujourd'hui qu'il contient des séquences amplificatrices absolument critiques pour l'expression génique des cellules eucaryotes.

Mais ce qui m'a le plus fasciné a été de constater que lorsque plusieurs copies d'un même gène étaient injectées dans le noyau d'une de ces cellules, toutes ces séquences d'ADN s'alignaient dans un ordre précis, de la tête à la queue, reconnu comme *concatémère* (*Fig. B*). Ceci était étonnant et ne pouvait pas résulter d'un simple hasard. Nous avons alors voulu prouver que la recombinaison homologe, le mécanisme par lequel les chromosomes partagent l'information génétique pendant la division cellulaire, était bien responsable de l'intégration de l'ADN exogène (Folger *et al.*, 1982). Ces expériences démontrèrent que toutes les cellules somatiques des mammifères expriment une machinerie très sophistiquée pour absorber les fragments d'ADN dont les séquences sont similaires à des nucléotides. L'injection de milliers de copies d'une séquence d'un gène dans le noyau d'une cellule résultait donc bien en une insertion d'un concatémère contenant un millier de copies de cette séquence, toutes orientées dans la bonne direction. Cette simple observation m'a conduit à envisager la possibilité de créer des mutations de n'importe quel gène chez la souris vivante, par ce ciblage génique (*gene targeting*).

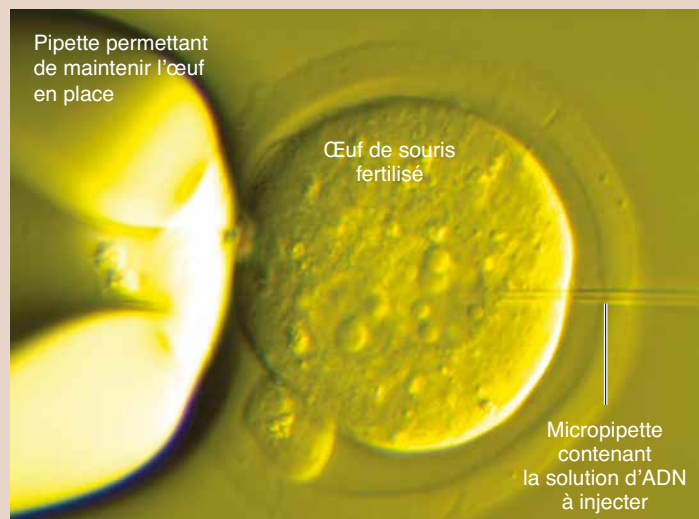


Figure A – Œuf de souris fertilisé, recevant une injection d'ADN exogène.

(Source : courtoisie du Dr Peimin Qi, *Division of Comparative Medicine, Massachusetts Institute of Technology*.)

Encadré 2.3

LES VOIES DE LA DÉCOUVERTE (suite)

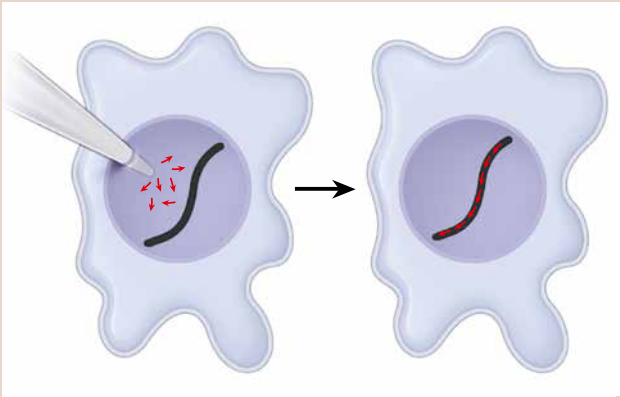


Figure B

Enthousiasmé par cette perspective, j'ai soumis en 1980 un projet de recherche au NIH (*National Institute of Health*) proposant de modifier directement l'ADN de cellules en culture, par recombinaison homologue. Le projet a été refusé et je dois dire que les arguments des experts n'étaient pas déraisonnables... Ceux-ci opposaient que la probabilité qu'une séquence d'ADN exogène se combine avec l'ADN d'une cellule vivante (comportant de l'ordre de 3×10^9 paires de bases) était infime. Par chance, mon projet présentait deux autres propositions, que les experts ont, en revanche, retenues et financées. J'ai évidemment utilisé ces fonds pour réaliser les expériences qui me tenaient le plus à cœur. Quatre années plus tard, nous avions les résultats démontrant notre capacité à faire du *gene targeting* dans des cellules de mammifères en culture. J'ai donc resoumis un projet au NIH, en proposant cette fois d'étendre cette étude pour générer des souris transgéniques. La réponse que j'ai reçue débutait par la phrase suivante : « Nous sommes très heureux que vous n'ayez pas suivi nos conseils. »

Cela m'a pris 10 ans pour développer la méthode du *gene targeting* chez la souris (Thomas et Capecchi, 1987). Avant d'arriver à nos fins, il fallut tenter de comprendre les mécanismes de la recombinaison homologue dans les cellules eucaryotes. De plus, la fréquence du *gene targeting* étant vraiment très faible, il fallut aussi accéder à des cellules souches embryonnaires de souris capables de générer des lignées — le sperme et les œufs — chez l'adulte. Notre échec relatif à l'utilisation de lignées de cellules embryonnaires cancéreuses (EC, pour *embryonic carcinoma*) m'a, je dois le dire, quelque peu déprimé. Puis j'ai appris qu'à partir d'une autre lignée de cellules, Martin Evans, à Cambridge en Angleterre, était à même de produire des cellules que l'on nomme EK, ressemblant aux cellules EC mais dérivées non pas de cellules cancéreuses mais d'embryons normaux. Je l'ai donc appelé pour lui demander de

confirmer cette information. Ma question suivante a été de savoir si je pouvais immédiatement venir le rencontrer. Sa réponse fut très spontanément positive. La période de Noël 1985 à Cambridge fut ainsi particulièrement heureuse. Avec ma femme, qui travaille avec moi, nous avons passé deux semaines délicieuses à apprendre comment maintenir en vie ces merveilleuses cellules et à les utiliser pour générer des souris capables d'exprimer l'ADN exogène.

Les expérimentateurs ont souvent des idées préconçues quant au rôle potentiel du gène sur lequel ils focalisent leur intérêt, et ils sont dès lors parfois très surpris des résultats obtenus par le *knockout* du gène. La méthode du *gene targeting* nous a emmenés dans de nombreuses directions, jusqu'à étudier plus récemment le rôle de la microglie, des cellules qui migrent dans le cerveau après avoir été générées dans la moelle osseuse en même temps que des cellules du système immunitaire et des cellules sanguines. En mutant ces cellules chez la souris, on obtient une pathologie très similaire à ce que l'on appelle chez l'homme la trichotillomanie, une sorte de maniacodépression caractérisée par une tendance à s'arracher les cheveux. De façon amusante, en transplantant de la moelle osseuse d'un animal normal chez les animaux ayant été soumis au *knockout*, on obtient une guérison définitive de ce syndrome se traduisant par ce comportement si particulier (Chen *et al.*, 2010). Actuellement, nous tentons de comprendre comment la microglie est capable de contrôler des comportements aussi complexes et, peut-être encore plus important, comment peut-on imaginer les relations existant entre le système immunitaire, représenté ici par la microglie, et des troubles psychiatriques aussi complexes que la dépression, l'autisme, la schizophrénie ou encore la maladie d'Alzheimer.

Références

- Capecchi MR. High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells. *Cell* 1980 ; 22 : 479-88.
- Chen SC, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G *et al.* Hematopoietic origin of pathological grooming in *Hoxb8* mutant mice. *Cell* 2010 ; 141 : 775-85.
- Folger KR, Wong EA, Wahl G, Capecchi MR. Patterns of integration of DNA microinjected into cultured mammalian cells: evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Molecular and cellular Biology* 1982 ; 2 : 1372-87.
- Thomas KR, Capecchi MR. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 1987 ; 51 : 503-12.

Dans les neurones, plusieurs ribosomes sont attachés à des membranes particulières dénommées **reticulum endoplasmique rugueux** ou **RE rugueux** (Fig. 2.10). Le RE rugueux est très abondant dans les neurones, beaucoup plus que dans les cellules gliales ou dans toute autre cellule non neuronale. En fait, comme cela a déjà été mentionné, le RE rugueux est aussi reconnu sous le nom de corps de Nissl, à cause de ses propriétés de coloration spécifiques. Ce sont en effet ces structures qui sont colorées positivement par la méthode de Nissl, qui fut mise au point il y a environ 100 ans.

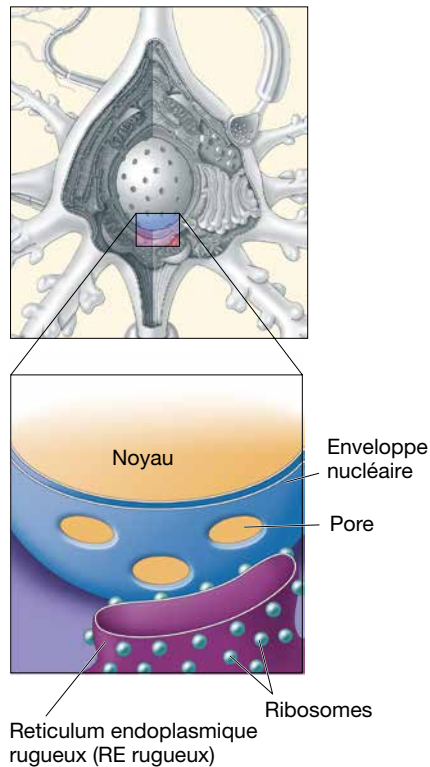


Figure 2.10 – Reticulum endoplasmique rugueux.

Le RE rugueux constitue un site majeur de la synthèse des protéines dans les neurones, bien que tous les ribosomes ne soient pas attachés au RE rugueux. Beaucoup d'entre eux sont libres et constituent ce que l'on nomme des *ribosomes libres*. Quelques ribosomes libres peuvent aussi apparaître comme reliés entre eux et former une chaînette ; ce sont les **polyribosomes** dont le support de liaison est constitué par un ARNm, les ribosomes se regroupant sur cet ARNm pour reproduire des copies de la même protéine.

Quelle est la différence entre les protéines synthétisées dans le RE rugueux et celles qui sont synthétisées dans les ribosomes ? Tout dépend de la place qui leur est assignée dans la cellule. Si la protéine est destinée au cytosol du neurone, l'ARNm codant pour la protéine n'est pas associé aux ribosomes du RE rugueux et gravite au contraire vers les ribosomes libres (Fig. 2.11a). Cependant, si la protéine est destinée à s'insérer dans la membrane de la cellule ou celle d'un organe, la synthèse s'effectue sur le RE rugueux. Pendant la synthèse, la protéine est insérée dans la membrane du RE, où elle est prise au piège (Fig. 2.11b). Il n'est pas étonnant que les neurones soient si bien dotés de RE rugueux car, comme cela sera évoqué plus loin, de très nombreuses protéines membranaires tout à fait particulières donnent à ces cellules leurs remarquables capacités à traiter l'information.

Reticulum endoplasmique lisse et appareil de Golgi. Le reste du cytosol du soma est rempli d'autres structures membranaires similaires au RE rugueux, mais sans les ribosomes. Ces structures forment le **reticulum endoplasmique lisse** ou **RE lisse**. Le RE lisse est en fait très hétérogène et possède des fonctions différentes, selon les endroits. Le RE lisse peut aussi être en continuité avec le RE

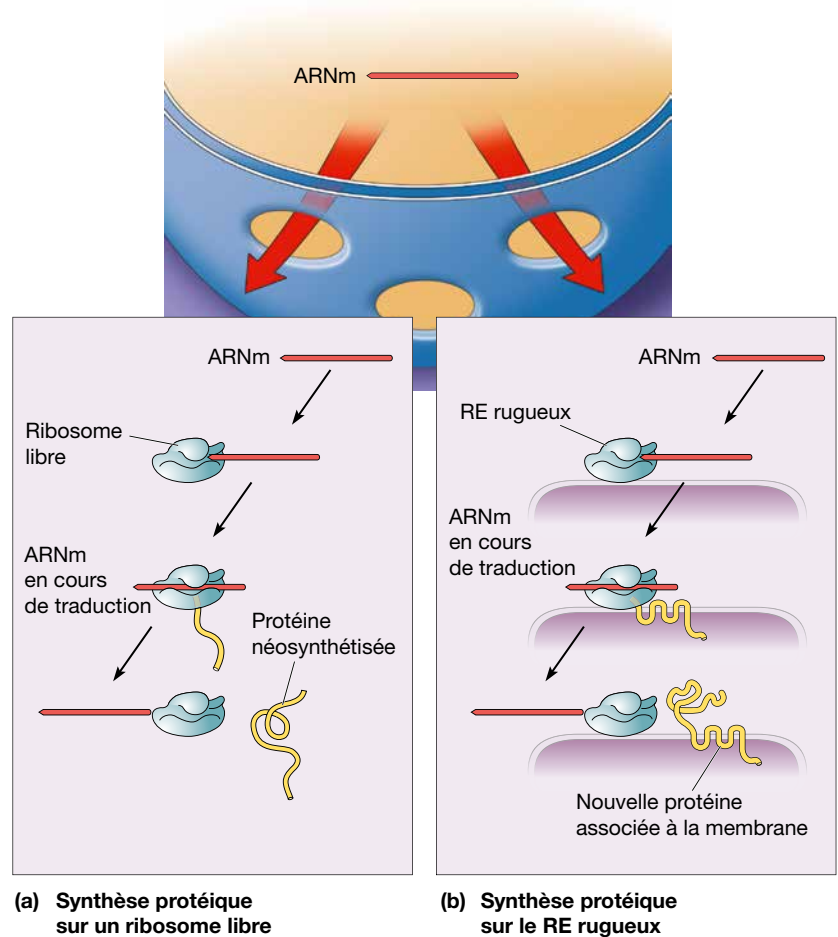


Figure 2.11 – Synthèse des protéines sur un ribosome libre et sur le reticulum endoplasmique (RE) rugueux.

Les ARN messagers (ARNm) se fixent aux ribosomes, initiant par-là la synthèse des protéines. **(a)** Les protéines synthétisées sur les ribosomes libres sont destinées au cytosol. **(b)** Les protéines synthétisées sur le RE rugueux sont destinées à être transférées à une membrane. Les protéines associées aux membranes sont insérées dans la membrane dès leur assemblage.

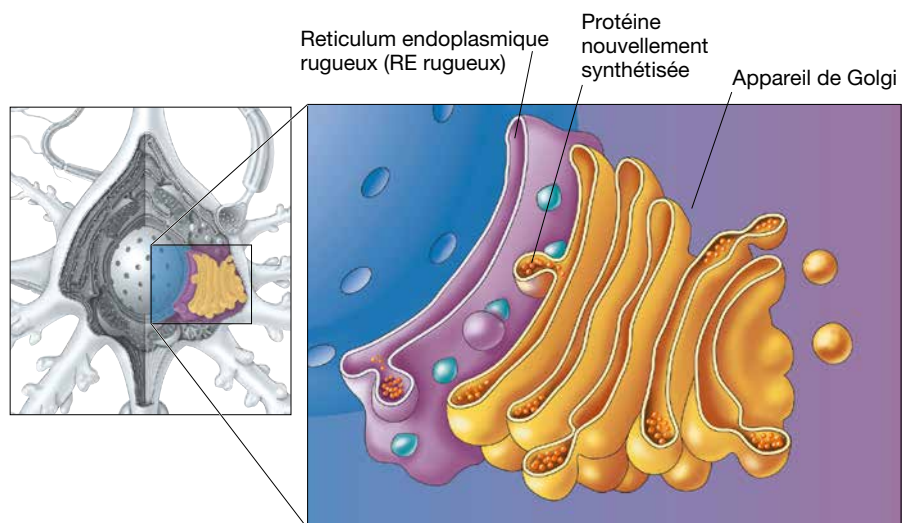


Figure 2.12 – L'appareil de Golgi.

Cet organe complexe est impliqué dans la récupération des protéines nouvellement synthétisées et dans leur adressage dans les régions appropriées du neurone.

rugueux. C'est à ce niveau que les protéines qui sortent de la membrane seraient soigneusement « repliées », ce qui leur confère leur structure tridimensionnelle. D'autres régions du RE lisse ne sont pas impliquées dans la synthèse protéique mais plutôt dans celle des lipides et agissent aussi pour contrôler les concentrations internes de substances telles que le calcium (ceci est particulièrement vrai pour les cellules musculaires, où le RE lisse représente le *reticulum sarcoplasmique*, comme on le verra dans le *chapitre 13*).

L'ensemble des disques délimité par une membrane dans la partie du soma la plus éloignée du noyau constitue l'**appareil de Golgi**, décrit pour la première fois en 1898 par Camillo Golgi (*Fig. 2.12*). Il s'agit d'un site de traite-

ment « post-traductionnel » des protéines. Une des fonctions importantes de l'appareil de Golgi est probablement aussi de sélectionner les protéines selon leur destination dans le neurone, par exemple l'axone ou les dendrites.

Mitochondrie. Les **mitochondries** représentent un autre type d'organite, existant en grand nombre dans le soma. Dans les neurones, ces structures de forme allongée mesurent environ $1\ \mu\text{m}$ de long. La membrane externe abrite les nombreux replis de la membrane interne dénommés *crêtes*. L'espace entre les crêtes représente la *matrice* (Fig. 2.13a).

Les mitochondries sont le siège de la *respiration cellulaire* (Fig. 2.13b). Lorsque les mitochondries « inspirent », elles incorporent l'acide pyruvique (dérivé du sucre et de la digestion des protéines et des graisses) et l'oxygène, présents tous deux dans le cytosol. Dans la partie la plus interne de la mitochondrie, l'acide pyruvique entre dans une série de réactions biochimiques complexes appelée *cycle de Krebs*, d'après le nom du scientifique germano-britannique Hans Krebs, qui l'étudia le premier vers 1937. À l'intérieur des crêtes, les produits du cycle de Krebs fournissent de l'énergie, ce qui se traduit par l'addition de phosphate à l'adénosine diphosphate (ADP), donnant de l'**adénosine triphosphate** ou **ATP**. L'ATP représente la source d'énergie de la cellule. Ainsi, pour chaque molécule d'acide pyruvique métabolisée, 17 molécules d'ATP sont produites.

L'ATP est la source d'énergie de la cellule. L'énergie stockée dans l'ATP est utilisée pour alimenter la plupart des réactions biochimiques du neurone. Par exemple, comme cela sera développé dans le *chapitre 3*, des protéines particulières de la membrane neuronale utilisent l'énergie libérée par la transformation de l'ATP en ADP pour pomper certaines substances à travers la membrane, afin d'établir des différences de concentration entre l'intérieur et l'extérieur du neurone (notion de pompes et de transport actif).

Membrane neuronale

La **membrane neuronale** délimite le pourtour cellulaire. Elle intervient pour maintenir le cytoplasme à l'intérieur du neurone, mais elle joue aussi un rôle pour contenir certaines substances hors du neurone. Cette membrane a environ $5\ \text{nm}$ d'épaisseur et contient de nombreuses protéines. Certaines de ces protéines associées de la membrane agissent pour maintenir un gradient, c'est-à-dire une différence de concentration de différentes substances entre l'intérieur et l'extérieur du neurone. D'autres forment les pores, qui sélectionnent les substances pouvant pénétrer à l'intérieur du neurone. Une des caractéristiques importantes du neurone est la composition protéique de la membrane qui varie selon son appartenance au soma, aux dendrites ou encore à l'axone.

On ne peut comprendre la fonction des neurones sans connaître la structure et les fonctions de la membrane et de ses protéines associées. Cet aspect est si important qu'il sera largement repris dans les quatre chapitres suivants : il s'agit, en fait, de comprendre comment la membrane donne aux neurones la faculté remarquable de véhiculer et de transmettre les messages nerveux, non seulement au travers du cerveau, mais également dans tout l'organisme.

Cytosquelette

Précédemment, nous avons comparé la membrane neuronale à la tente d'un cirque, drapée au-dessus d'un échafaudage interne. Cet échafaudage représente le **cytosquelette**, qui donne au neurone sa forme caractéristique. Les « os » de ce cytosquelette sont constitués par les éléments caractéristiques que sont les microtubules, les microfilaments et les neurofilaments (Fig. 2.14). Contrairement à la tente du cirque, cependant, le cytosquelette n'est pas statique. Ses éléments sont de fait sans cesse régulés et déterminent probablement des changements permanents de la forme même du neurone. Cette notion est fondamentale et s'oppose à une image de rigidité de la structure du système nerveux, encore trop souvent répandue. Pour tout dire, en lisant cette phrase, il est vraisemblable que vos neurones sont en train de se modifier...

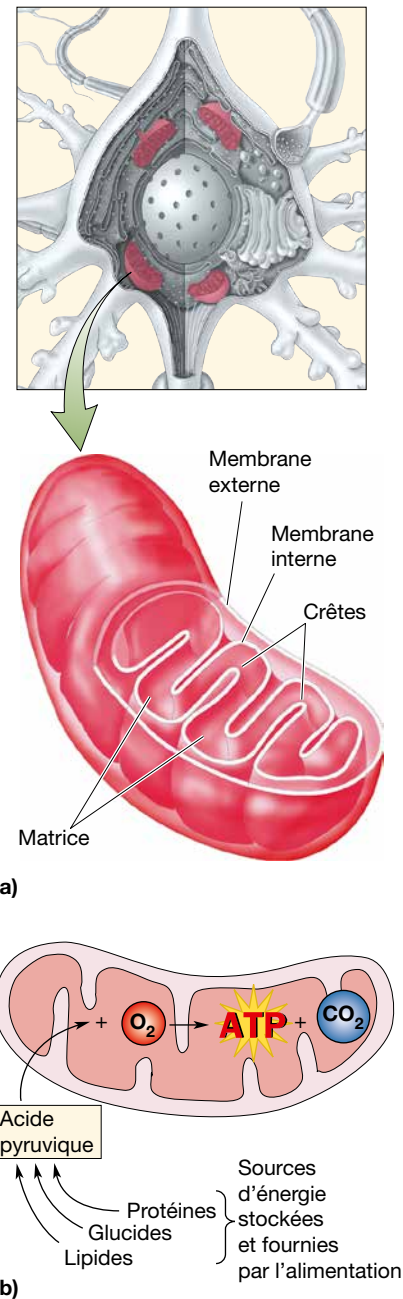


Figure 2.13 – Rôle de la mitochondrie. (a) Composants de la mitochondrie. (b) Respiration cellulaire. L'ATP représente l'énergie utilisée par les neurones.

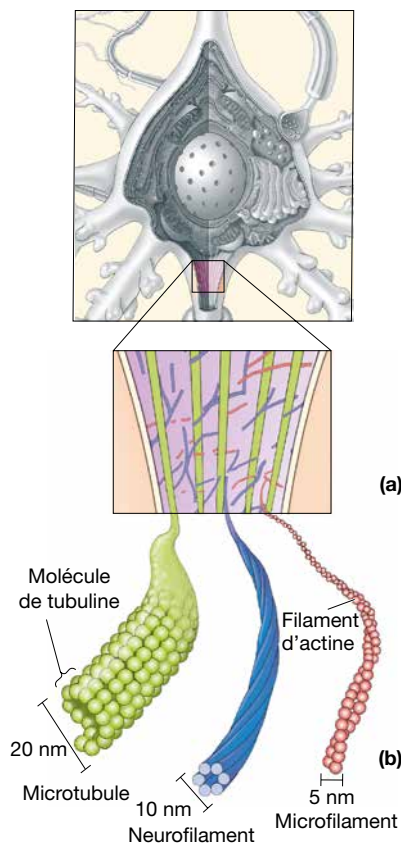


Figure 2.14 – Composants du cytosquelette. L'organisation des microtubules, des neurofilaments et des microfilaments donne au neurone sa forme caractéristique.

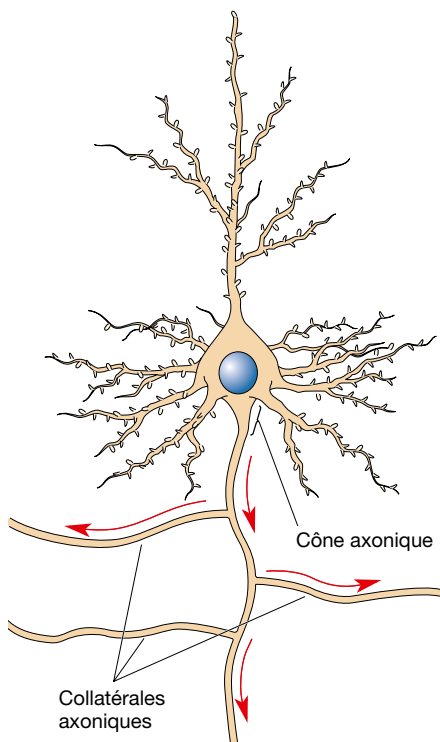


Figure 2.15 – Axone et collatérales d'axone. Un peu à la manière d'un fil électrique, l'axone véhicule les messages nerveux à distance, dans le système nerveux. Le sens de la transmission de l'information nerveuse est indiqué par les flèches.

Microtubules. Les **microtubules** représentent des éléments de taille importante, avec un diamètre de 20 nm, qui se situent principalement le long des neurites. Un microtubule est assimilable à un tuyau rigide, creux, avec une paroi épaisse. La paroi est constituée de filaments associés de façon à délimiter la partie creuse. Chacun de ces filaments se compose d'une protéine particulière : la *tubuline*, de petite taille et de configuration globulaire. Le processus qui rassemble ces petites protéines pour former le filament s'appelle la *polymérisation* et la molécule qui en résulte, un *polymère*. À l'intérieur des neurones, des signaux variés peuvent contrôler la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules, c'est-à-dire finalement la forme des neurones.

Un groupe de protéines particulières participe à la régulation de l'assemblage et de la fonction des microtubules. Ce sont les *protéines associées aux microtubules* ou *MAPs* (*microtubule-associated proteins*). Entre autres fonctions (d'autres restent à découvrir), les MAPs assemblent solidement les microtubules les uns avec les autres, ainsi qu'à d'autres parties du neurone. Des changements d'une des formes de MAP axonique, dénommée *tau*, ont été impliqués dans les démences qui accompagnent la maladie d'Alzheimer (*Encadré 2.4*).

Microfilaments Les **microfilaments** sont des éléments de petite taille, d'un diamètre de 5 nm seulement, c'est-à-dire approximativement de la même épaisseur que celle de la membrane cellulaire. Ils sont présents dans tout le neurone mais se trouvent particulièrement nombreux dans les neurites. Les microfilaments sont constitués par des assemblages de deux petits filaments qui sont des polymères d'une autre protéine particulière, l'*actine*. L'actine est une des protéines les plus abondantes de tous les types de cellules, y compris les neurones, et elle joue probablement un rôle dans les modifications de la forme de la cellule. En fait, comme cela sera développé dans le *chapitre 13*, les filaments d'actine sont impliqués dans la contraction musculaire.

De la même façon que les microtubules, les microfilaments d'actine se font et se défont constamment et ce processus est contrôlé par des signaux neuroaux. Ils sont présents le long des neurites, comme les microtubules, mais ils sont aussi solidement associés à la membrane. Les microfilaments sont fixés à la membrane par les mailles d'un filet de protéines fibreuses qui tapisse l'intérieur de la membrane à la manière d'une toile d'araignée.

Neurofilaments. Avec un diamètre de 10 nm, les **neurofilaments** ont une taille intermédiaire entre les microtubules et les microfilaments. Ils sont présents dans toutes les cellules de l'organisme sous le nom de *filaments intermédiaires* mais ce n'est que dans les neurones qu'ils sont nommés neurofilaments. En fait, cette différence de dénomination reflète de subtiles différences dans la structure d'un tissu à l'autre. La kératine est l'exemple de filament intermédiaire d'un autre tissu, la peau : dans ce cas, ces filaments sont regroupés pour former les poils.

Les neurofilaments sont formés de nombreuses sous-unités protéiques, chaque sous-unité étant elle-même formée de trois protéines formant de longues chaînes. À la différence des microtubules et des microfilaments, ces structures sont formées de longues molécules protéiques individuelles, enroulées à la façon d'un ressort serré. Cette structure rend les neurofilaments mécaniquement très solides.

Axone

Jusque-là, nous avons exploré le soma, les organites, la membrane et le cytosquelette, qui représentent des éléments structurels appartenant à toutes les cellules du corps. À l'inverse, l'axone est une structure qui n'appartient qu'au neurone, hautement spécialisée dans la transmission de l'information dans le système nerveux.

L'origine de l'axone se situe dans une partie du neurone appelée le **cône axonique**, qui s'amincit pour former le segment initial de l'axone (*Fig. 2.15*). Deux caractères importants distinguent l'axone du soma. Premièrement, le RE rugueux ne s'étend pas dans l'axone et il ne s'y trouve peu, sinon pas, de ribosomes libres. Deuxièmement, la composition protéique de la membrane de l'axone est fondamentalement différente de celle du soma.

Maladie d'Alzheimer et cytosquelette neuronal

Les neurites représentent les structures les plus remarquables des neurones. Leurs multiples branchements, tout à fait critiques pour ce qui concerne les transferts d'information, reflètent une organisation particulièrement sophistiquée de leur cytosquelette sous-jacent. Dès lors, il n'est pas surprenant qu'une désorganisation de ce cytosquelette puisse se traduire par une perte de fonction dramatique. La *maladie d'Alzheimer* est caractérisée par une atteinte du cytosquelette des neurones du cortex cérébral, une région du cerveau tout à fait cruciale pour les fonctions cognitives. Cette maladie a été décrite pour la première fois par le médecin allemand Aloïs Alzheimer en 1907, dans un article intitulé « Une maladie caractéristique du cortex cérébral », dont on trouvera ci-dessous des extraits de la traduction anglaise.

(...) L'un des premiers symptômes de la maladie chez cette patiente de 51 ans fut un sentiment de jalousie aiguë à l'égard de son époux. Très tôt, elle montra des troubles mnésiques de plus en plus importants. Elle ne pouvait plus retrouver seule le chemin de sa maison, cachait des objets, et quelquefois avait le sentiment que des étrangers étaient là pour la tuer, ce qui l'amenait à hurler. (...)

Pendant son internement, son comportement traduisait un total manque d'initiative. Elle était désorientée en permanence, tant sur le plan temporel que spatial. Le plus souvent, elle ne paraissait pas comprendre ce qu'on lui demandait, elle était confuse et totalement perdue. Quelquefois, elle considérait la visite du médecin comme une visite officielle et elle s'excusait de n'avoir pu terminer son ouvrage ; d'autres fois, elle paraissait paniquée à l'idée que le médecin veuille l'opérer. Il y avait des moments où elle le renvoyait, indignée, préférant des phrases qui indiquaient sa crainte que le médecin eut pu porter atteinte à son honneur. De temps en temps, elle délirait complètement, rejetant ses draps et ses couvertures, appelant à l'aide son époux et sa fille, et semblant avoir des hallucinations auditives. Le plus souvent, elle hurlait pendant des heures, d'une voix horrible. (...)

La régression mentale progressait régulièrement. La patiente décéda après quatre années et demie. Elle était à ce moment-là complètement apathique, confinée au lit en position fœtale (...) (d'après Bick *et al.*, 1987, p. 1-2).

Après sa mort, Alzheimer procéda à l'examen microscopique du cerveau de sa patiente. Il nota en particulier les changements intervenant au niveau des « neurofibrilles », des constituants du cytosquelette mis en évidence par la coloration argentique.

La coloration argentique de Bielschowsky montra des changements caractéristiques des neurofibrilles. À l'intérieur de certaines cellules d'apparence normale, il était possible de distinguer un ou plusieurs filaments de caractère épais, marqués spécifiquement par la coloration. À un stade plus avancé, plusieurs fibrilles organisées de façon parallèle présentaient le même profil. Puis elles avaient tendance à s'accumuler, formant des faisceaux denses et avançant graduellement vers la surface de la cellule. Éventuellement, le noyau et le cytoplasme disparaissaient complètement et l'emplacement de la cellule était alors simplement marqué par le faisceau de fibrilles restant en place.

Comme ces fibrilles peuvent être mises en évidence par des colorations qui ne marquent pas les neurofibrilles des cellules non atteintes, une transformation chimique des constituants de ces fibrilles a pu intervenir au cours de la maladie. Ceci pourrait alors expliquer pourquoi les fibrilles survivent à la disparition du neurone. De ce fait, il semble que la transformation des neurofibrilles au cours de la maladie puisse accompagner l'accumulation dans le neurone d'un produit du métabolisme encore inconnu. Environ un quart à un tiers des neurones du cortex subissent cette transformation, qui conduit à leur disparition. Ainsi, de nombreux neurones, en particulier dans les couches corticales supérieures, ont totalement disparu (d'après Bick *et al.*, 1987, p. 2-3).

Dans la maladie d'Alzheimer, la sévérité de la démence est très bien corrélée avec le nombre et la distribution de ce qui est maintenant communément dénommé les « dégénérescences neurofibrillaires » (DNF), les « pierres tombales » des neurones disparus ou en voie de dégénérescence (*Fig. A*). De fait, comme le suggérait Alzheimer, la formation de ces DNF est vraisemblablement la cause des symptômes de la maladie. Les études ultrastructurales, au microscope électronique, montrent que les constituants majeurs de ces neurofibrilles sont représentés par des *paires de filaments organisés en hélice*, constitués de longues protéines fibreuses tressées ensemble comme les fils d'une corde (*Fig. B*). Nous savons aujourd'hui que ces filaments sont formés de protéines *tau*.

La protéine tau est normalement impliquée dans l'association des microtubules au niveau des axones, contribuant à les maintenir droits et parallèles les uns par rapport aux autres. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau se détache des microtubules et s'accumule dans le soma. Cette dissociation du cytosquelette entraîne des modifications de la structure des axones, altérant, entre autres, le flux axonal dans les neurones affectés.

Encadré 2.4

FOCUS (suite)

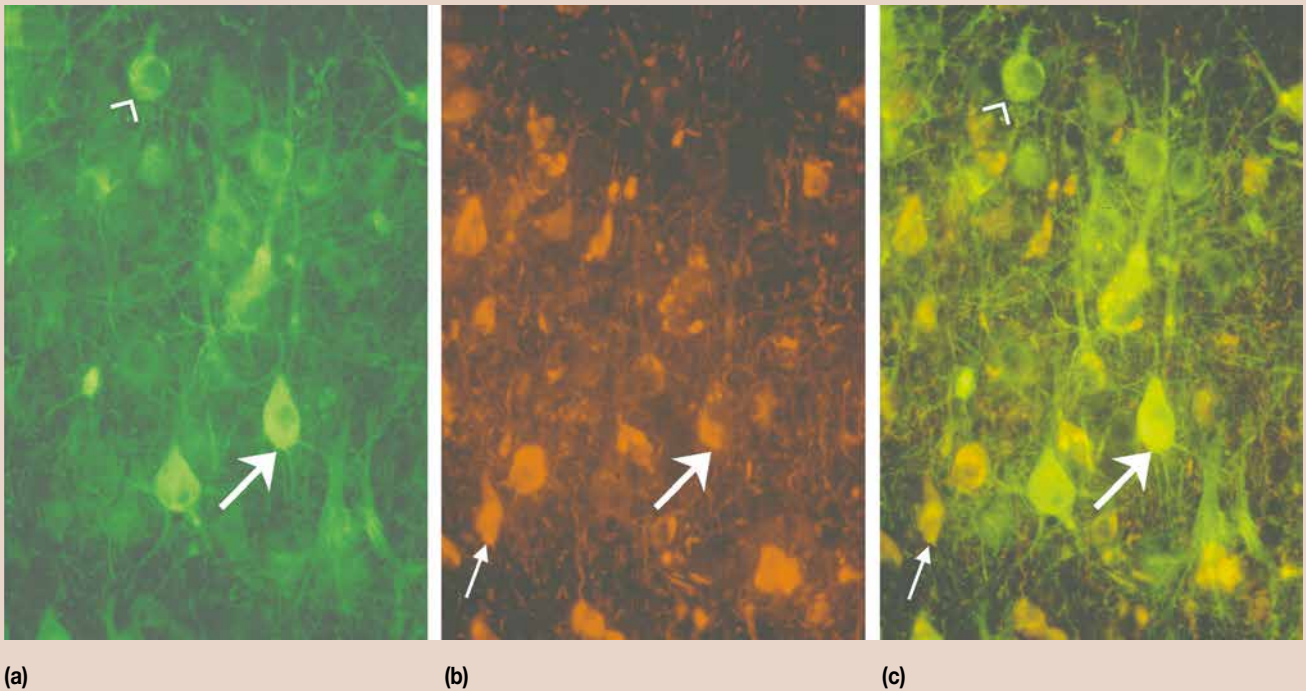


Figure A – Neurones d'un cerveau de patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

Les neurones normaux contiennent des neurofilaments mais pas de dégénérescences neurofibrillaires (DNF). **(a)** Coupe de tissu colorée par une méthode permettant la mise en évidence des neurofilaments par une fluorescence verte, caractéristique des neurones normaux. **(b)** Même région du cerveau colorée pour mettre en évidence la protéine tau au niveau des DNF, révélée par la fluorescence rouge. **(c)** Superposition des images obtenues en **a** et **b**. Le neurone indiqué par la pointe de flèche (en haut de l'image) contient des neurofilaments mais pas des DNF ; de ce fait, ce neurone est normal. Le neurone indiqué par la flèche épaisse exprime des neurofilaments mais contient également de la protéine tau ; il est atteint par la maladie. Le neurone indiqué par la flèche fine au niveau des parties **b** et **c** de la figure a dégénéré car il ne contient plus de neurofilament. Dès lors, ces DNF peuvent être considérées comme la « pierre tombale » de ce neurone, détruit par la maladie d'Alzheimer. (Source : courtoisie du Dr John Morrison et modifié d'après Vickers *et al.*, 1994.)

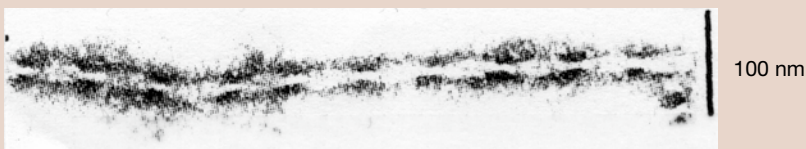


Figure B – Paire de filaments hélicoïdaux d'une dégénérescence neurofibrillaire (DNF). (Source : Goedert, 1996, Fig. 2b.)

Qu'est-ce qui peut être à l'origine des altérations de la protéine tau ? Il n'y a pas encore de réponse claire à cette question mais l'attention se porte sur une autre protéine qui s'accumule dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer, appelée protéine amyloïde. Ce domaine de recherche est en perpétuelle évolution et les choses bougent très vite. Aujourd'hui, le consensus se fait sur l'hypothèse selon laquelle la production anormale de la protéine amyloïde est l'une des toutes premières phases du processus qui conduit aux

DNF et à la démence. Les espoirs thérapeutiques portent alors sur la possibilité de réduire les dépôts d'*amyloïde* dans le cerveau. Les besoins de trouver des solutions thérapeutiques sont urgents : rien qu'aux États-Unis, plus de 5 millions de personnes sont atteintes de cette maladie tragique¹ !

1. En France cette maladie touche plus de 850 000 personnes et en Europe près de 5 millions, comme aux États-Unis.

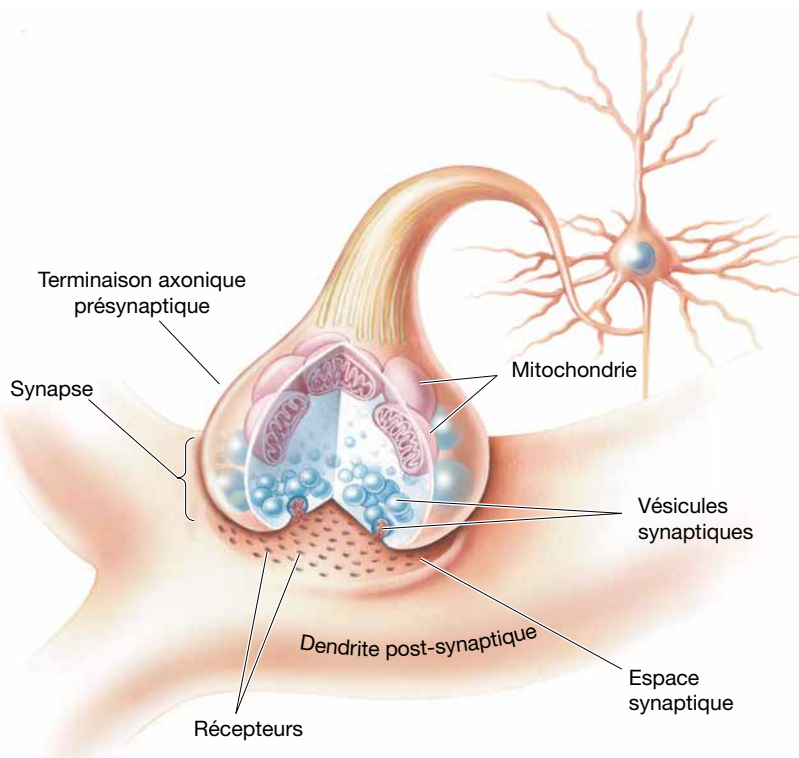


Figure 2.16 – Terminaison axonique et synapse. Les terminaisons axoniques forment des synapses avec les dendrites ou le soma d'autres neurones. Quand un potentiel d'action arrive au niveau de la terminaison nerveuse, les molécules de neurotransmetteur contenues dans la terminaison nerveuse sont libérées à partir des vésicules synaptiques, dans l'espace synaptique. Le neurotransmetteur se fixe alors sur les récepteurs membranaires situés sur la membrane post-synaptique, induisant une réponse post-synaptique représentée soit par une modification de l'excitabilité membranaire, soit par le déclenchement d'une chaîne de réactions biochimiques spécifiques liées à la signalisation synaptique.

Ces différences structurales se traduisent par des différences de fonctions. Comme il n'y a pas de ribosomes, il ne se trouve pas de synthèse de protéines dans l'axone. Ceci signifie que toutes les protéines de l'axone doivent se former dans le soma, certaines d'entre elles étant spécifiquement impliquées dans la conduction du signal nerveux et la transmission de l'information au niveau synaptique.

La longueur de l'axone peut mesurer moins d'un millimètre mais elle peut atteindre jusqu'à plus de 1 mètre chez l'homme, selon le type de neurone. Les axones se divisent souvent en branches multiples dénommées **collatérales axoniques**. Parfois, un axone se divise à proximité de son émergence et la collatérale revient vers la cellule qui lui a donné naissance. Dans ce cas, elle devient une afférence de la même cellule ou s'étend vers les dendrites de cellules voisines. Ces branches de l'axone qui reviennent vers leur région d'origine sont dénommées *collatérales récurrentes*.

Le diamètre de l'axone est variable, de 1 à environ 25 μm chez l'homme et jusqu'à 1 mm chez le calmar. Ces variations dans la taille sont importantes. Comme le montrera le *chapitre 4*, la vitesse du signal électrique qui parcourt l'axone — l'influx nerveux — varie avec le diamètre axonal. Plus l'axone est gros, plus la vitesse de conduction de l'influx nerveux est rapide.

Terminaison axonique. Tous les axones ont un début (le cône axonique), une partie principale (l'axone proprement dit) et une terminaison. Cette partie terminale s'appelle la **terminaison axonique** ou le **bouton terminal** de par sa forme caractéristique (*Fig. 2.16*). Le bouton terminal est le site où l'axone entre en contact avec d'autres neurones (ou d'autres cellules) et leur transmet l'information. Ce point de contact est dénommé **synapse**, d'après un mot grec signifiant « attacher ensemble ». Les axones peuvent être extrêmement ramifiés dans leur partie terminale et chaque branche forme une synapse située sur les dendrites ou les corps cellulaires de la même région. Ces différentes synapses déterminent le **champ terminal**. Les axones forment parfois des synapses en des parties renflées de leur partie terminale dénommées *varicosités*, puis se prolongent pour se terminer ailleurs (*Fig. 2.17*). Ces varicosités forment des contacts synaptiques particuliers dénommés *boutons « en passant »*¹. Quel que soit le cas, quand un

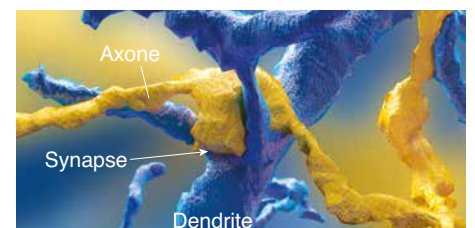


Figure 2.17 – Un bouton « en passant ». Un axone (coloré en jaune) fait synapse avec une dendrite (colorée en bleu). Cette synapse est reconstruite à partir d'une série d'images obtenues par une étude en microscopie électronique. (Source : courtoisie du Dr Sebastian Seung, Princeton University, et Kris Krug, Pop Tech.)

1. En français dans le texte.

neurone établit un contact synaptique avec une autre cellule, on dit qu'il **innerve** cette cellule.

Le cytoplasme de la terminaison axonique présente plusieurs différences avec celui de l'axone. Premièrement, les microtubules ne s'étendent pas jusque dans la partie terminale de l'axone. Deuxièmement, cette partie terminale contient de nombreuses petites « billes » entourées de membrane, les **vésicules synaptiques**, d'un diamètre de 50 nm, environ. Troisièmement, un revêtement particulièrement dense en protéines couvre la surface intérieure de la membrane qui fait face à la synapse. Quatrièmement, une autre caractéristique de la terminaison axonique est le nombre important de mitochondries que l'on y trouve, ce qui révèle un grand besoin d'énergie.

Synapse. Les chapitres 5 et 6 sont entièrement consacrés à la transmission de l'information d'un neurone à l'autre à travers la synapse. Nous n'en donnerons ici qu'un bref aperçu.

La synapse présente deux éléments distincts, qualifiés de *présynaptique* et de *post-synaptique* (Fig. 2.16). Ces termes indiquent le sens habituel du trajet de l'information nerveuse, de la partie présynaptique vers la partie post-synaptique. L'élément présynaptique est généralement formé d'un bouton terminal, alors que l'élément post-synaptique peut être représenté par une dendrite ou le soma d'un autre neurone. L'espace situé entre la membrane présynaptique et la membrane post-synaptique représente la **fente** ou **espace synaptique**. La transmission de l'information d'un neurone à l'autre au niveau de la synapse constitue une série d'opérations complexes déterminant la **transmission synaptique**.

Dans la plupart des synapses, l'information, sous forme d'impulsions électriques se propageant jusqu'à l'extrémité de l'axone, est transformée dans le bouton terminal en un signal chimique, qui permet le franchissement de l'espace synaptique. Au niveau de la membrane post-synaptique, ce signal chimique est en général à nouveau transformé sous forme d'un signal électrique. Le signal chimique est lui-même représenté par un **neurotransmetteur**, stocké et libéré par les vésicules synaptiques dans la partie présynaptique. Différents types de neurotransmetteurs correspondent en général à différents types de neurones.

La transformation de l'information nerveuse, d'électrique à chimique puis, dans un deuxième temps, de nouveau de chimique à électrique, donne aux neurones une capacité d'intégration des informations nerveuses. Ces mécanismes sont impliqués notamment dans les processus mnésiques et liés à l'apprentissage. Le dysfonctionnement de la transmission synaptique est par ailleurs responsable de certains troubles neurologiques et mentaux. C'est aussi au niveau de la synapse qu'agissent la plupart des drogues psychoactives.

Transport axoplasmique. L'absence de ribosomes est une des caractéristiques du cytoplasme des axones, y compris la partie terminale. Puisque les ribosomes sont impliqués directement dans la biosynthèse des protéines, en leur absence la synthèse des protéines de l'axone n'a lieu que dans le soma ; puis elles sont transportées jusqu'à l'extrémité de l'axone. C'est en fait dès le milieu du XIX^e siècle que le physiologiste anglais Auguste Waller montra que les axones ne pouvaient persister lorsqu'ils étaient séparés de leur soma. La dégénérescence des axones qui suit leur section est ainsi dénommée *dégénérescence wallérienne*. Comme celle-ci peut être mise en évidence par une coloration histologique appropriée, elle est utilisée pour le traçage des voies nerveuses.

La dégénérescence wallérienne intervient car le flux normal de matériel, notamment de protéines, apporté à partir du corps cellulaire vers les terminaisons axoniques, est interrompu. Ce transport de protéines à l'intérieur de l'axone s'appelle le **transport axoplasmique**. Le transport axoplasmique a été démontré pour la première fois dans les années quarante, par les expériences du neurobiologiste américain Paul Weiss et ses collègues. Ils découvrirent qu'en nouant un fil autour d'un axone, des composants cytoplasmiques s'accumulaient du côté de l'axone le plus proche du soma. En défaisant le nœud, ces composants continuaient à descendre dans l'axone à l'allure de 1 à 10 mm/j.

Cette découverte remarquable n'expliquait cependant pas tout. Si tout le matériel cytoplasmique descendait le long de l'axone par ce seul mécanisme de transport, il lui faudrait au moins la moitié d'une année pour atteindre l'extrémité des axones les plus longs, ce qui représente un trop long délai pour entretenir l'activité des synapses. À la fin des années soixante, de nouvelles méthodes furent mises au point pour suivre les mouvements des molécules protéiques dans les axones. Ces méthodes consistaient à injecter des acides aminés radioactifs au niveau du soma des neurones. Ces acides aminés étant incorporés dans les protéines nouvellement synthétisées, le délai d'arrivée des protéines radioactives dans les terminaisons axoniques permettait de calculer le temps du transport. Bernice Grafstein de l'Université Rockefeller découvrit que ce *transport axoplasmique rapide* (appelé ainsi par comparaison avec le *transport axoplasmique lent* décrit par Weiss) s'effectue à une vitesse de 1 000 mm/j.

Les mécanismes de ce transport axoplasmique sont maintenant mieux connus. Les molécules transportées sont contenues dans des vésicules, qui « descendent » le long des microtubules de l'axone. Une protéine, la *kinésine*, fait office de « transporteur » et le processus est alimenté par l'ATP (*Fig. 2.18*). La kinésine permet le mouvement du soma vers la partie terminale de l'axone, uniquement. Ce type de transport est qualifié de **transport antérograde**, tous les mouvements s'effectuant dans cette direction.

En plus du transport antérograde, du soma vers la partie terminale de l'axone, il existe aussi un mécanisme permettant de faire remonter des éléments de la partie terminale, en direction du soma. Ce processus est considéré comme pouvant faire parvenir des signaux au soma ; ces signaux informeraient notamment des modifications dans les besoins métaboliques de la partie terminale de l'axone. Ce mouvement, qui s'effectue de la partie terminale de l'axone vers le soma, est dénommé **transport rétrograde**. Le mécanisme moléculaire est comparable à celui du transport antérograde, si ce n'est que le transport est assuré par une protéine différente, la *dynéine*. Il est intéressant de constater que les neuroanatomistes ont utilisé et utilisent encore largement aujourd'hui les propriétés de ces deux mécanismes de transport, antérograde et rétrograde, pour effectuer le traçage des voies neuronales dans le système nerveux (*Encadré 2.5*).

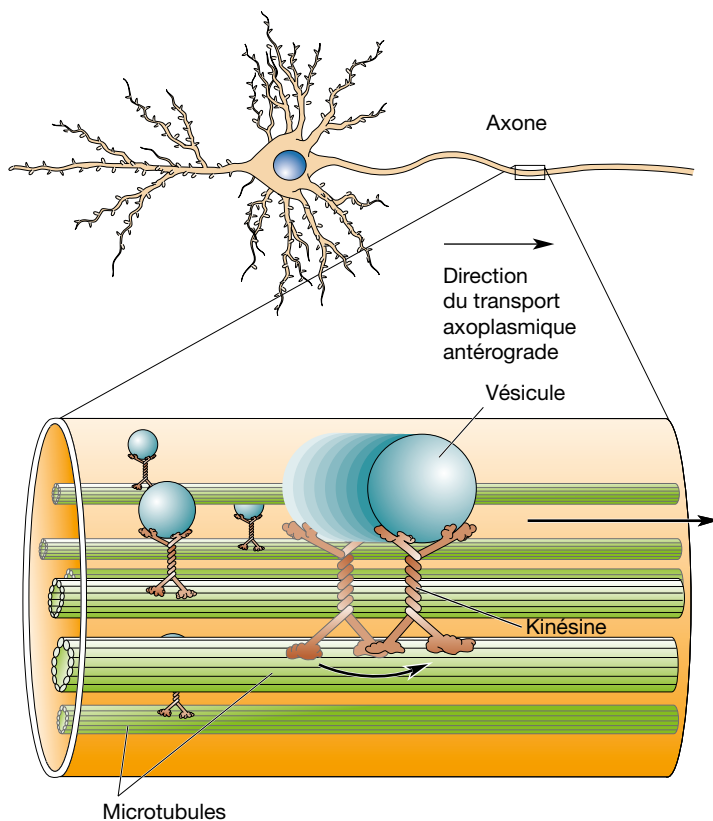


Figure 2.18 – Implication des microtubules dans le transport axoplasmique.

Le matériel à transporter est incorporé dans la membrane de vésicules particulières qui vont migrer du soma vers la partie terminale des axones grâce à l'action d'une protéine, la kinésine, se déplaçant le long des microtubules par un processus dépendant de l'ATP.

Auto-stop sur le « rétro-rail » : focus sur transport axoplasmique rétrograde

C'est en injectant des acides aminés radioactifs au niveau du soma des neurones que le transport rapide antérograde des protéines dans les axones a été mis en évidence. Le succès de cette méthode a immédiatement suggéré un moyen de suivre le tracé des connexions neuronales dans le système nerveux. Par exemple, pour savoir jusqu'où s'étendent les axones des neurones de la rétine, un acide aminé, la proline radioactive, a été injecté dans l'œil. La proline a été incorporée dans les protéines synthétisées au niveau des corps cellulaires des neurones, puis ces protéines transportées jusqu'aux terminaisons axoniques. La *radio-autographie* est une technique qui permet de détecter la radioactivité sur des coupes de cerveau, c'est-à-dire qu'elle permet ici d'identifier le site des terminaisons axoniques radioactives. De cette manière est ainsi révélée l'étendue de la connexion entre la rétine et le cerveau.

Le transport rétrograde est également très utilisé pour décrire les voies neuronales. Assez curieusement, l'enzyme peroxydase du raifort (*horseradish peroxydase*, *HRP*) est sélectivement absorbée par les terminaisons axoniques, puis transportée jusqu'au soma de façon rétrograde. Une réaction chimique peut alors être effectuée pour localiser la *HRP* sur des coupes de tissu cérébral ; cette méthode est très largement utilisée pour déterminer le tracé des voies neuronales (*Fig. A*).

Certains virus utilisent aussi le transport rétrograde pour infecter les neurones. Par exemple, la forme orale du virus de l'herpès pénètre dans les terminaisons axoniques au niveau des lèvres et de la bouche, puis ce virus remonte jusqu'au niveau des corps cellulaires des neurones correspondants. Le virus reste alors latent jusqu'à l'occurrence d'un stress physique ou émotionnel, puis il se réplique et migre à nouveau vers la terminaison du nerf, provoquant une plaie douloureuse. De même, le virus de la rage entre dans le système nerveux à travers les axones de la peau par transport rétrograde, au niveau

des morsures. Cependant, une fois dans le soma, il se réplique immédiatement et très vite, ce qui a pour conséquence la destruction de son hôte neuronal. Le virus est alors hébergé par d'autres neurones du système nerveux et le processus se répète indéfiniment, généralement jusqu'à la mort de la victime.

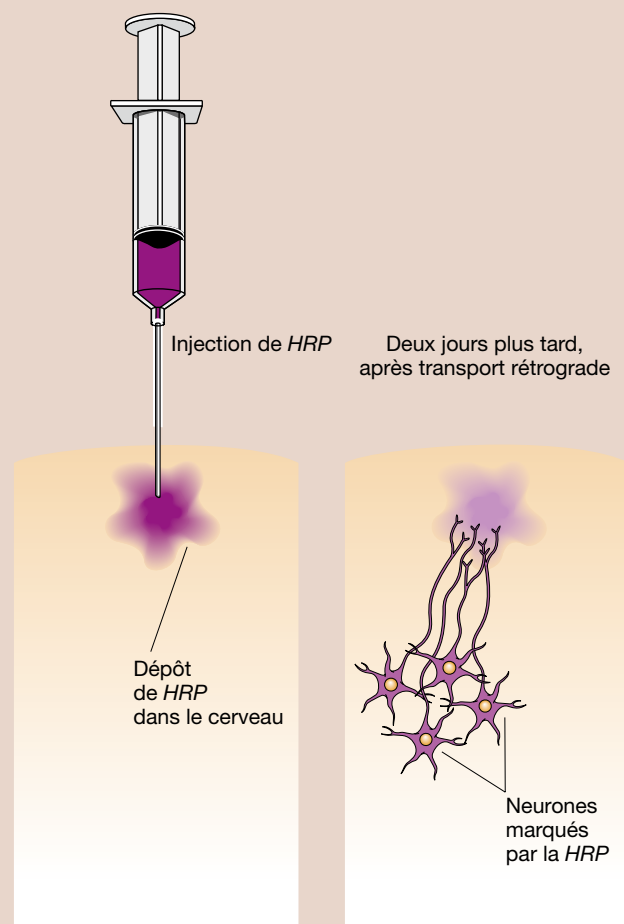


Figure A

Dendrites

Le terme « dendrite » vient du mot grec qui signifie « arbre », indiquant que ces neurites, dans leur extension depuis le soma, ont une configuration similaire à celle des branches d'un arbre. L'**arborisation dendritique** désigne collectivement l'ensemble des dendrites d'un neurone ; chaque ramification constitue une *branche dendritique*. Les arborisations dendritiques présentent une variété de formes et de dimensions permettant de classer les neurones en différents groupes, sur ce critère.

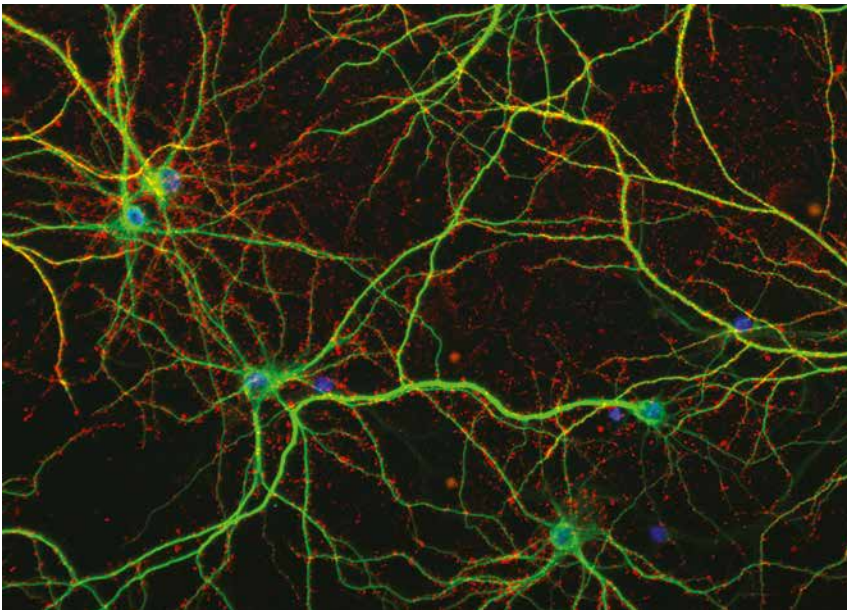


Figure 2.19 – Dendrites recevant des afférences synaptiques à partir de terminaisons axoniques.

Cette coupe de tissu a été traitée par une méthode permettant la mise en évidence d'une protéine associée aux microtubules apparaissant sous forme d'une fluorescence verte, laquelle permet de visualiser directement les microtubules des neurones. Les terminaisons nerveuses, quant à elles, sont révélées par une autre méthode permettant de visualiser sur la même coupe des protéines spécifiquement liées aux vésicules synaptiques (coloration orange-rouge) ; Les noyaux des neurones sont colorés par une fluorescence bleue. (Source : Dr Asha Bhakar, *Massachusetts Institute of Technology*.)

Comme les dendrites représentent des sortes d'antennes du neurone, ils sont couverts de centaines de synapses (**Fig. 2.19**). La membrane dendritique située sous la synapse (la membrane *post-synaptique*) possède de nombreuses molécules protéiques spécialisées, les **récepteurs**, représentant les sites d'action spécifiques des neurotransmetteurs au niveau synaptique.

Les dendrites de nombreux neurones sont recouvertes de structures particulières, les **épines dendritiques**, qui reçoivent certains types de synapses. Ces neurones particuliers sont qualifiés de *neurones épineux*, les épines représentant de petits diverticules couverts de synapses, disposés préférentiellement sur la partie distale (éloignée du soma) des dendrites (**Fig. 2.20**). La morphologie particulière des épines dendritiques a littéralement toujours fasciné les neurobiologistes et, cela, depuis leur découverte par Cajal. Elles pourraient contribuer à l'intégration de l'information nerveuse sous forme de cascades de réactions de signalisation variées, initiées par certains types d'activation synaptique. De fait, la structure des épines est sensible au type et à l'intensité de l'activation synaptique. De façon intéressante, des altérations de la forme et du nombre d'épines dendritiques ont été mises en évidence à partir de cerveaux de patients ayant souffert de troubles cognitifs (**Encadré 2.6**).

Le cytoplasme des dendrites est, quant à lui, en grande partie comparable à celui des axones. Il contient des éléments du cytosquelette et des mitochondries. Cependant, une différence intéressante concerne la présence de polyribosomes dans les dendrites, souvent situés juste sous une épine (**Fig. 2.21**). Cette découverte suggère la possibilité d'une régulation de la synthèse des protéines à ce niveau par la transmission synaptique, dans quelques neurones. Dans le *chapitre 25*, nous verrons combien, en fait, la régulation de la synthèse des protéines est essentielle pour la mémorisation d'informations nouvelles.

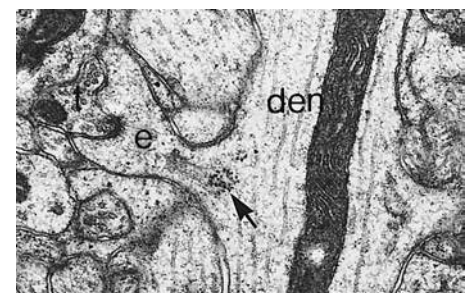


Figure 2.20 – Épines dendritiques.

Cette figure représente une reconstruction tridimensionnelle d'un segment de dendrite comportant des épines dendritiques, élaboré par une analyse d'images automatisée. La variabilité dans la forme et dans la taille des épines dendritiques est parfaitement visible sur cette représentation. Chaque épine représente un site synaptique pour une ou plusieurs terminaisons axoniques. (Source : Harris et Stevens, 1989.)

Figure 2.21 – Polyribosomes des éléments post-synaptiques.

Cette photographie prise au microscope électronique illustre une dendrite (den) contenant un *cluster* de polyribosomes (flèche) situé à la base d'une épine dendritique (e) recevant elle-même une synapse d'une terminaison axonique (t). (Source : courtoisie du Dr Oswald Steward, *University of California, Irvine*.)



Retard mental et épines dendritiques

L'architecture élaborée des arborisations dendritiques d'un neurone est un excellent reflet de la complexité de ses connexions avec les autres neurones. Le fonctionnement cérébral dépend ainsi de ces connexions synaptiques très précises qui s'élaborent pendant la période fœtale et sont « retouchées » jusqu'à la petite enfance. De façon non surprenante, ce processus développemental particulièrement complexe est susceptible d'altérations. On parle de *retard mental* si de telles altérations développementales se traduisent par des troubles des fonctions cognitives affectant les adaptations comportementales telles qu'elles peuvent être mesurées en moyenne sur une population.

L'utilisation de batteries de tests parfaitement standardisés montre que l'intelligence d'une population d'individus donnée se distribue de façon gaussienne, selon une courbe dite « en cloche ». Par convention, le quotient intellectuel (QI) moyen est fixé à 100. Environ deux tiers de la population a un QI dans une gamme de 15 autour de la moyenne (une déviation standard) et 95 % dans la gamme des 30 points (soit deux déviations standard). Les individus présentant un QI inférieur à 70 sont considérés comme présentant un retard mental si l'altération des fonctions cognitives se traduit par un déficit d'adaptation en rapport avec son mode de vie habituel. Environ 2 à 3 % des êtres humains entrent dans ce cadre.

Le retard mental a plusieurs causes. Les formes les plus sévères sont liées à des maladies génétiques ; par exemple dans le cas de la phénylcétonurie. Dans ce cas, l'anomalie de base est un déficit enzymatique au niveau du foie, qui empêche la métabolisation de la phénylalanine, un acide aminé apporté par l'alimentation. Les enfants qui naissent avec cette anomalie génétique présentent de très fortes concentrations de cet acide aminé au niveau sanguin et cérébral. Si rien n'est fait, alors le développement du cerveau s'arrête et de sévères déficits cognitifs en résultent. Un autre exemple est la trisomie 21 ou maladie de Down, qui intervient lorsque le fœtus présente une copie supplémentaire du chromosome 21. Dans ce cas, l'expression génique qui préside au développement normal du cerveau est fortement altérée.

Une autre cause de retard mental est liée à des accidents de grossesse ou lors de l'accouchement ; par exemple lorsque la mère est atteinte de rubéole ou lorsque le nouveau-né subit une asphyxie néonatale. Une troisième cause est la malnutrition de la mère pendant la grossesse. Un exemple est donné par l'état des fœtus des mères alcooliques, qui donnent des enfants présentant toute une série d'anomalies du développement cérébral. Une quatrième cause encore, qui pourrait être à l'origine de troubles fréquents, est liée à des

problèmes de pauvreté et de marginalisation pendant l'enfance, avec des déficits de socialisation, de nutrition ou encore de stimulation sensorielle.

Alors que certaines formes de retard mental ont des corrélats physiques évidents (par exemple arrêt du développement, anomalies de la structure de la tête, des mains, voire du corps), dans la plupart des cas les manifestations ne sont que comportementales. De plus, à première vue les cerveaux de ces individus paraissent normaux. Comment expliquer alors les lourds déficits cognitifs de ces personnes ? Une donnée intéressante a été apportée dans les années 1970 par le travail de Miguel Marin-Padilla à *Dartmouth College* et Dominique Purpura du *Albert Einstein College of Medicine* (New York). Par l'utilisation de la coloration de Golgi, ils ont étudié à l'autopsie une série de cerveaux d'enfants présentant des signes de retard mental et ils ont montré qu'il y avait des changements caractéristiques de la structure des dendrites. Plus précisément, les résultats montraient que les dendrites des cerveaux d'enfants retardés présentaient beaucoup moins d'épines dendritiques que les sujets témoins et que les épines elles-mêmes étaient très fines et particulièrement allongées au niveau du « col » de l'épine (*Fig. A*). De façon intéressante, l'importance de ces changements au niveau des épines dendritiques était corrélée à l'ampleur du retard mental.

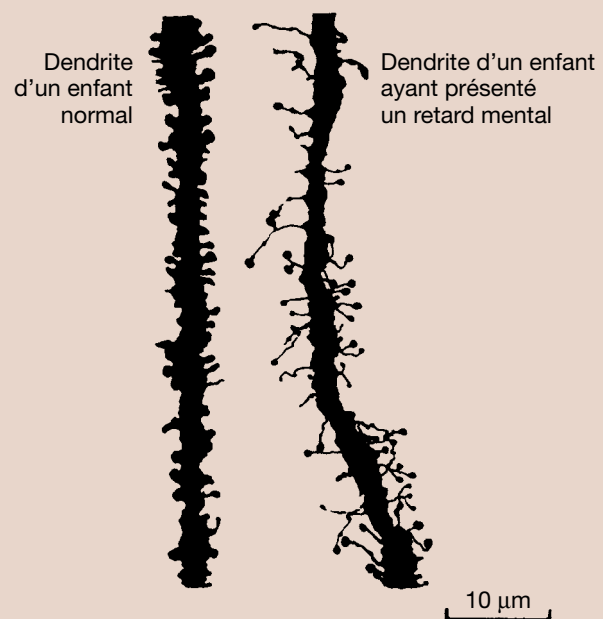


Figure A – Dendrite normale et anormale.
(Source : Purpura, 1974, Fig. 2A.)

Encadré 2.6

FOCUS (suite)

Les épines dendritiques reçoivent normalement les informations afférentes au neurone, par l'ensemble des synapses qui s'articulent à leur niveau. Purpura nota que les épines dendritiques des enfants retardés étaient assez similaires à celles des fœtus. Il suggéra que le retard mental reflétait l'impossibilité de la mise en place des connexions normales des réseaux neuronaux pendant le développement. Depuis ces travaux princeps, les trente années qui ont suivi ont permis d'établir que le développement synaptique normal, incluant la maturation des

épines dendritiques, dépend de façon critique de l'environnement durant la petite enfance. Un environnement « appauvri » durant cette période « critique » du développement peut alors résulter en de sévères altérations des circuits neuronaux. Cependant, il y a aussi de bonnes nouvelles : la plupart des déficits engendrés par ces déprivations au cours du développement peuvent être réversés, si la compensation intervient suffisamment tôt ! Dans le *chapitre 23*, nous montrerons combien l'expérience peut influencer le développement cérébral.

Classification des neurones

Il semble illusoire d'espérer comprendre un jour comment chacun des 85 milliards de neurones du système nerveux contribue, à titre individuel, aux fonctions cérébrales. Mais que se passerait-il si on pouvait démontrer qu'il est possible de classer tous les neurones du cerveau en un petit nombre de catégories et qu'au sein de ces catégories tous les neurones fonctionnent de la même façon ? La complexité du problème se réduirait alors à comprendre la contribution de chaque catégorie neuronale, plutôt que celle de chaque cellule. C'est à partir de cette idée que les neurobiologistes ont imaginé des solutions pour classer les neurones.

Classifications basées sur la structure des neurones

Les premières tentatives de classer les neurones en catégories ont débuté avec le développement de la coloration de Golgi. Ces classifications, basées sur la morphologie des dendrites, des axones ou encore sur la structure qu'ils innervent, sont, de fait, encore largement utilisées.

Classification selon le nombre de neurites. Les neurones peuvent d'abord être classés simplement selon le nombre de leurs neurites, c'est-à-dire le nombre de prolongements de type axonique et dendritique qui se forment depuis le soma (*Fig. 2.22*). Un neurone avec un seul neurite est qualifié d'**unipolaire** ; s'il possède deux neurites, la cellule est dite **bipolaire**. Si le neurone en comprend trois ou plus, la cellule est alors reconnue comme **multipolaire**, ce qui est le cas de la plupart des neurones.

Classification basée sur les dendrites. Les arborisations dendritiques varient grandement d'un type de neurone à l'autre. Ils portent parfois des noms plein d'élégance, comme « cellules en corbeille », « cellules en double bouquet » ou encore « cellule en chandelier » ; d'autres sont moins imagés, comme « cellules alpha », à titre d'illustration. Il est intéressant de constater qu'une région donnée du système nerveux ne présente souvent qu'une seule de ces catégories. Par exemple, dans le cortex cérébral deux grands groupes de cellules seulement sont reconnus : les **cellules pyramidales** et les **cellules dites étoilées**, parce qu'elles sont en forme d'étoiles (*Fig. 2.23*).

Une autre façon simple de classer les neurones est de considérer ou non la présence d'épines sur les dendrites. Lorsqu'ils possèdent des épines dendritiques, les neurones sont qualifiés d'**épineux** et ceux qui n'en ont pas sont appelés **sans épines** ou **non épineux**. Ces schémas de classification dendritique peuvent se superposer. Ainsi, dans le cortex cérébral, toutes les cellules pyramidales sont épineuses ; en revanche, les cellules étoilées peuvent être épineuses ou sans épines.

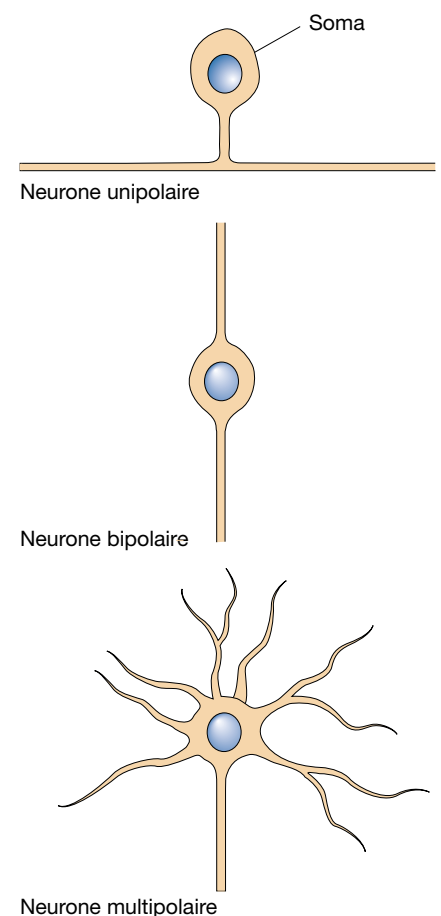


Figure 2.22 – Classification des neurones sur la base du nombre de leurs neurites.

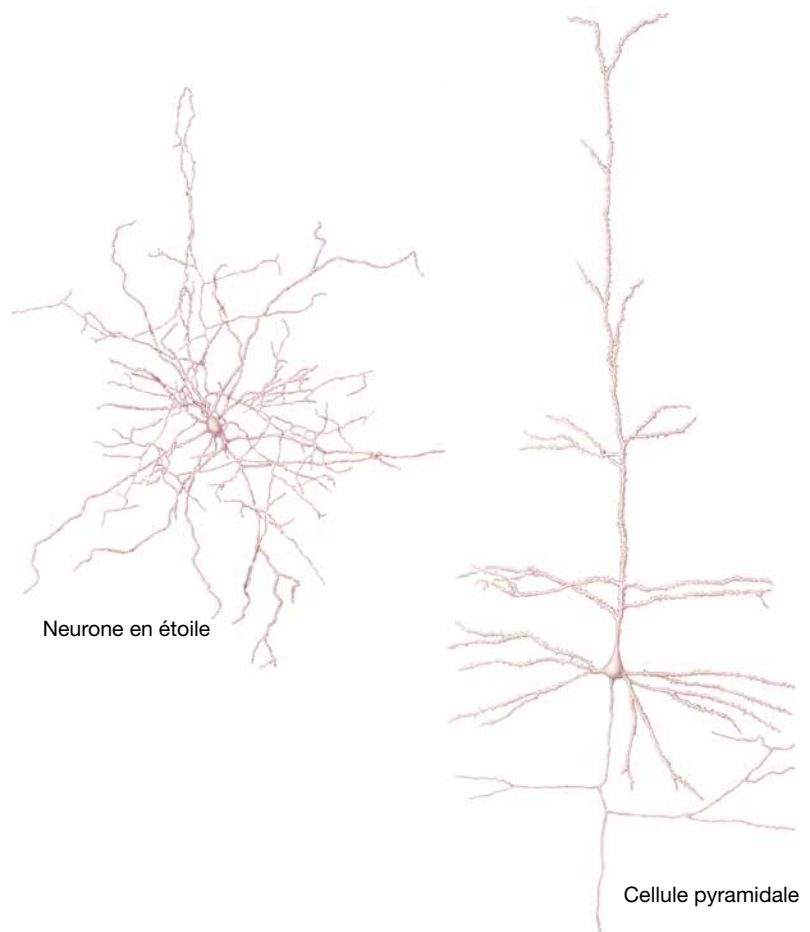


Figure 2.23 – Classification des neurones sur la base de l'organisation de leur arborisation dendritique.

Les cellules pyramidales et les cellules en étoile sont parfaitement identifiables sur la base de la forme de leur arborisation dendritique ; ces deux types de neurones sont représentés au niveau du cortex cérébral.

Classification basée sur les connexions neuronales. L'information est transmise au système nerveux par des neurones qui comportent des neurites présents dans les zones sensorielles du corps, telles que la peau ou la rétine de l'œil. Les cellules contribuant à cette fonction sensorielle sont reconnues comme **neurones sensoriels primaires**. D'autres neurones voient leur axone former des synapses directement avec les muscles. De ce fait, ils contribuent à la commande du mouvement : ce sont les **neurones moteurs**. La plupart des neurones du système nerveux sont cependant en relation avec d'autres neurones et ne sont pas directement impliqués dans une fonction aussi identifiable que la fonction sensorielle ou motrice. Selon ce schéma, ces cellules sont alors qualifiées d'**interneurones**.

Classification basée sur la longueur de l'axone. Certains neurones présentent des axones de grande longueur, qui s'étendent d'une partie du cerveau à une autre ; ce sont des neurones dits de projection ou cellules de *Golgi de type I*. D'autres ont des axones courts, qui ne dépassent pas le voisinage immédiat de la cellule ; il s'agit alors de neurones contribuant à des circuits locaux ou cellules de *Golgi de type II*, encore dénommés *interneurones*. Ainsi, dans le cortex cérébral, les cellules pyramidales ont en général des axones longs qui s'étendent à d'autres parties du cerveau, ce qui les classe dans la catégorie des cellules de Golgi de type I. En revanche, les cellules étoilées ont des axones courts, qui ne dépassent jamais le cortex cérébral et sont donc reconnues comme des cellules de Golgi de type II.

Classification basée sur l'expression génique

Nous savons maintenant que la plupart des différences entre les neurones peuvent être expliquées par des profils d'expression du génome différentiels. A titre d'illustration, de telles différences d'expression génique peuvent parfaitement rendre compte des formes si particulières des cellules pyramidales ou encore des neurones étoilés. Une fois que le profil génétique est établi, cette information peut alors être utilisée pour créer des souris transgéniques, permettant alors une analyse détaillée des neurones de ces différentes catégories. Par exemple, un gène étranger encodant une protéine fluorescente peut être introduit dans les cellules et placé sous le contrôle d'un promoteur lui-même spécifique d'une sous-catégorie de neurones. La protéine fluorescente verte dénommée **GFP (green fluorescent protein)**, encodée par un gène découvert chez une méduse, est ainsi utilisée très couramment en neurosciences. Lorsqu'elle est éclairée par une lumière de longueur d'onde appropriée, la GFP émet une luminescence de couleur verte, ce qui permet la visualisation des neurones dans lesquels elle est exprimée. Les méthodes du génie génétique sont maintenant d'un usage très courant pour appréhender et manipuler les fonctions des neurones dans leur diversité (*Encadré 2.7*).

Nous savons depuis longtemps maintenant que les neurones diffèrent notamment par le neurotransmetteur qu'ils utilisent pour communiquer avec d'autres neurones (ou d'autres cellules qu'ils innervent). Ces différences entre neurotransmetteurs résultent d'une expression différentielle de protéines impliquées dans leur biosynthèse, leur stockage ou encore leur utilisation. Comprendre ces différences d'expression génique permet alors d'aboutir à une classification des neurones en fonction du neurotransmetteur qu'ils utilisent. Ainsi, les neurones moteurs qui commandent la contraction des muscles striés squelettiques, libèrent tous le neurotransmetteur *acétylcholine* au niveau de leurs terminaisons synaptiques. Ces neurones moteurs sont classés comme *cholinergiques*, c'est-à-dire qu'ils expriment les gènes qui leur permettent d'utiliser ce neurotransmetteur particulier. Les ensembles de neurones utilisant le même neurotransmetteur forment des systèmes neuronaux identifiables comme tels, permettant une classification de populations neuronales homogènes sur le plan de leur contenu en neurotransmetteur (voir *chapitres 6 et 15*).

Cellules gliales

Dans ce chapitre, il a surtout été fait état des neurones. Cependant, même si ce choix est justifié par le niveau des connaissances acquises dans ce domaine, certains scientifiques considèrent les cellules gliales un peu comme les « oubliées » des neurosciences. Ces chercheurs pensent qu'il sera assez prochainement démontré que les cellules gliales participent beaucoup plus au traitement de l'information dans le cerveau qu'il n'est considéré habituellement. Actuellement, il paraît ainsi évident que les cellules gliales contribuent au fonctionnement cérébral, en étroite synergie avec la fonction neuronale. De fait, le rôle des cellules gliales est peut-être secondaire mais, sans elles, le cerveau ne pourrait pas fonctionner correctement.

Comprendre la structure du neurone et sa fonction par la fabuleuse « Cre »

Un type de cellule de l'organisme peut être distingué d'un autre type par le pattern des gènes qu'il exprime, matérialisé par les protéines qu'il produit. De façon similaire, différentes catégories de neurones du cerveau peuvent être identifiées sur la base des gènes qu'elles expriment en commun. Avec les méthodes modernes du génie génétique, savoir dès lors qu'un gène donné est uniquement exprimé par un seul type de neurone peut permettre de déterminer sa contribution particulière au fonctionnement cérébral.

Prenons à titre d'exemple les neurones qui produisent l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT). La ChAT est l'enzyme qui est à l'origine de la biosynthèse de l'acétylcholine, celle-ci n'étant produite que par les neurones que l'on qualifie pour cette raison de « cholinergiques » et qui utilisent l'acétylcholine pour transmettre l'information nerveuse au niveau des synapses. Ces seuls neurones ont dans leur patrimoine génétique les facteurs de transcription susceptibles d'agir sur le promoteur du gène. Dès lors, si on insère dans le génome

d'une souris un transgène préparé de telle manière qu'il est sous le contrôle du même promoteur, ce transgène sera également exprimé sélectivement dans les neurones cholinergiques. Si le transgène exprime l'enzyme *recombinase Cre* dérivée d'un virus bactérien, nous pouvons alors contraindre ces neurones cholinergiques à nous livrer leurs innombrables secrets. Voyons de quelle manière...

La *recombinase Cre* reconnaît de courtes séquences d'ADN désignées comme étant les *sites loxP*, qui peuvent quant à eux être insérés à chaque extrémité d'un autre gène. L'ADN ainsi encadré par les *sites loxP* est dit « floxé ». La *recombinase Cre* a alors pour fonction d'exciser littéralement le gène situé entre les deux sites *loxP*. En faisant se reproduire une « souris Cre » avec une « souris floxée », il est possible d'obtenir une souris comportant une délétion génique sur un seul type de neurones.

La question peut alors se poser de savoir comment réagissent les neurones cholinergiques à la délétion d'un gène qu'ils expriment normalement ? À titre

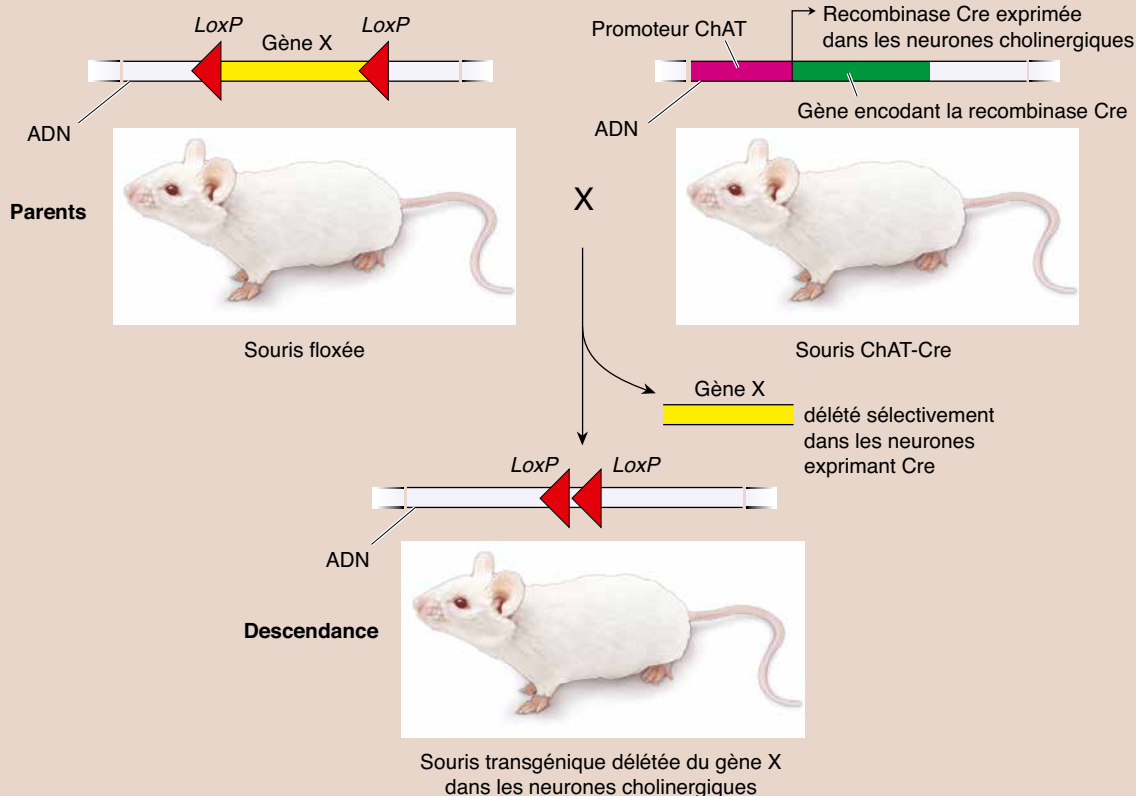


Figure A

Créer une souris présentant le *knockout* d'un gène sélectivement dans les neurones cholinergiques est réalisé en croisant une souris *floxée* avec le gène d'intérêt (gène X) flanqué par deux sites *loxP* avec une autre souris chez laquelle la *recombinase Cre* est sous contrôle du promoteur du gène de la ChAT. Chez les petits, le gène X est délété sélectivement dans les neurones qui expriment *Cre*, c'est-à-dire les neurones cholinergiques.

Encadré 2.7

FOCUS (suite)

d'illustration appelons ce gène X. Pour répondre à cette question nous allons croiser la souris qui comporte le gène X *floxé* avec la souris qui exprime *Cre* sous le contrôle du promoteur ChAT (la souris « *ChAT-Cre* »). Chez les petits, le gène *floxé* est éliminé seulement dans les neurones qui expriment *Cre*, c'est-à-dire seulement dans les neurones cholinergiques (Fig. A).

Il est également possible d'utiliser *Cre* pour permettre l'expression d'un nouveau transgène dans les neurones cholinergiques. Normalement, l'expression d'un transgène nécessite qu'il soit inclus dans la séquence d'un promoteur, en amont de la région encodant pour la protéine ciblée. La transcription du transgène n'intervient pas si une séquence « *stop* » est insérée entre le promoteur et la séquence encodant pour la protéine. Considérons maintenant ce qui est susceptible d'arriver lorsque nous générons une souris transgénique comportant cette séquence « *stop* » flanquée de deux sites *loxP*. En croisant cette souris avec la souris « *ChAT-Cre* », on

obtient une descendance exprimant le transgène seulement dans les neurones cholinergiques, puisque la séquence « *stop* » a été supprimée seulement dans ces neurones (Fig. B).

Si nous préparons un transgène comportant une protéine fluorescente, nous pouvons utiliser la fluorescence pour étudier les connexions de ces neurones cholinergiques. En supposant par exemple que le transgène fluorescent n'est actif que lorsque le neurone lui-même est en activité, alors il est possible de monitorer l'activité des neurones cholinergiques en mesurant des flashes de lumière émis par les neurones. Il est également possible d'envisager d'utiliser des transgènes qui tuent les neurones cholinergiques ou encore qui les rendent inactifs. Il est dans ce cas possible d'aborder la fonction de ces neurones ainsi mis hors circuit. Dès lors, il n'y a guère que les limites de l'imagination des chercheurs qui puissent limiter ce qu'il est possible de faire avec ce type de technologie !

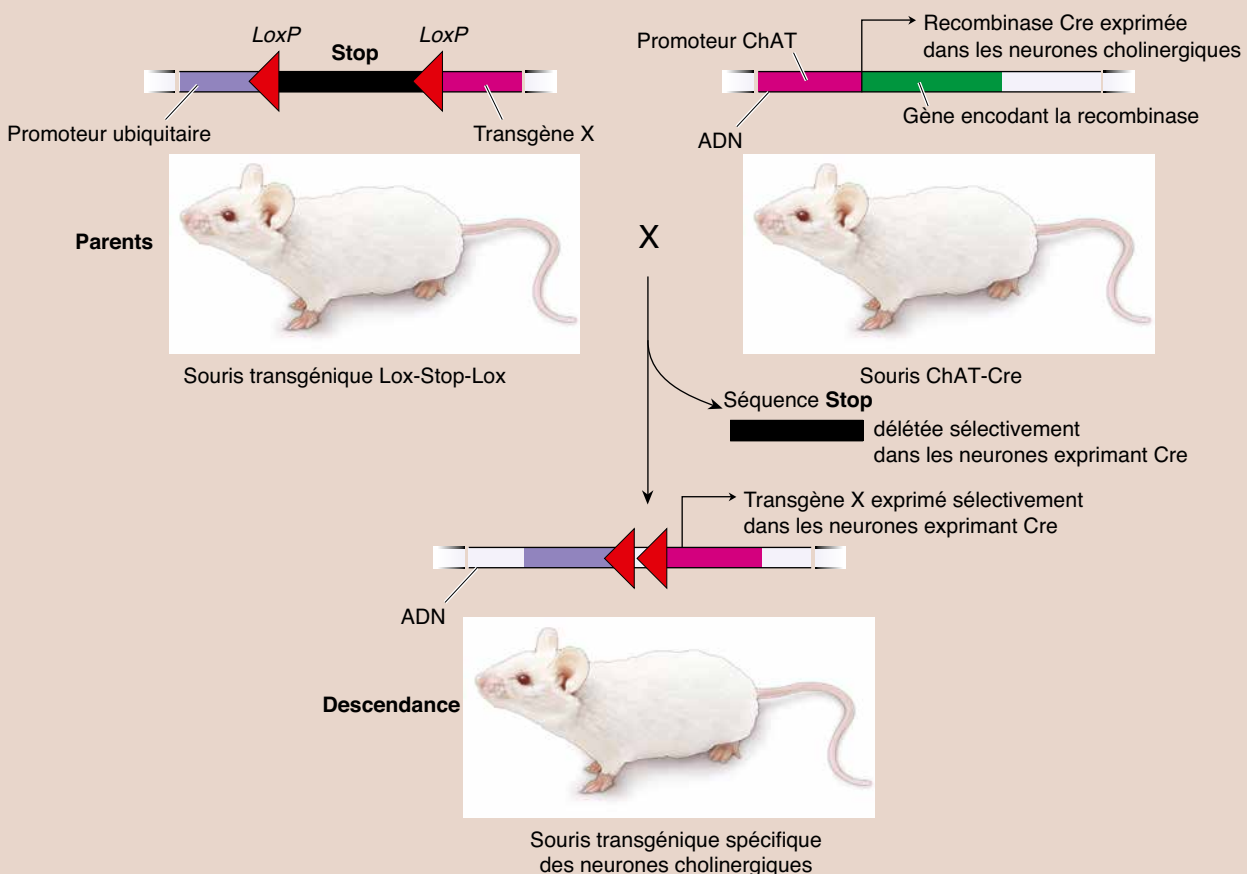


Figure B

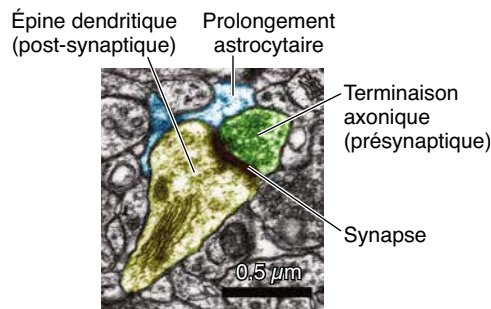
Le transgène d'intérêt (transgène X) peut lui aussi être exprimé sélectivement dans les neurones cholinergiques. La première étape est de créer une souris chez laquelle l'expression du transgène est bloquée par l'insertion d'une séquence *stop* floxée, située entre un promoteur ubiquitaire et la région codante du gène. Dans une seconde étape, le croisement de cette souris avec la souris *ChAT-Cre* produit une descendance chez laquelle la séquence *stop* a été supprimée sélectivement dans les neurones cholinergiques, ce qui permet l'expression du transgène seulement dans ces neurones.



Figure 2.24 – Représentation d'un astrocyte. Les astrocytes sont représentés en grand nombre dans le système nerveux où ils occupent l'espace entre les neurones et les vaisseaux sanguins.

Figure 2.25 – Astrocytes enveloppant des synapses.

Cette photographie obtenue au microscope électronique montre un profil de synapse où l'on distingue une terminaison axonique et une épine dendritique (colorée en vert). Un astrocyte entoure littéralement cette synapse et restreint ainsi l'espace extracellulaire. (Source : courtoisie des Drs Cagla Eroglu et Chris Risher, *Duke University*.)



Cellules gliales et myélinisation

Contrairement au rôle des astrocytes, qui est encore en grande partie inconnu comme cela vient d'être mentionné, le rôle des **oligodendrocytes** et des **cellules de Schwann** est beaucoup plus clair. Ces cellules gliales particulières forment les couches de membrane qui isolent la plupart des axones. L'anatomiste Alan Peters, de l'Université de Boston, un pionnier de l'étude ultrastructurale du système nerveux, a montré que cette enveloppe, la **myéline**, s'enroule autour des axones du cerveau (**Fig. 2.26**). L'axone est ainsi localisé dans la spirale comme une épée dans son fourreau, d'où le terme de *gaine de myéline* pour décrire tout l'enroulement. Par endroit, la gaine est discontinue sur une petite longueur où la membrane de l'axone se trouve exposée. Cette région particulière s'appelle un **neud de Ranvier** (**Fig. 2.27**).

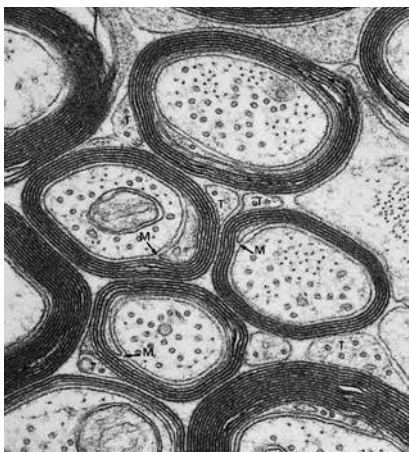


Figure 2.26 – Section transversale d'axones myélinisés de nerf optique observés au microscope électronique. (Source : Dr Alan Peters.)

La myéline contribue à accélérer la propagation des impulsions nerveuses le long de l'axone, comme cela sera décrit en détail dans le *chapitre 4*. Les différences entre les oligodendrocytes et les cellules de Schwann proviennent essentiellement de leur localisation et d'autres caractéristiques plus mineures. Par exemple, les oligodendrocytes ne se trouvent localisés que dans le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière, tandis que les cellules de Schwann ne sont présentes que dans le système nerveux périphérique, représentant tout le système nerveux présent en dehors du cerveau et de la moelle. Une autre différence fondamentale porte sur le fait qu'un oligodendrocyte contribue à la formation de myéline pour plusieurs axones, alors que chaque cellule de Schwann ne myélinise qu'un seul axone.

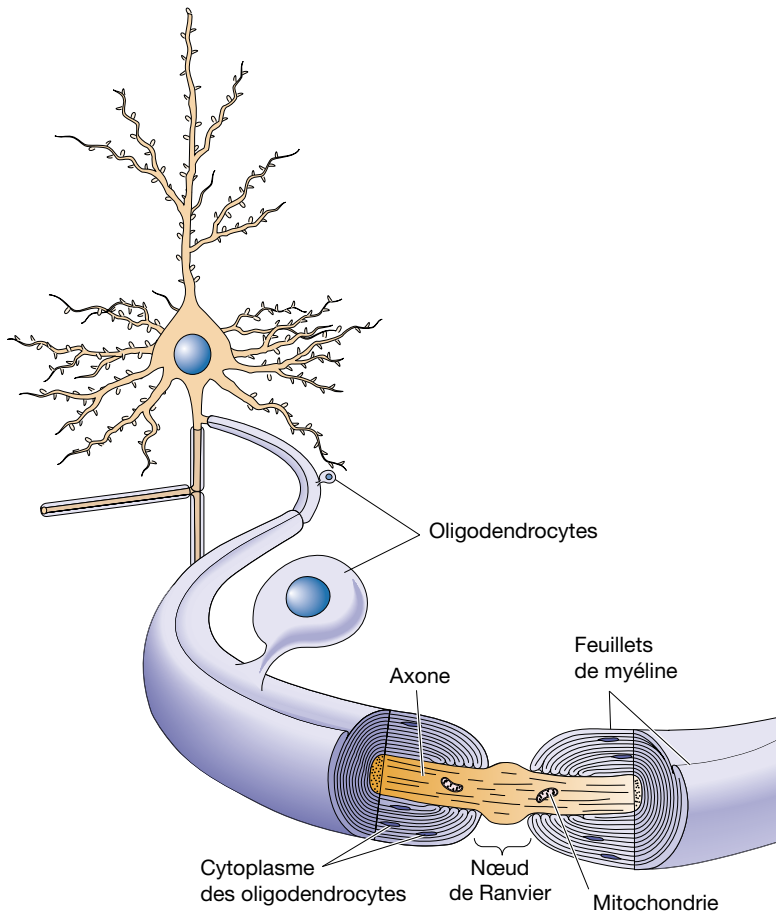


Figure 2.27 – Représentation d'un oligodendrocyte.

Comme les cellules de Schwann au niveau des nerfs périphériques, les oligodendrocytes sont à l'origine de la gaine de myéline formée autour d'un très grand nombre d'axones du système nerveux central et de la moelle épinière. La gaine de myéline est interrompue à intervalles réguliers par les nœuds de Ranvier.

Autres types de cellules, non neuronales

Même si tous les neurones, tous les astrocytes et tous les oligodendrocytes étaient supprimés, il resterait encore d'autres types de cellules dans le cerveau. Deux types au moins doivent être mentionnés : tout d'abord, des cellules particulières, les **cellules épendymaires**, tapissent les ventricules cérébraux et pourraient jouer un rôle considérable dans le contrôle du sens de la migration de certaines cellules pendant le développement cérébral. Ensuite, un deuxième type cellulaire particulier est représenté par les **cellules microgliales** ou **microglie**, qui pourraient quant à elles jouer le rôle de phagocytes pour éliminer les débris laissés par les neurones et les cellules gliales en voie de dégénérescence. La microglie est apparue récemment comme un élément essentiel de l'organisation cérébrale, notamment en ce sens que les cellules microgliales paraissent impliquées dans le remodelage des connexions synaptiques en les engloutissant, littéralement. De façon intéressante, comme cela est décrit dans l'*Encadré 2.3*, les cellules microgliales ont aussi la capacité de migrer dans le cerveau à partir du compartiment sanguin et un dysfonctionnement de cette migration microgliale peut alors interférer avec les fonctions cérébrales et le comportement. Enfin, en imaginant effectivement que toutes ces cellules soient éliminées, il resterait encore la vasculature cérébrale — artères, veines, et capillaires sanguins —, dont la structure implique d'autres cellules spécialisées.

Conclusion

L'étude des caractéristiques structurales du neurone laisse percevoir sa fonction et celles de ses différentes parties, car structure et fonction sont étroitement corrélées. Par exemple, l'absence de ribosomes dans l'axone laisse supposer, avec raison, que les protéines présentes dans la terminaison axonique sont produites dans le soma et transportées dans la terminaison nerveuse *via* le transport axoplasmique. Le grand nombre de mitochondries dans la partie terminale de l'axone illustre par ailleurs une grande demande d'énergie nécessaire au fonctionnement synaptique. La structure élaborée de l'arborisation dendritique paraît, quant à elle, particulièrement adaptée à la réception des informations par le neurone : c'est en effet l'endroit où la plupart des synapses s'établissent.

Depuis l'époque de Nissl, il est établi que le RE rugueux représente un élément important des neurones. Mais quelle en est la signification ? Le RE rugueux est le site de la biosynthèse des protéines, notamment de celles associées à la membrane. Ces différentes protéines de la membrane neuronale ont alors été reconnues comme conférant seules au neurone sa faculté exceptionnelle de recevoir, de transmettre et de stocker l'information nerveuse.

QUESTIONS DE RÉVISION

1. Énoncez la doctrine du neurone en une seule phrase. Qui en est l'auteur ?
2. Quelles parties du neurone la coloration de Golgi révèle-t-elle, que la coloration de Nissl ne montre pas ?
3. Donner trois caractéristiques physiques qui distinguent les axones des dendrites.
4. Parmi les éléments suivants, citer ceux qui ne se trouvent que dans les neurones, et ceux qui ne s'y trouvent pas : noyau, mitochondrie, RE rugueux, vésicule synaptique, appareil de Golgi ?
5. Quelles sont les différentes étapes du processus par lequel l'information contenue dans l'ADN du noyau dirige la synthèse d'une molécule protéique associée à la membrane ?
6. La colchicine est un agent qui détruit les microtubules (par dépolymérisation). Quel effet peut avoir cette drogue sur le transport antérograde ? Que se passe-t-il dans ce cas au niveau de la partie terminale de l'axone ?
7. Classer les cellules pyramidales du cortex cérébral d'après (1) le nombre de neurites, (2) la présence ou l'absence d'épines dendritiques, (3) leurs connexions, (4) la longueur de l'axone.
8. L'identification d'un gène uniquement exprimé par une catégorie de neurones particuliers peut être utilisée pour comprendre le fonctionnement de ces neurones. Donnez un exemple de la façon dont vous pouvez utiliser l'information génétique pour étudier spécifiquement une catégorie de neurones.
9. Que représente la myéline ? Quel est son rôle ? Par quelles cellules est-elle produite dans le système nerveux central ?

POUR EN SAVOIR PLUS

De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CCJ. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Neuroscience* 2008 ; 31 : 151-73.

Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 2010 ; 468 : 223-31.

Jones EG. Colgi, Cajal and the Neuron Doctrine. *Journal of the History Neuroscience* 1999 ; 8 : 170-8.

Lent R, Azevedo FA, Andrade-Moraes CH, Pinto AV. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience* 2012 ; 35 : 1-9.

Nelson SB, Hempel C, Sugino K. Probing the transcriptome of neuronal cell types. *Current Opinion in Neurobiology* 2006 ; 16 : 571-6.

Peters A, Palay SL, Webster H. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York : Oxford University Press, 1991.

Sadava D, Hills DM, Heller HC, Berenbaum MR. *Life: The Science of Biology*, 9th ed. Sunderland, MA : Sinauer, 2011.

Shepherd GM, Erulkar SD. Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences* 1997 ; 20 : 385-92.

Wilt BA, Burns LD, Wei Ho ET, Ghosh KK, Mukamel EA, Schnitzer MJ. Advances in light microscopy for neuroscience. *Annual Review of Neuroscience* 2009 ; 32 : 435-506.

CHAPITRE 3

Membrane du neurone au repos

RÔLE DES COMPOSANTS CELLULAIRES

Cytosol et milieu extracellulaire.....	59
Phospholipides membranaires	60
Protéines	61

MOUVEMENT DES IONS

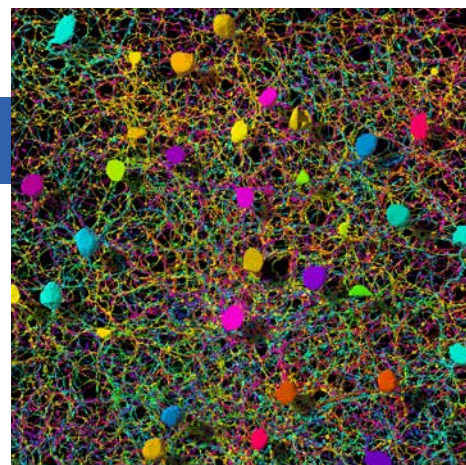
Diffusion	64
Encadré 3.1 <i>Bases théoriques</i> Révision des moles et de la molarité	
Propriétés électriques de la membrane.....	65

BASES IONIQUES DU POTENTIEL DE REPOS

Potentiels d'équilibre	67
Encadré 3.2 <i>Bases théoriques</i> L'équation de Nernst	
Distribution des ions de part et d'autre de la membrane.....	70
Perméabilité ionique relative de la membrane au repos	71
Encadré 3.3 <i>Bases théoriques</i> L'équation de Goldman	
Encadré 3.4 <i>Les voies de la découverte</i> De l'importance des canaux ioniques dans ma vie, par Chris Miller	
Rôle fondamental de la régulation de la concentration de potassium extracellulaire	75
Encadré 3.5 <i>Focus</i> Mort par injection létale	

CONCLUSION

INTRODUCTION

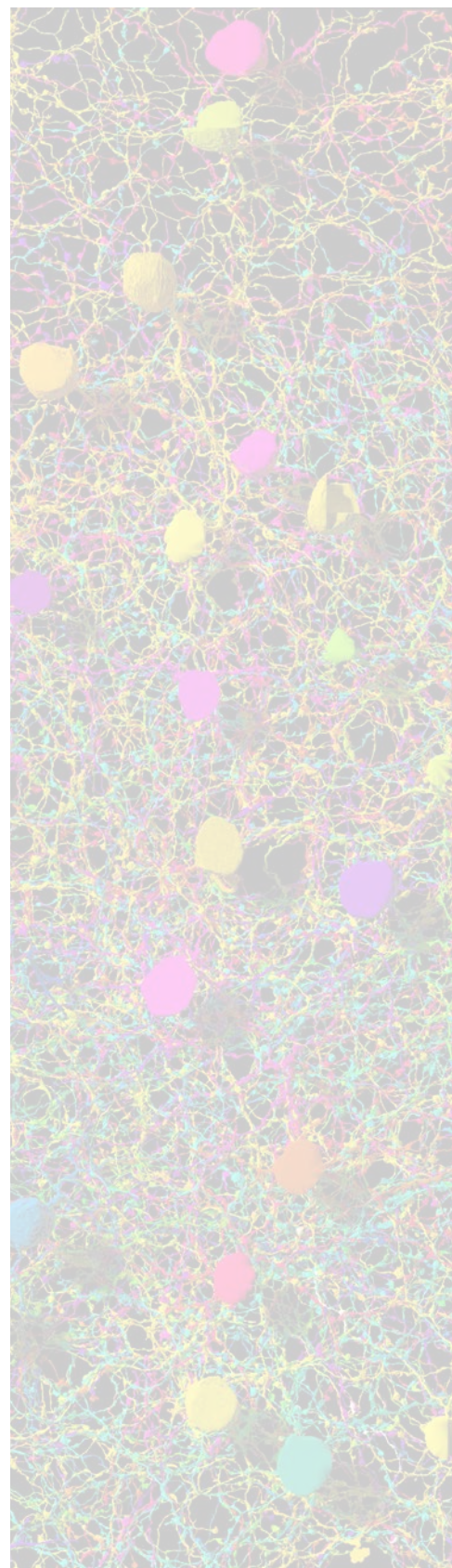


Pour aborder de façon relativement simple la question de la propagation et de la transmission des informations nerveuses dans le système nerveux central, prenons un exemple simple : posons-nous la question de savoir à quel problème le système nerveux est confronté lorsque l'on marche inopinément sur une punaise (*Fig. 3.1*). La réaction est automatique : un cri de douleur au moment où l'on se pique le pied et un retrait rapide pour éliminer la cause de la douleur. Pour que cette réponse simple se produise, le percement de la peau doit se traduire en signaux neuronaux, qui se propagent rapidement et sûrement le long des nerfs sensoriels de la jambe. Au niveau de la moelle épinière, ces signaux sont transmis aux interneurones. Certains de ces neurones sont connectés avec les parties du cerveau qui interprètent les signaux comme étant de nature douloureuse ; d'autres sont en rapport avec les neurones moteurs qui contrôlent les muscles de la jambe, permettant de retirer le pied très rapidement. Ainsi, un réflexe aussi simple que celui-là a recours au système nerveux pour *recueillir*, *distribuer* et *intégrer* l'information. Un des buts de la neurophysiologie est de comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents de ces fonctions.

Pour transmettre l'information à distance, le neurone utilise des signaux électriques qui se propagent le long de l'axone. En ce sens, les axones ressemblent à des fils téléphoniques. Cependant l'analogie s'arrête là car le type de signaux utilisé par le neurone est soumis à l'environnement particulier du système nerveux. Dans le fil de cuivre du téléphone, l'information est transportée sur de longues distances, à grande vitesse (environ la moitié de la vitesse de la lumière) car le fil téléphonique est un merveilleux conducteur d'électrons, bien isolé et suspendu dans l'air (l'air étant mauvais conducteur d'électricité). Les électrons se déplacent donc à l'intérieur du fil au lieu de disparaître en rayonnements. En revanche, la charge électrique du cytosol de l'axone est transportée par des atomes chargés électriquement, les ions, au lieu d'électrons libres. Le cytosol est donc beaucoup moins conducteur que le fil de cuivre. De plus, l'axone n'est pas particulièrement bien isolé, et il baigne dans un milieu extracellulaire salé, conducteur d'électricité. Ainsi, si l'activité électrique se propageait passivement le long de l'axone, elle ne tarderait pas à disparaître.

Par chance, la membrane neuronale présente des propriétés lui permettant de transmettre un type particulier de signaux — l'impulsion nerveuse ou **potentiel d'action** — qui surmontent ces contraintes biologiques. Comme nous le verrons plus loin, le terme « potentiel » se réfère à une distribution différentielle de charges électriques de part et d'autre de la membrane. À l'opposé des signaux électriques qui se déplacent d'une façon passive, les potentiels d'action ne s'altèrent pas avec la distance : ce sont des signaux d'amplitude et de durée fixes. L'information est codée par la fréquence des potentiels d'action de chaque neurone, ainsi que par la population particulière et le nombre de neurones qui émettent des potentiels d'action dans un nerf donné. Ce code est semblable au Morse utilisé en télégraphie ; le message est présent dans le *pattern* des potentiels d'action. Les cellules susceptibles de générer des potentiels d'action, tant nerveuses que musculaires, ont une **membrane excitable**. Dès lors, le terme « action » traduit bien des changements intervenant au niveau de la membrane du neurone.

Lorsqu'une cellule possédant une membrane excitable ne génère pas d'impulsions, elle est dite « au repos ». Dans le neurone au repos, le cytosol de la



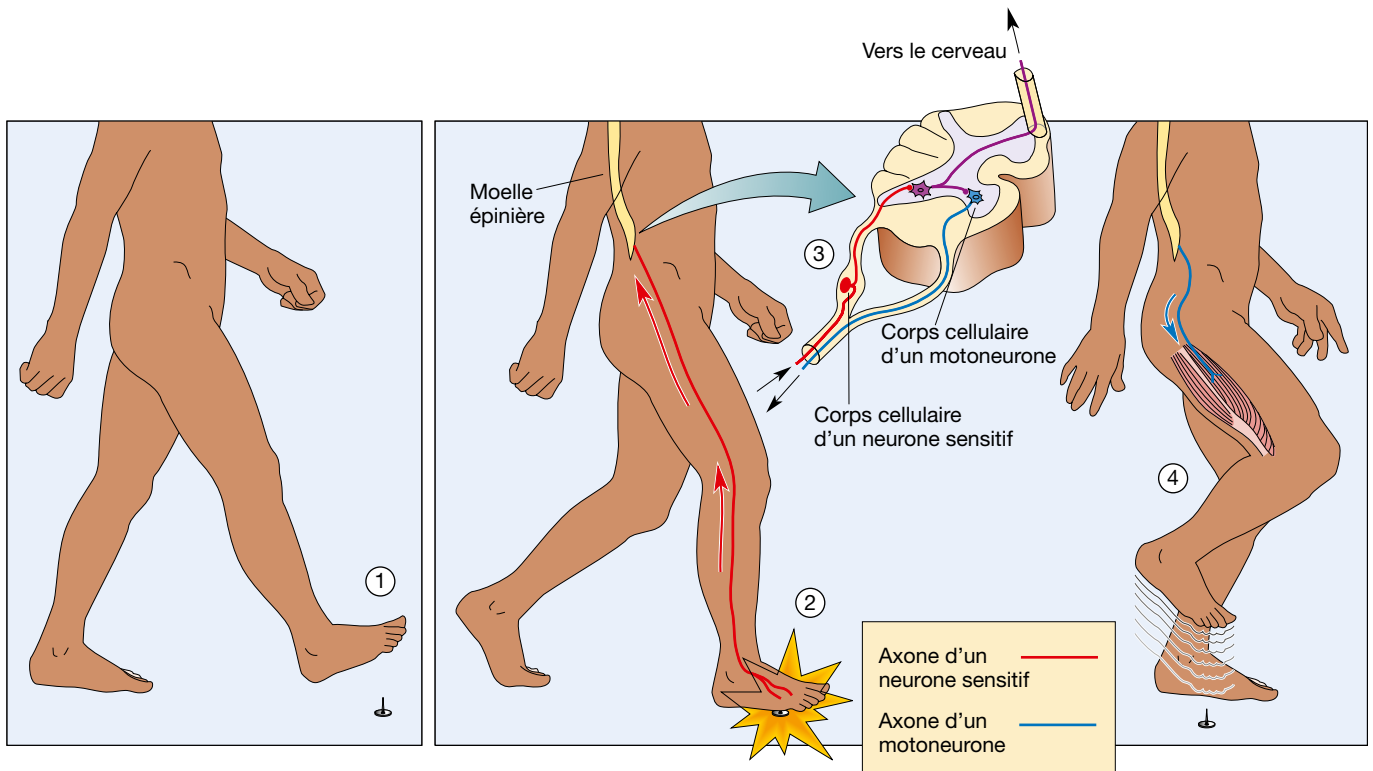


Figure 3.1 – Évocation d'un réflexe simple.

① Imaginez une personne marchant inopinément sur une punaise. ② Le percement de la peau est immédiatement transformé en signaux nerveux qui empruntent les nerfs sensitifs (direction de la transmission des signaux selon les flèches). ③ Dans la moelle épinière, l'information est distribuée aux interneurons. Certains d'entre eux envoient leur axone au cerveau où la sensation douloureuse est enregistrée. D'autres interneurons contactent des motoneurons qui envoient directement des signaux aux muscles de la jambe. ④ La commande motrice permet la contraction musculaire et donc de retirer très rapidement le pied de la punaise.

face interne de la membrane présente une charge électrique négative, comparée à celle de la face externe. La différence de charge électrique de part et d'autre de la membrane correspond au **potentiel de la membrane au repos** (ou potentiel de repos). Le potentiel d'action correspond simplement à un bref renversement de la situation, de sorte que, pour un instant — environ un millième de seconde — la face interne de la membrane devient soudainement et donc transitoirement positive par rapport à la face externe. Ainsi, pour comprendre comment les neurones communiquent entre eux, il faut savoir comment la membrane neuronale au repos répartit la charge électrique et comment cette charge électrique peut être rapidement redistribuée au travers de la membrane au cours du potentiel d'action. Enfin, il est nécessaire aussi de savoir comment l'impulsion se propage véritablement le long de l'axone.

Ce chapitre commence l'exploration du signal nerveux par une question : quelle est l'origine du potentiel de la membrane au repos ? Cette question est d'importance car le potentiel de repos est bien à la base de toute la connaissance de la physiologie nerveuse ; et connaître la neurophysiologie est absolument nécessaire pour comprendre les capacités cérébrales mais aussi les limites du fonctionnement du cerveau.

Rôle des composants cellulaires

Trois acteurs principaux interviennent pour contrôler le potentiel de la membrane au repos : les milieux salés de part et d'autre de la membrane, la membrane elle-même et les protéines incorporées dans la membrane et qui la traversent. Chacun d'eux présente des propriétés particulières, qui sont à l'origine du potentiel de repos.

Cytosol et milieu extracellulaire

L'eau est le composant principal à la fois du milieu intérieur du neurone ou cytosol et du milieu extracellulaire. Les ions sont en solution dans cette eau et sont responsables du potentiel de repos et du potentiel d'action.

Eau. Pour ce qui concerne l'excitabilité membranaire, la propriété la plus intéressante de la molécule d'eau (H_2O) est la distribution inégale de sa charge électrique (**Fig. 3.2a**). Les deux atomes d'hydrogène et l'atome d'oxygène sont liés par covalence, c'est-à-dire qu'ils se partagent des électrons. Cependant, comme l'atome d'oxygène possède une plus grande affinité pour les électrons que l'atome d'hydrogène, il en résulte que les électrons partagés restent plus longtemps associés à l'atome d'oxygène qu'aux deux atomes d'hydrogène. En conséquence, l'atome d'oxygène adopte une charge négative (car il y a des électrons en surplus) et les atomes d'hydrogène, une charge positive. On dit que H_2O est une molécule polaire. Cette polarité électrique fait de l'eau un solvant efficace des autres molécules polaires ou possédant une charge électrique ; en d'autres termes, les autres molécules polaires ont tendance à se dissoudre dans l'eau.

Ions. Les atomes et les molécules qui présentent une charge électrique nette sont dénommés **ions**. Le sel de table est formé d'un cristal d'ions de sodium (Na^+) et de chlore (Cl^-) assemblés par l'attraction des charges des atomes. Cette attraction représente la *force ionique*. Le sel se dissout rapidement dans l'eau, car les parties chargées de la molécule d'eau présentent une attraction plus forte pour les ions qu'ils n'en présentent entre eux (**Fig. 3.2b**). Au moment où un ion passe de la forme solide à la forme dissoute, il est entouré d'une sphère de molécules d'eau. Chaque ion chargé positivement (le Na^+ , dans ce cas) va être recouvert de molécules d'eau orientées de façon à ce que l'atome d'oxygène des molécules d'eau (le pôle négatif) se trouve face à l'ion. De même, chaque ion chargé négativement (l'ion Cl^-) sera entouré par les atomes d'hydrogène des molécules d'eau. Ces cortèges de molécules d'eau qui se forment autour de chaque ion s'appellent les *sphères d'hydratation* ; elles isolent efficacement les ions les uns des autres.

La charge électrique d'un atome dépend de la différence entre le nombre de protons et d'électrons. Quand cette différence est de 1, l'ion est dit *monovalent* ; quand la différence est de 2, l'ion est *divalent*, et ainsi de suite. Les ions avec une charge positive sont dénommés **cations** ; ceux qui ont une charge négative, **anions**. Dans les systèmes biologiques, y compris le neurone, les ions sont les porteurs de charge électrique les plus importants. Pour la cellule, quatre d'entre eux jouent un rôle déterminant : les cations monovalents Na^+ (sodium) et K^+ (potassium), le cation divalent Ca^{2+} (calcium) et l'anion monovalent Cl^- (chlore).

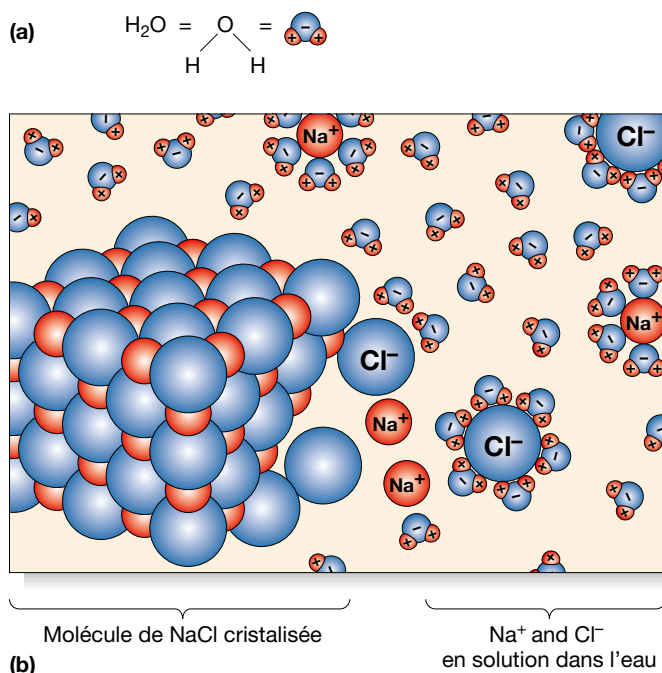


Figure 3.2 – L'eau est un solvant polaire.

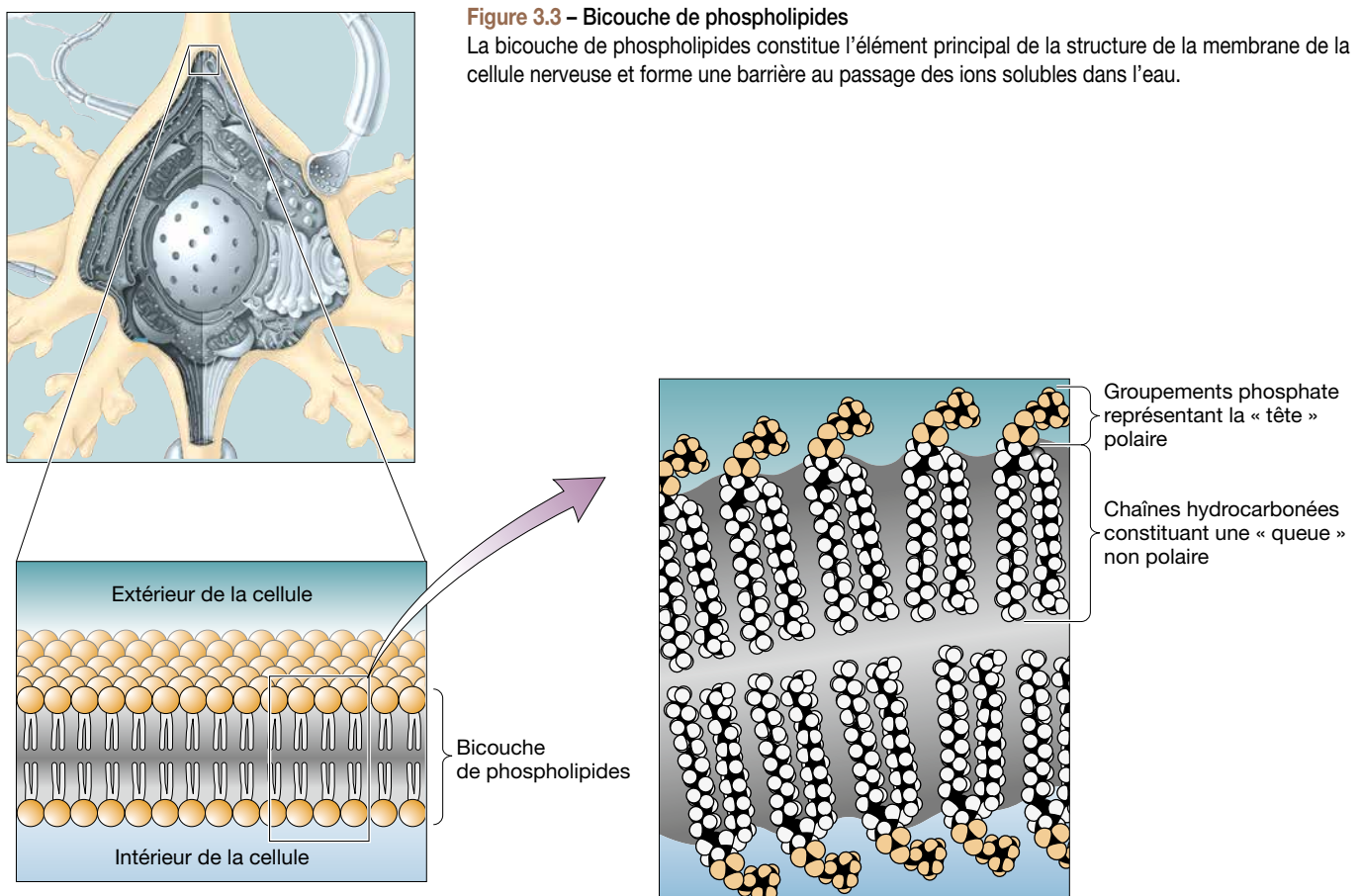
(a) Représentations de la structure atomique de la molécule d'eau. L'atome d'oxygène présente une charge électrique nette négative et l'hydrogène, positive. Cette structure rend la molécule polaire. (b) Une molécule de chlorure de sodium ($NaCl$) se solubilise dans l'eau car les molécules d'eau polaires présentent une attraction plus forte pour les ions sodium et les ions chlorure que ces deux ions entre eux.

Phospholipides membranaires

Comme mentionné ci-dessus, les substances présentant des charges électriques vont se dissoudre dans l'eau à cause de la polarité de la molécule d'eau. Ces substances comprenant des ions et des molécules polaires ont une « affinité pour l'eau » ; elles sont qualifiées d'*hydrophiles*. Cependant, les composés dont les atomes sont associés par des liens de *covalence non polaires* ne sont pas susceptibles d'interactions avec l'eau. Un lien de covalence non polaire s'établit lorsque les électrons sont répartis uniformément dans la molécule, de sorte qu'aucune partie ne prend une charge électrique nette. Ces composés ne sont pas solubles dans l'eau ; ils n'ont pas d'affinité pour l'eau et sont ainsi qualifiés d'*hydrophobes*. Pour prendre un exemple simple, l'huile d'olive est une substance hydrophobe. L'huile et l'eau ne se mélangent pas. Plus généralement, les *lipides* représentent un type de molécules insoluble dans l'eau, jouant un rôle important dans la structure des membranes biologiques. Les lipides de la membrane du neurone contribuent au potentiel de repos et au potentiel d'action en formant une barrière, qui s'oppose au passage des ions solubles dans l'eau et, en fait, de l'eau elle-même.

Les principaux constituants des membranes cellulaires sont les *phospholipides*. Comme les autres lipides, les phospholipides se composent de longues chaînes non polaires d'atomes de carbone liés à des atomes d'hydrogène. De plus, les phospholipides comportent à une extrémité de la molécule un groupement phosphate polaire (un atome de phosphore lié à trois atomes d'oxygène). Les phospholipides présentent ainsi une « tête » polaire hydrophile et une « queue » non polaire hydrophobe.

La membrane neuronale est constituée d'une double couche de molécules de phospholipides. La coupe transversale de la membrane illustrée par la *figure 3.3*, montre que les têtes hydrophiles font face à l'environnement aqueux interne et externe, tandis que les longues chaînes hydrophobes se font face. Cette organisation stable est dite en **bicouche de phospholipides** ; elle isole effectivement le cytosol du neurone du milieu extracellulaire.



Protéines

Le type des molécules protéiques et leur distribution cellulaire différencient les neurones des autres types de cellules. Les *enzymes*, qui catalysent les réactions chimiques dans le neurone, le *cytosquelette*, qui donne au neurone sa forme particulière, les *récepteurs*, sensibles aux neurotransmetteurs : tous ces constituants cellulaires se composent de molécules protéiques. Le potentiel de repos et le potentiel d'action dépendent aussi de protéines particulières qui sont incorporées dans la membrane et traversent la bicouche de phospholipides. Ces protéines représentent des voies de passage sélectif que les ions utilisent pour traverser la membrane.

Structure des protéines. Pour accomplir leurs nombreuses fonctions dans le neurone, les protéines présentent une grande variété de forme, de taille et de caractéristiques chimiques. Avant d'aborder leur diversité, il paraît nécessaire de revenir brièvement sur la structure de ces protéines.

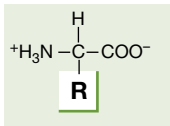
Comme on l'a vu dans le *chapitre 2*, les protéines sont des combinaisons de 20 acides aminés différents. La *figure 3.4a* illustre la structure de base d'un acide aminé. Tous les acides aminés ont un atome central de carbone (le carbone α), lié par covalence avec quatre groupes de molécules : un atome d'hydrogène, un groupement aminé (NH_3^+), un groupement carboxyl (COO^-) et un groupement variable appelé le *groupement R* (R pour résidu). Les différences entre acides aminés proviennent de la taille et de la nature de ces groupements R (*Fig. 3.4b*). Les propriétés du groupement R déterminent les réactions chimiques auxquelles chaque acide aminé peut participer.

La synthèse des protéines se fait dans les ribosomes, au niveau du corps cellulaire. Dans ce processus, les acides aminés sont assemblés en une chaîne formée par des **liaisons peptidiques**, qui associent le groupement aminé d'un acide aminé au groupement carboxyl du suivant (*Fig. 3.5a*). Les protéines se composant d'une seule chaîne d'acides aminés sont également dénommées **polypeptides** (*Fig. 3.5b*).

La *figure 3.6* illustre les quatre niveaux de structure d'une protéine. La *structure primaire* est comme une chaîne, dans laquelle les groupements R d'acides aminés sont liés par des liaisons peptidiques. Cependant, tandis que la molécule protéique est synthétisée, la chaîne polypeptidique peut s'enrouler en une spirale appelée *hélice alpha*. L'hélice alpha est un exemple de *structure secondaire* d'une molécule protéique. Au sein des groupements R, les interactions peuvent provoquer des modifications encore plus poussées de la morphologie tridimensionnelle de la molécule. Ainsi, les protéines peuvent se courber, se plier et prendre une forme globulaire. Cette forme particulière, propre à chaque protéine, est qualifiée de *structure tertiaire*. Enfin, différentes chaînes de polypeptides peuvent s'associer pour former une molécule plus importante : cette protéine présente alors une *structure quaternaire*. Dans ce cas, chacun des polypeptides entrant dans la composition d'une protéine comportant une structure quaternaire est qualifié de *sous-unité*.

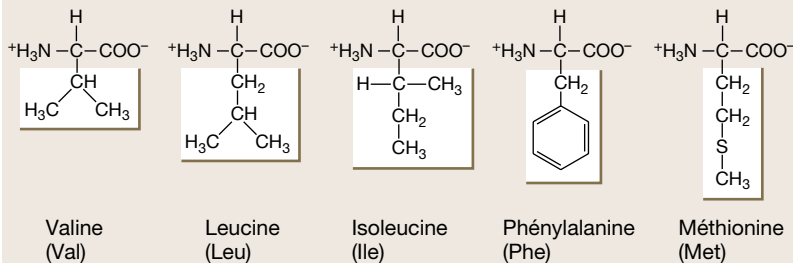
Protéines canaux. La surface exposée d'une protéine peut être chimiquement hétérogène. Les parties présentant des groupements R non polaires exposés sont de caractère hydrophobe et auront tendance à s'associer rapidement avec les lipides. Les régions comportant des groupements R polaires exposés sont de caractère hydrophile et auront tendance à éviter l'environnement de lipides. En conséquence, il est facile d'imaginer des types de protéines en forme de bâtonnet, avec des groupements polaires à chaque extrémité et des groupements hydrophobes seulement au centre de la molécule. Lorsqu'il est incorporé dans une bicouche de phospholipides, ce type de protéines voit donc sa partie hydrophobe tournée vers l'intérieur de la membrane et ses deux pôles hydrophiles exposés à l'environnement aqueux, de part et d'autre de la membrane.

Les canaux ioniques se forment à partir de molécules protéiques de ce type, qui traversent la membrane. De façon caractéristique, un canal fonctionnel à travers la membrane correspond à un assemblage de 4 à 6 molécules protéiques semblables, qui forment un pore (*Fig. 3.7*). La composition des sous-unités varie d'un type de canal à l'autre et détermine aussi leurs propriétés spécifiques. La **sélectivité**

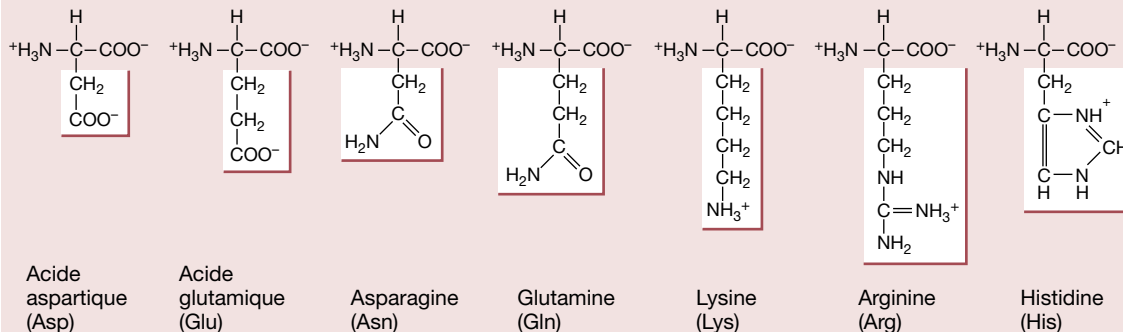


(a)

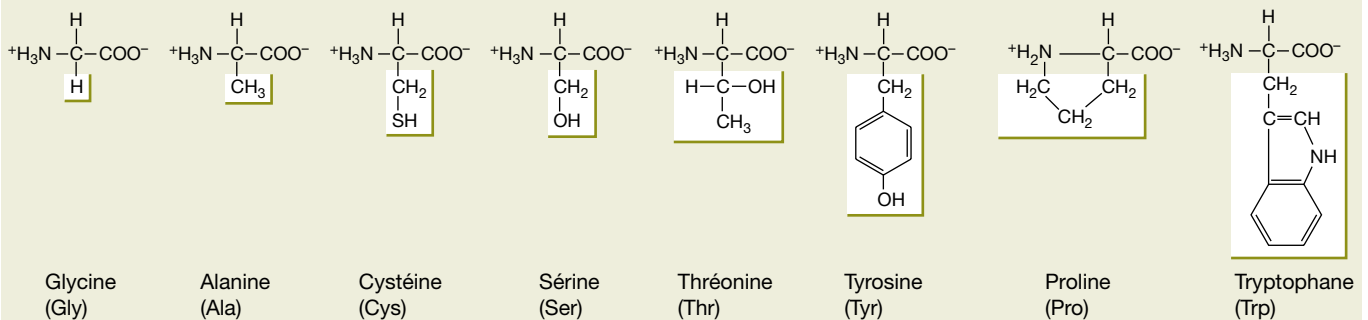
Acides aminés présentant des groupements R hydrophobes



Acides aminés présentant des groupements R hydrophiles



Autres acides aminés



(b)

Figure 3.4 – Acides aminés, éléments de base de la structure des protéines

(a) Chaque acide aminé présente un carbone central (α), un groupement amine (NH_3^+) et un groupement carboxyl (COO^-). Les acides aminés diffèrent entre eux par la structure d'un groupement variable R. (b) Les 20 acides aminés entrant dans la composition des protéines neuronales.

ionique, déterminée par le diamètre du pore et la nature des groupements R qui les tapissent, est une des propriétés importantes de la plupart des **canaux ioniques**. Il existe des canaux potassiques, qui sont sélectivement perméables aux ions K^+ . De même, les canaux sodiques sont perméables aux ions Na^+ , les canaux calciques aux ions Ca^{2+} et ainsi de suite. Le mécanisme d'ouverture (ou d'activation) des canaux ioniques (en anglais *gating*) est une autre propriété importante de la plupart de ces canaux. Les canaux qui possèdent cette propriété peuvent s'ouvrir ou se fermer, en d'autres termes faire fonctionner ce mécanisme d'ouverture, selon des modifications du microenvironnement local de la membrane.

Ce thème très important sera approfondi dans les chapitres suivants, mais il est d'ores et déjà essentiel de retenir que *la compréhension du rôle des canaux ioniques dans la membrane neuronale est la clé de la neurophysiologie cellulaire*.

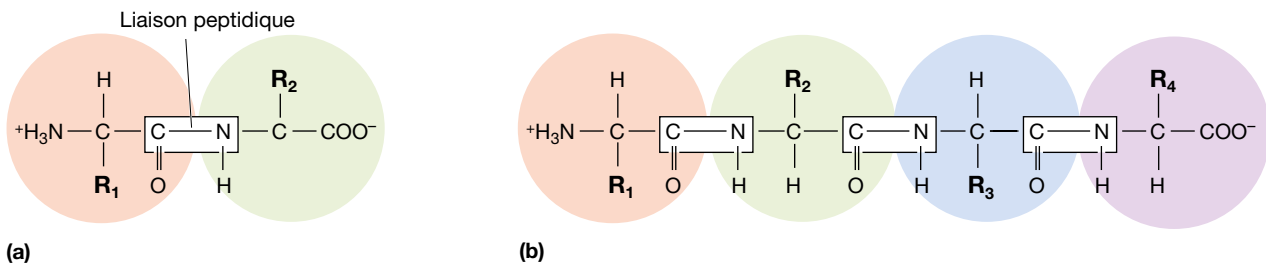


Figure 3.5 – Liaison peptidique et polypeptides.

(a) La liaison peptidique est à la base de l'association entre eux des acides aminés. La liaison se forme entre le groupement carboxyl d'un acide aminé et la fonction amine d'un autre. (b) Un polypeptide est constitué d'une simple chaîne d'acides aminés.

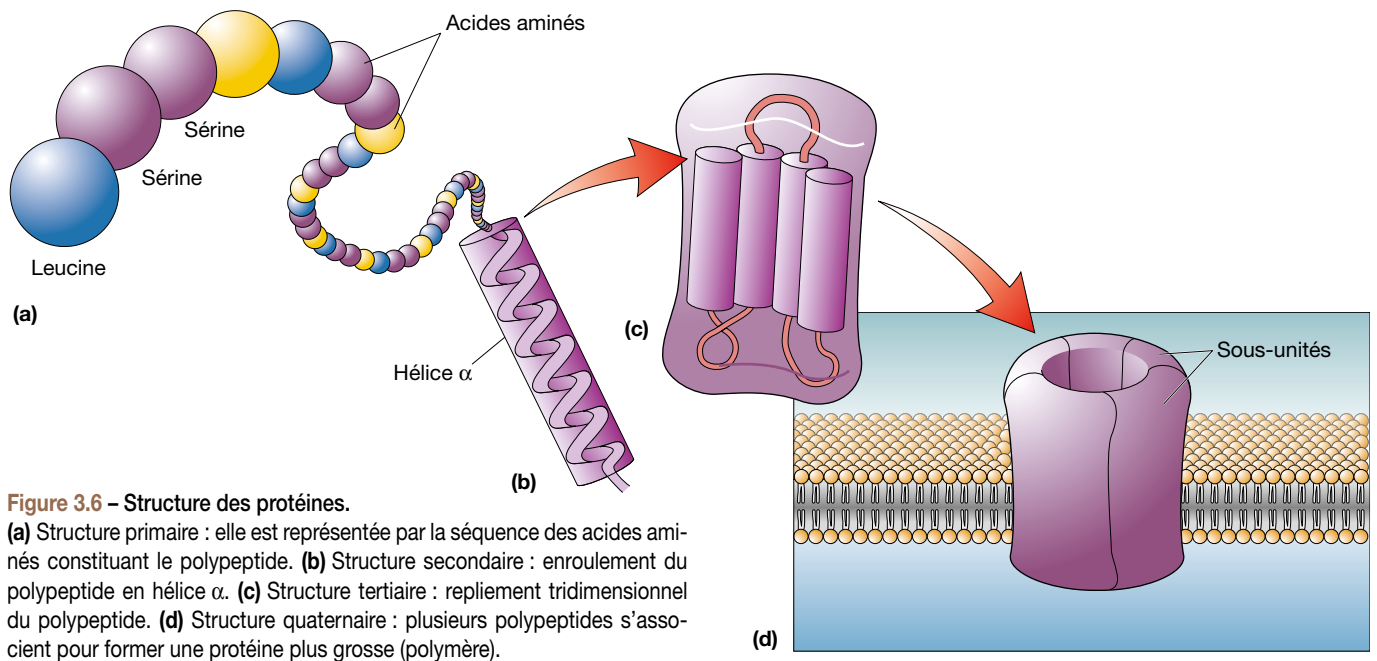


Figure 3.6 – Structure des protéines.

(a) Structure primaire : elle est représentée par la séquence des acides aminés constituant le polypeptide. (b) Structure secondaire : enroulement du polypeptide en hélice α . (c) Structure tertiaire : repliement tridimensionnel du polypeptide. (d) Structure quaternaire : plusieurs polypeptides s'associent pour former une protéine plus grosse (polymère).

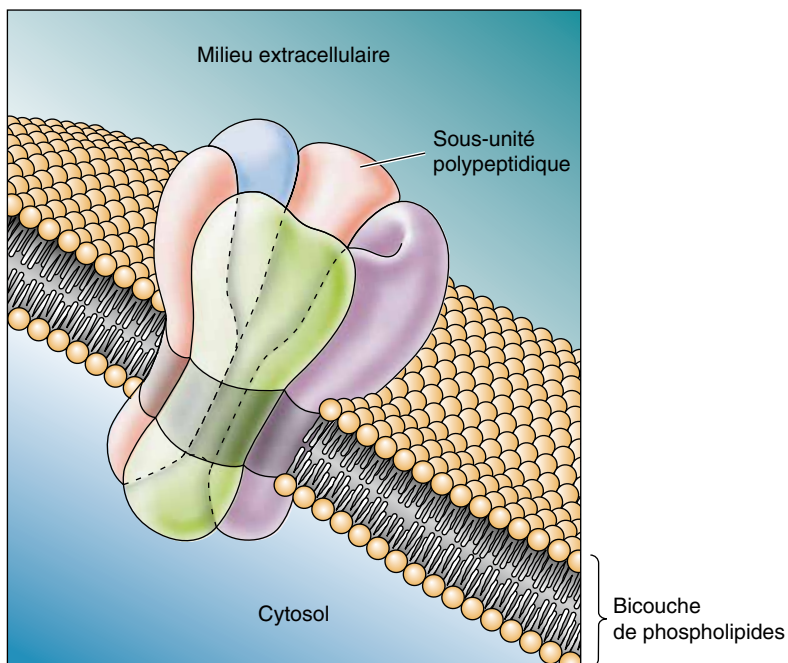
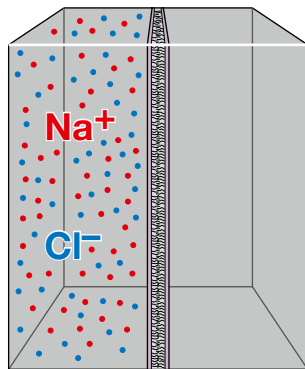
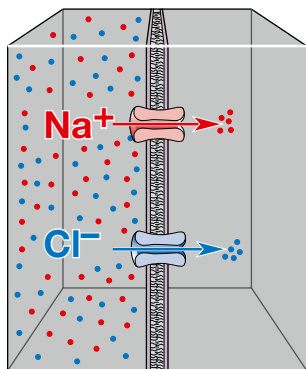


Figure 3.7 – Structure du canal ionique membranaire.

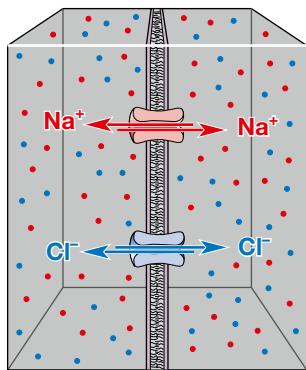
Les canaux ioniques sont constitués par des protéines insérées dans la membrane qui s'assemblent entre elles pour former un pore. Dans cet exemple, le canal est constitué par une protéine formée de cinq sous-unités polypeptidiques. Chacune de ces sous-unités présente une région hydrophobe (zone grisée) qui s'associe étroitement avec la bicouche de phospholipides.



(a)



(b)



(c)

Figure 3.8 – Diffusion.

(a) Une solution de NaCl a été dissoute dans la partie gauche d'un compartiment séparé par une membrane imperméable. La taille des lettres Na⁺ et Cl⁻ indique la concentration relative de ces ions. (b) Des canaux permettant le passage des ions Na⁺ et Cl⁻ ont été insérés dans la membrane. À cause de la forte différence de concentration (gradient de concentration) existant entre les deux compartiments, les ions Na⁺ et Cl⁻ vont passer des régions de forte concentration vers les régions de plus faible concentration, de la gauche vers la droite. (c) En l'absence d'autres facteurs, le déplacement des ions à travers la membrane cessera lorsque les concentrations de part et d'autre de cette membrane perméable seront égales.

Pompes ioniques. En plus des protéines formant les canaux, il en existe d'autres qui traversent aussi les membranes et s'assemblent pour produire des **pompes ioniques**. Souvenez-vous dans le *chapitre 2* nous avons mentionné que l'adénosine triphosphate (l'ATP) représente la source d'énergie de la cellule. En fait, ces molécules sont des enzymes qui utilisent l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP pour faire passer certains ions à travers la membrane ; ces pompes jouent un rôle crucial dans le signal neuronal en transportant les ions Na⁺ ou Ca²⁺ de l'intérieur du neurone vers l'extérieur.

Mouvement des ions

Un canal traversant la membrane est comme un pont enjambant une rivière (ou, dans le cas d'un canal à ouverture régulée, comme un pont-levis) : il permet le passage d'un côté à l'autre. Cependant, le franchissement du pont n'est pas obligatoire : utilisé pendant la semaine pour faire la navette entre son domicile et son travail, le pont peut ne pas servir pendant le week-end. Les canaux ioniques de la membrane peuvent être considérés de façon similaire. La présence d'un canal ouvert dans la membrane ne signifie pas nécessairement qu'il y ait un mouvement précis des ions à travers la membrane. Un tel mouvement des ions implique aussi l'intervention de forces externes conditionnant le fonctionnement du système nerveux. Deux facteurs essentiels contrôlent les déplacements des ions à travers les canaux : la diffusion et les propriétés électriques de la membrane.

Diffusion

Les ions et les molécules en solution dans l'eau sont constamment en mouvement. Ce mouvement erratique dépendant de la température a cependant tendance à répartir les ions uniformément dans la solution. Ainsi se forme un mouvement d'ions, depuis les régions de forte concentration vers les régions de plus faible concentration ; ce mouvement s'appelle la **diffusion**. Pour prendre un exemple concret, si on ajoute une cuillère de lait dans une tasse de thé chaud, le lait va tendre à se diluer uniformément dans le thé. Si l'énergie thermique de la dissolution diminue, comme avec du thé glacé, la diffusion des molécules de lait sera considérablement plus longue.

Bien que les ions ne soient pas de nature à traverser directement la bicouche de phospholipides, la diffusion va tendre à les pousser à travers les canaux situés dans la membrane. Par exemple, si NaCl est en solution dans le milieu d'un seul côté d'une membrane comportant des canaux qui permettent le passage de Na⁺ et Cl⁻, les ions Na⁺ et Cl⁻ vont traverser jusqu'à ce qu'ils soient uniformément répartis des deux côtés de la membrane (*Fig. 3.8*). Comme dans l'exemple précédent, le lait dans le thé, les ions vont se déplacer clairement d'une région de forte concentration vers une région de faible concentration (voir pour révision l'*Encadré 3.1* sur les mesures de concentration). La différence entre les concentrations s'appelle

Encadré 3.1

BASES THÉORIQUES

Révision des moles et de la molarité

La concentration des substances représente le nombre de molécules par litre de solution. Le nombre de molécules est exprimé généralement en *moles*. Une mole représente $6,02 \times 10^{23}$ molécules. Une solution est dite molaire (1 M) lorsque la concentration est d'une mole par litre.

Une solution millimolaire (1 mM) contient 0,001 mole par litre. L'abréviation qui représente la concentration s'écrit conventionnellement entre crochets. [NaCl] = 1 mM et se lit : « La concentration de la solution de NaCl est de 1 millimolaire ».

le **gradient de concentration**. Le mouvement des ions s'effectue selon un gradient de concentration. La diffusion des ions à travers la membrane nécessite donc (1) l'existence dans la membrane de canaux perméables aux ions et (2) la présence d'un gradient de concentration à travers la membrane.

Propriétés électriques de la membrane

Au-delà de la diffusion selon un gradient de concentration, un autre moyen de générer un déplacement des ions dans une solution est d'imposer un champ électrique car les ions sont des particules chargées d'électricité. Sur la *figure 3.9*, les deux fils d'une batterie sont placés dans une solution contenant des ions NaCl dissous. Souvenez-vous que *des charges opposées s'attirent et des charges semblables se repoussent*. Il y aura donc un mouvement de Na^+ vers le pôle négatif (la cathode) et de Cl^- vers le pôle positif (l'anode). L'amplitude du déplacement des charges électriques correspond au **courant électrique** ; il est représenté par le symbole I et il est exprimé en unités appelées ampères (amps). Selon la définition donnée par Benjamin Franklin, le courant est considéré comme positif dans la direction du déplacement des charges positives. Par conséquent, dans l'exemple ci-dessus, le courant positif passe dans la direction du mouvement des ions Na^+ , de l'anode vers la cathode.

Deux facteurs importants déterminent l'amplitude du courant : le voltage et la conductance électrique. Le **voltage** (ou **différence de potentiel**) est la force exercée sur une particule chargée et reflète la différence de charge entre l'anode et la cathode. Plus cette différence de potentiel est grande, mieux le courant passera. Le voltage est représenté par la lettre V et il est exprimé en unités appelées volts. Pour donner un exemple, la différence de potentiel électrique entre les deux bornes d'une batterie de voiture est de 12 volts ; c'est-à-dire que le potentiel électrique d'une des bornes est plus positif de 12 volts que celui de l'autre.

La **conductance** électrique mesure la capacité de passage de la charge électrique d'un point à un autre. Elle est représentée par le symbole g et calculée en unités appelées *siemens* (S) ; la conductance dépend du nombre de particules disponibles pour transporter la charge électrique et de la faculté de ces particules à se déplacer dans l'espace. La **résistance** est une autre façon de désigner la même propriété ; elle calcule la difficulté que rencontre une charge électrique pour se déplacer. Elle est représentée par le symbole R et calculée en unités appelées *ohms* (Ω). La résistance est simplement l'inverse de la conductance ($R = 1/g$).

Il existe une relation simple entre la différence de potentiel (V), la conductance (g) et la quantité de courant (I) qui passera. Cette relation, connue sous le nom de **loi d'Ohm**, se formule ainsi : $I = gV$. Le courant est le produit de la conductance et de la différence de potentiel. Si la conductance est nulle, le courant ne passera pas, y compris si la différence de potentiel est très grande. De même, si la différence de potentiel est égale à zéro, le courant ne passera pas, même si la conductance est très grande.

La *figure 3.10a* illustre l'expérience suivante : des ions NaCl dissous sont en concentration égale de part et d'autre d'une bicouche de phospholipides. Si les deux fils d'une batterie sont plongés dans les deux solutions présentes de part et d'autre de la membrane, une grande différence de potentiel est générée à travers la membrane. Cependant le courant ne passera pas car il n'y a pas de voies de passage qui permettent la migration de Na^+ et Cl^- à travers la membrane ; la conductance de la membrane est nulle. Pour conduire électriquement un ion à travers la membrane, il est donc nécessaire (1) que la membrane possède des canaux perméables à cet ion et (2) qu'il existe une différence de potentiel électrique entre les deux côtés de la membrane (*Fig. 3.10b*).

La situation s'établit alors de la façon suivante : des ions chargés d'électricité sont en solution de part et d'autre de la membrane neuronale ; les ions ne peuvent traverser la membrane qu'au moyen des canaux protéiques ; les canaux protéiques peuvent être très sélectifs pour des ions spécifiques ; le déplacement de chaque ion dans son canal dépend du gradient de concentration et de la différence de potentiel électrique à travers la membrane. Ainsi, à partir de ces connaissances élémentaires, les bases du potentiel de repos peuvent être établies.

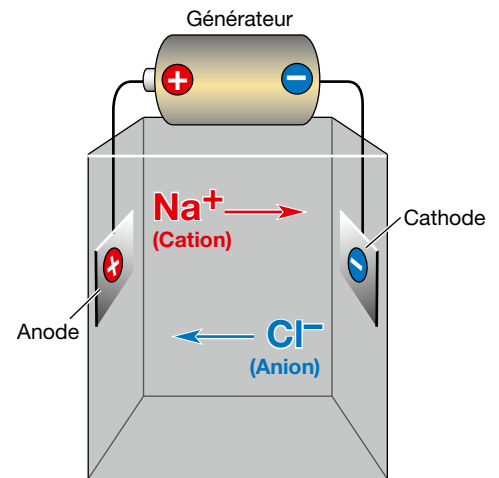
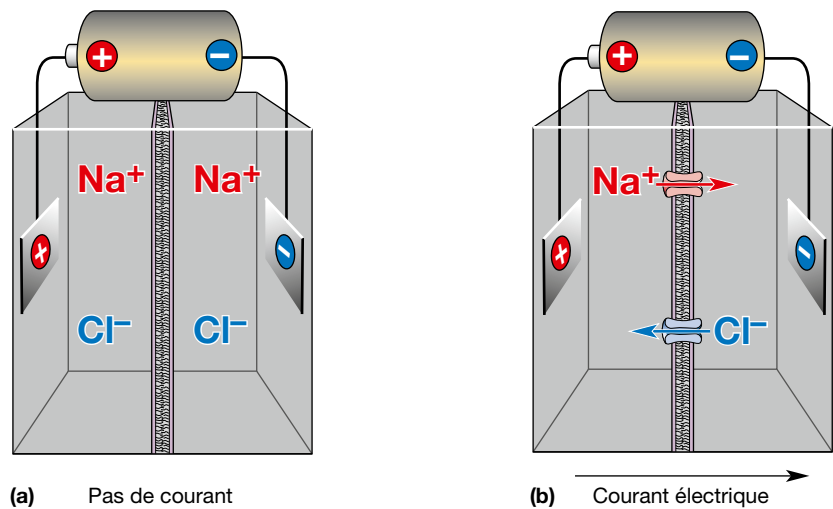


Figure 3.9 – Déplacement des ions sous l'effet d'un champ électrique.

Figure 3.10 – Courant électrique traversant la membrane.

(a) Si un champ électrique est appliqué entre deux compartiments séparés par une membrane constituée d'une simple bicouche de phospholipides, aucun courant sera mesuré entre les deux compartiments. Aucun mouvement de particules chargées électriquement pourra intervenir car la membrane est imperméable aux ions. La conductance de cette membrane est nulle. (b) L'insertion de canaux dans la membrane permet le mouvement des ions. Dans ces conditions, un courant électrique est mesuré dans la direction du déplacement des cations (de la gauche vers la droite, dans cet exemple).



Bases ioniques du potentiel de repos

Le **potentiel de membrane** — ou voltage de la membrane — d'un neurone est représenté par le symbole V_m . Il peut être mesuré en introduisant une microélectrode dans le cytosol. Une **microélectrode** est le plus souvent constituée d'un tube de verre très fin, possédant une extrémité effilée obtenue par étirage à chaud ($0,5 \mu\text{m}$ de diamètre) qui pénètre dans la membrane d'un neurone avec le minimum de lésion. Ce tube est rempli d'une solution conductrice de l'électricité et connecté à un appareil appelé *voltmètre*. Le voltmètre mesure la différence de potentiel entre l'extrémité de cette microélectrode et une deuxième électrode placée en dehors de la cellule (*Fig. 3.11*). Cette méthode permet de montrer que la charge électrique n'est pas équivalente de part et d'autre de la membrane neuronale. L'intérieur du neurone est négatif par rapport à l'extérieur. Cette différence constante représente le potentiel de repos et se maintient tant que le neurone ne génère pas de potentiel d'action.

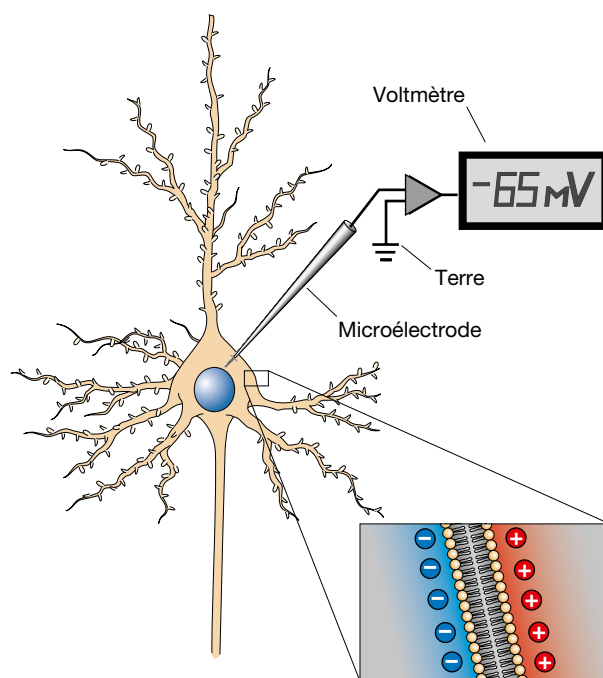


Figure 3.11 – Mesure du potentiel de repos.

Un voltmètre mesure la différence de potentiel entre l'extrémité d'une électrode placée à l'intérieur de la cellule et une autre électrode placée dans le milieu extracellulaire. Typiquement, l'intérieur du neurone est négatif par rapport à l'extérieur ; la valeur du potentiel de repos étant de l'ordre de -65 mV . Ce potentiel est lié à l'existence d'une différence de distribution des charges électriques de part et d'autre de la membrane (zone agrandie).

En général, le potentiel de membrane d'un neurone au repos est d'environ -65 millivolts ($1 \text{ mV} = 0,001 \text{ volts}$). Ce potentiel de repos négatif de la membrane interne du neurone, $V_m = -65 \text{ mV}$, est une des conditions indispensables au fonctionnement du système nerveux. L'origine de ce potentiel négatif de la membrane est liée à la nature des ions en présence et à la façon dont ils se répartissent à l'intérieur et à l'extérieur du neurone.

Potentils d'équilibre

Considérons une cellule hypothétique dont l'intérieur est séparé de l'extérieur par une membrane de phospholipides pure, ne comportant aucune protéine. L'intérieur de la cellule contient une solution concentrée de sel de potassium, libérant des ions K^+ et A^- (A^- pour anion, c'est-à-dire toute molécule possédant une charge négative). À l'extérieur de la cellule se trouve une solution constituée du même sel, mais diluée vingt fois plus dans l'eau. Bien qu'il existe un gradient de concentration important entre l'intérieur de la cellule et l'extérieur, il n'y aura pas de déplacement des ions car l'absence de canaux protéiques dans la bicouche de phospholipides la rend imperméable aux atomes hydrophiles chargés électriquement. Dans ces conditions, une microélectrode n'enregistrerait aucune différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. En d'autres termes, V_m serait égal à 0 mV car le rapport de K^+ à A^- de chaque côté de la membrane est de 1 ; les deux solutions sont électriquement neutres (Fig. 3.12a).

Cette situation serait très différente si des canaux potassiques étaient insérés dans la bicouche de phospholipides. En raison de la perméabilité sélective de ces canaux, les ions K^+ passeraient librement à travers la membrane, mais pas les A^- . Dans ce cas, au début, la diffusion s'établit ainsi : les ions K^+ passent à travers les canaux, de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule, selon le gradient de concentration tendant à équilibrer les concentrations en ions K^+ de part et d'autre de la membrane. Cependant, comme les ions A^- ne suivent pas, l'intérieur de la cellule concentré en A^- commence immédiatement à devenir négatif et une différence de potentiel s'établit à travers la membrane (Fig. 3.12b). Au fur à mesure que le milieu intérieur devient vraiment négatif, la force électrique s'oppose au flux ionique lié au gradient de concentration et tend alors à maintenir les ions K^+ à l'intérieur de la cellule. Quand une certaine différence de potentiel est atteinte, la force électrique qui ramène les ions K^+ à l'intérieur équilibre exactement la force de diffusion qui les pousse à l'extérieur. Un *état d'équilibre* se crée, dans lequel les forces électrique et de diffusion sont opposées et égales, et dans ces conditions le déplacement des ions K^+ à travers la membrane s'arrête (Fig. 3.12c). Le **potentiel d'équilibre ionique**, ou plus simplement **potentiel d'équilibre**, est la différence de potentiel qui compense exactement un gradient de concentration ionique ; il est représenté par le symbole E_{ion} . Dans l'exemple ci-dessus relatif aux ions potassiques, le potentiel d'équilibre sera d'environ -80 mV .

L'exemple illustré par la *figure 3.12* montre qu'il est assez facile de générer une différence de potentiel constante à travers la membrane. Un gradient de concentration ionique et une perméabilité ionique sélective sont des éléments suffisants. Avant d'examiner ce qui se passe avec de véritables neurones, quatre remarques importantes peuvent être faites à partir de cet exemple.

1. *De grandes variations du potentiel membranaire sont le résultat de très faibles modifications de la concentration ionique.* Dans l'exemple de la *figure 3.12*, l'insertion des canaux potassiques a permis l'écoulement des ions K^+ hors de la cellule jusqu'à ce que le potentiel membranaire passe de 0 mV au potentiel d'équilibre de ces ions, c'est-à-dire -80 mV . Cependant, il est notable que cette redistribution ionique n'a affecté que faiblement les concentrations de K^+ de part et d'autre de la membrane. Pour une cellule de $50 \mu\text{m}$ de diamètre, contenant 100 mM de K^+ , il peut être établi qu'une modification de concentration d'environ $0,00001 \text{ mM}$ est suffisante pour faire passer la membrane de 0 à -80 mV . C'est-à-dire que, lorsque les canaux ont été insérés et que les ions K^+ ont migré jusqu'au point d'équilibre, la concentration interne de K^+ est passée de 100 mM à $99,99999 \text{ mM}$, ce qui représente une différence de concentration négligeable.

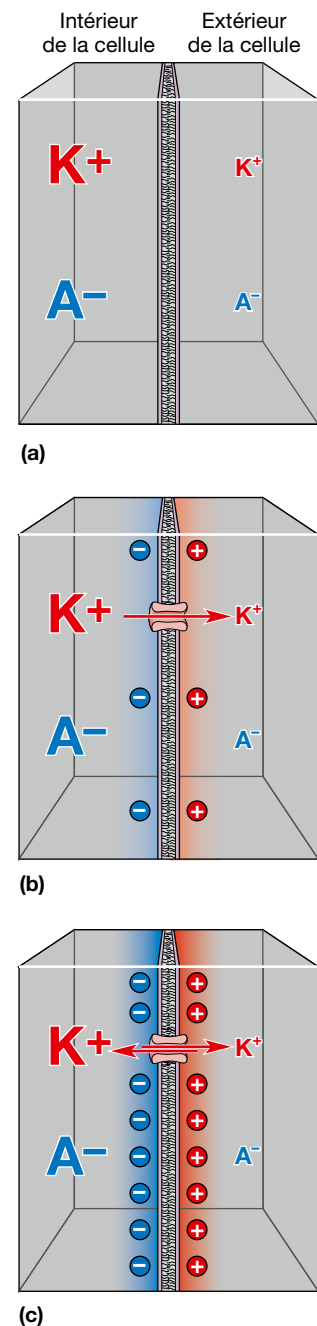


Figure 3.12 – Établissement d'un équilibre au travers d'une membrane sélectivement perméable.

(a) Une membrane imperméable sépare deux compartiments dont l'un contient une très forte concentration de sels (« intérieur ») et l'autre une faible concentration (« extérieur »). (b) L'insertion dans cette membrane de canaux sélectivement perméables aux ions K^+ induit d'abord un déplacement de ces ions du compartiment le plus concentré vers le moins concentré, selon le gradient de concentration ; ici de la gauche vers la droite. (c) L'accumulation des charges positives à l'extérieur et de charges négatives à l'intérieur tend à ralentir le déplacement des ions K^+ de l'intérieur vers l'extérieur. Un équilibre s'établit de telle façon que le déplacement des ions à travers la membrane s'arrête, contribuant alors à établir une différence de charge électrique entre les deux côtés.

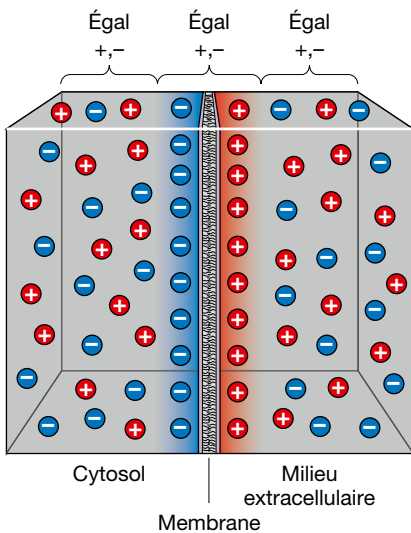


Figure 3.13 – Distribution des charges électriques de part et d'autre de la membrane.

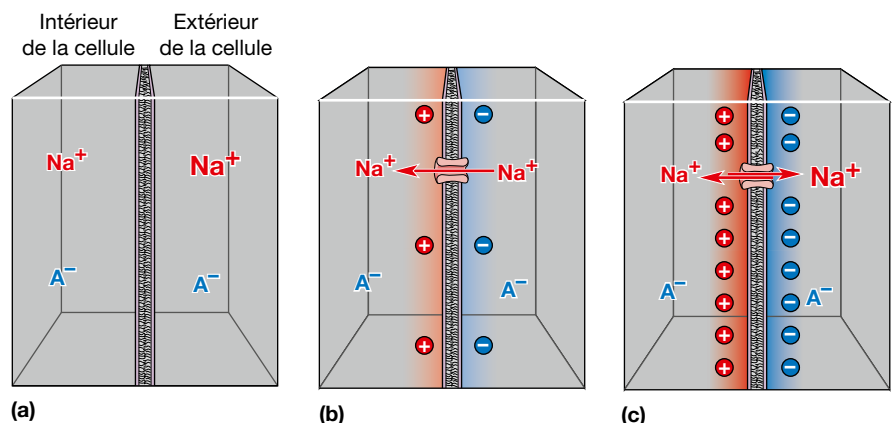
Parce que la membrane est extrêmement fine, les charges situées de part et d'autre sont en interaction électrostatique ; ceci contribue à favoriser la distribution des charges électriques de chaque côté de la membrane, l'intérieur étant négatif par rapport à l'extérieur. Dans ces conditions, tant le cytosol que le milieu extracellulaire est électriquement neutre.

Figure 3.14 – Autre exemple d'établissement d'un équilibre au travers d'une membrane sélectivement perméable.

(a) Une membrane imperméable sépare deux compartiments, l'un de forte concentration en sels (« extérieur »), l'autre de faible concentration (« intérieur »). (b) L'insertion dans la membrane de canaux sélectivement perméables aux ions Na^+ résulte initialement en un déplacement des ions Na^+ au travers de la membrane, selon le gradient de concentration ; ici, de la droite vers la gauche. (c) L'accumulation de charges positives à l'intérieur et de charges négatives à l'extérieur, tend à ralentir le mouvement des ions Na^+ de l'extérieur vers l'intérieur. Un équilibre s'établit alors, de telle manière que le déplacement des ions Na^+ s'arrête, conduisant à l'établissement d'une différence de charges entre les deux côtés de la membrane ; dans ce cas, l'intérieur de la cellule est chargé positivement par rapport à l'extérieur.

2. La différence de charge électrique s'opère à la fois sur les surfaces interne et externe de la membrane. La bicouche de phospholipides est si fine (moins de 5 nm d'épaisseur) qu'une interaction de type électrostatique s'opère entre les ions situés de chaque côté. De fait, la membrane peu conductrice se comporte comme une capacité électrique. Ainsi, les charges négatives à l'intérieur du neurone et les charges positives à l'extérieur sont mutuellement attirées vers la membrane cellulaire, un peu comme, par une chaude soirée d'été, les moustiques sont attirés vers une fenêtre par une lampe éclairée de l'intérieur. De même, la charge négative à l'intérieur de la cellule n'est pas distribuée de façon uniforme dans le cytosol : elle est plutôt localisée sur la face interne de la membrane (**Fig. 3.13**). Cette propriété de la membrane s'appelle la *capacité*.
3. La quantité d'ions transportés ainsi que la vitesse de transport des ions à travers la membrane sont proportionnelles à la différence entre le potentiel membranaire et le potentiel d'équilibre. Comme cela apparaît sur la **figure 3.12**, une fois les canaux insérés, le mouvement de K^+ ne s'établit que si le potentiel membranaire et le potentiel d'équilibre diffèrent. La différence entre le potentiel membranaire réel et le potentiel d'équilibre ($V_m - E_{\text{ion}}$) pour un ion particulier s'appelle la **force électromotrice**. Ce thème sera à nouveau abordé dans les *chapitres 4 et 5*, en étudiant le déplacement des ions à travers la membrane au cours du potentiel d'action et de la transmission synaptique.
4. Quand, pour un ion particulier, la différence de concentration entre les deux côtés de la membrane est connue, il est facile de calculer le potentiel d'équilibre. Dans l'exemple de la **figure 3.12**, la concentration de K^+ était supposée plus importante à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur. En partant de cette donnée, il a pu être déduit que le potentiel d'équilibre serait négatif si les membranes étaient sélectivement perméables à K^+ . Pour prendre un autre exemple, avec une concentration de Na^+ plus forte à l'extérieur de la cellule (**Fig. 3.14**), si la membrane contenait des canaux sodiques, Na^+ s'écoulerait selon le gradient de concentration vers l'intérieur de la cellule. L'entrée d'ions chargés positivement amènerait le cytosol situé près de la surface interne de la membrane à se charger positivement. L'intérieur de la cellule, chargé positivement, ralentirait alors le flux des ions Na^+ en tendant à les ramener en arrière, à travers les canaux. À une différence de potentiel donnée, la force électrique qui repousse les ions Na^+ compenserait exactement la force de diffusion qui les pousse à l'intérieur. Dans cet exemple, le potentiel membranaire à l'équilibre serait positif à l'intérieur de la cellule.

Les exemples des **figures 3.12 et 3.14** démontrent que, si la différence de concentration ionique à travers la membrane est connue, il est alors possible de calculer le potentiel d'équilibre pour chaque ion. Supposons que la concentration des ions Ca^{2+} soit plus élevée à l'extérieur de la cellule et que la membrane soit sélectivement perméable à Ca^{2+} . Peut-on dire si l'intérieur de la cellule sera positif ou négatif au point d'équilibre ? Qu'en est-il par ailleurs en supposant que la membrane soit sélectivement perméable à Cl^- et que la concentration de



Cl^- soit plus forte à l'extérieur de la cellule ? (dans ces exemples, attention à la charge ionique !).

Les exemples précédents montrent qu'il existe un potentiel d'équilibre pour chaque ion, correspondant au potentiel de membrane qui serait obtenu si les membranes n'étaient perméables qu'à cet ion seulement. Ainsi peut-on parler du potentiel d'équilibre du potassium, E_K ; du potentiel d'équilibre du sodium, E_{Na} ; du potentiel d'équilibre du calcium, E_{Ca} , etc. Enfin, connaissant la charge électrique d'un ion et la différence de concentration entre les deux côtés de la membrane, il est possible de déduire que l'intérieur de la cellule sera positif ou négatif au point d'équilibre. En fait, la valeur *exacte* du potentiel d'équilibre en mV peut être calculée en utilisant une équation basée sur des principes de chimie physique, l'**équation de Nernst**, qui prend en compte la charge de l'ion, la température et le rapport entre les concentrations ioniques intérieure et extérieure. L'équation de Nernst permet de calculer la valeur du potentiel d'équilibre d'un ion donné. Par exemple, si la concentration de K^+ est 20 fois plus élevée à l'intérieur d'une cellule par rapport à la concentration externe, l'équation de Nernst s'écrit : $E_K = -80 \text{ mV}$ (**Encadré 3.2**).

Encadré 3.2

BASES THÉORIQUES

L'équation de Nernst

On peut calculer le potentiel d'équilibre d'un ion en utilisant l'équation de Nernst :

$$E_{\text{ion}} = 2,303 \frac{RT}{zF} \log \frac{[\text{ion}]_e}{[\text{ion}]_i}$$

dans laquelle :

E_{ion} = potentiel d'équilibre de l'ion

R = constante gazeuse

T = température absolue

z = charge de l'ion

F = constante de Faraday

log = logarithme de base 10

$[\text{ion}]_e$ = concentration ionique à l'extérieur de la cellule

$[\text{ion}]_i$ = concentration ionique à l'intérieur de la cellule

L'équation de Nernst repose sur les principes de base de la chimie physique. Rappelons que le point d'équilibre résulte de deux influences : la diffusion, qui assure le mouvement des ions selon le gradient de concentration, et la charge électrique par laquelle les ions de charge opposée sont attirés et ceux de charge de même type, repoussés. L'élévation de l'énergie thermique de chaque particule accroît la diffusion et, par voie de conséquence, la différence de potentiel obtenue au point d'équilibre. E_{ion} est donc proportionnel à T. Par ailleurs, l'augmentation de la charge électrique de chaque particule diminue la différence de potentiel nécessaire pour équilibrer la diffusion. E_{ion} est donc inversement proportionnel à la charge de l'ion (z) ; il n'est pas nécessaire de tenir compte de R et F, qui sont des constantes.

À la température du corps (37 °C), l'équation de Nernst pour les ions les plus importants, K^+ , Na^+ , Cl^- et Ca^{2+} , s'écrit plus simplement :

$$E_K = 61,54 \text{ mV} \log \frac{[\text{K}^+]_e}{[\text{K}^+]_i}$$

$$E_{\text{Na}} = 61,54 \text{ mV} \log \frac{[\text{Na}^+]_e}{[\text{Na}^+]_i}$$

$$E_{\text{Cl}} = -61,54 \text{ mV} \log \frac{[\text{Cl}^-]_e}{[\text{Cl}^-]_i}$$

$$E_{\text{Ca}} = 30,77 \text{ mV} \log \frac{[\text{Ca}^{2+}]_e}{[\text{Ca}^{2+}]_i}$$

Pour calculer le potentiel d'équilibre d'un ion donné à la température du corps, il suffit par conséquent de connaître les concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Par exemple, dans la **figure 3.12**, il est stipulé que la concentration de K^+ est dix fois plus élevée à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur :

De ce fait, si

$$\frac{[\text{K}^+]_e}{[\text{K}^+]_i} = \frac{1}{20} \quad \text{et} \quad \log \frac{1}{20} = -1,3$$

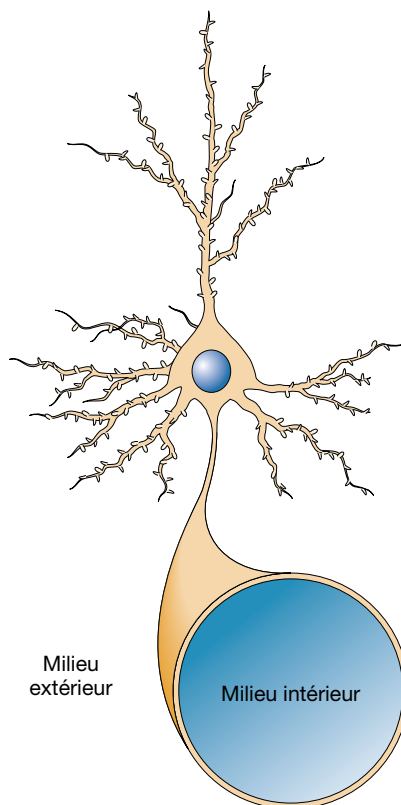
alors $E_K = 61,54 \text{ mV} \times -1,3 = -80 \text{ mV}$.

Notez que, dans l'équation de Nernst, il n'y a pas de prise en compte de la perméabilité ou de la conductance ionique. De ce fait, calculer la valeur de E_{ion} ne nécessite pas que l'on connaisse le niveau de perméabilité ou de sélectivité de la membrane pour l'ion en question. Il existe un potentiel d'équilibre pour chaque ion présent au niveau du milieu intra et extracellulaire. E_{ion} représente le potentiel de membrane qui compense tout juste le gradient de concentration de cet ion, de telle manière qu'aucun courant ionique ne soit généré si la membrane est perméable à cet ion.

Distribution des ions de part et d'autre de la membrane

Nous avons montré que le potentiel de la membrane neuronale dépend de la concentration ionique de part et d'autre de la membrane. La *figure 3.15* donne des évaluations de ces concentrations. Il faut noter que la concentration de K^+ est plus forte à l'intérieur des neurones, alors que celles de Na^+ et Ca^{2+} sont plus fortes à l'extérieur.

Comment se forment ces gradients de concentration ? Les gradients de concentration ionique sont établis par l'intermédiaire de pompes ioniques situées dans la membrane neuronale. Deux types de pompes ioniques sont particulièrement importants en neurophysiologie cellulaire : la pompe sodium-potassium et la pompe calcium. La **pompe sodium-potassium** est une enzyme qui hydrolyse de l'ATP en présence d'ions Na^+ à l'intérieur de la cellule. L'énergie libérée par cette réaction actionne la pompe qui échange des ions Na^+ internes pour des ions K^+ externes. L'activité de la pompe maintient la concentration de K^+ à l'intérieur du neurone et celle de Na^+ à l'extérieur. Il faut remarquer que la pompe repousse ces ions à travers la membrane contre leur gradient de concentration (*Fig. 3.16*) et que cette action nécessite un apport d'énergie important. Ainsi a-t-on pu calculer que la pompe sodium-potassium consomme près de 70 % de la quantité totale d'ATP utilisée dans le cerveau.



Milieu extérieur	Milieu intérieur	Rapport extérieur/intérieur	E_{ion} (à 37 °C)
$[K^+]_e = 5 \text{ mM}$	$[K^+]_i = 100 \text{ mM}$	1:20	- 80 mV
$[Na^+]_e = 150 \text{ mM}$	$[Na^+]_i = 15 \text{ mM}$	10:1	62 mV
$[Ca^{2+}]_e = 2 \text{ mM}$	$[Ca^{2+}]_i = 0,0002 \text{ mM}$	10 000:1	123 mV
$[Cl^-]_e = 150 \text{ mM}$	$[Cl^-]_i = 13 \text{ mM}$	11.5:1	- 65 mV

Figure 3.15 – Concentration des ions de part et d'autre de la membrane neuronale (concentrations approximatives).

E_{ion} représente le potentiel de membrane qui serait effectivement atteint (à la température du corps) si la membrane était sélectivement perméable à cet ion.

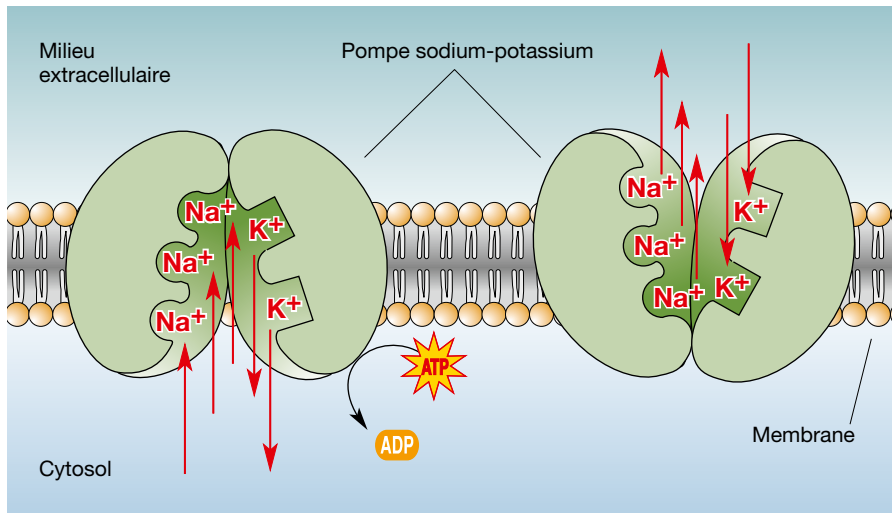


Figure 3.16 – Pompe à sodium-potassium. Cette protéine associée à la membrane transporte les ions à travers la membrane, contre un gradient de concentration. Elle utilise de l'énergie pour effectuer ce transport.

La **pompe calcium** est aussi une enzyme, qui transporte activement les ions Ca^{2+} en dehors du cytoplasme, à travers la membrane cellulaire. Des mécanismes additionnels réduisent la concentration intracellulaire de calcium ionisé à un niveau très faible (0,0002 mM), impliquant des protéines qui lient le calcium et divers organites intracellulaires, tels que les mitochondries et les différents types de reticulum endoplasmique qui séquestrent des ions calciques cytosoliques.

Les pompes ioniques sont les héros méconnus de la neurophysiologie cellulaire ; elles travaillent à l'arrière-plan pour assurer l'existence et le maintien des gradients de concentration ionique. Ces protéines n'ont pas le prestige des canaux ioniques mais sans elles le cerveau ne pourrait pas fonctionner.

Perméabilité ionique relative de la membrane au repos

Les pompes établissent des gradients de concentration ionique à travers la membrane. En connaissant les concentrations des ions de part et d'autre de la membrane, l'équation de Nernst permet de calculer le potentiel d'équilibre des différents ions (*Fig. 3.15*). Il faut cependant rappeler que le potentiel d'équilibre d'un ion est le potentiel membranaire résultant de la *perméabilité sélective* de la membrane à cet ion. En fait, les membranes des neurones ne sont pas perméables à un type d'ions particulier mais bien à tout un ensemble de ces ions.

Supposons la présence d'ions K^+ et Na^+ . Si la membrane d'un neurone était seulement perméable aux ions K^+ , le potentiel membranaire serait égal à E_{K} , soit, selon la *figure 3.15*, -80 mV. Par ailleurs, si la membrane du neurone était seulement perméable aux ions Na^+ , le potentiel membranaire serait égal à E_{Na} , soit $+62$ mV. Dans le cas où la membrane serait également perméable à K^+ et Na^+ , le potentiel membranaire serait par conséquent une moyenne de E_{Na} et E_{K} . Mais que se passerait-il si la membrane était 40 fois plus perméable à K^+ qu'à Na^+ ? Dans ce cas aussi, le potentiel membranaire se situerait entre E_{Na} et E_{K} , mais plus près de E_{K} que de E_{Na} . Ceci est proche de ce qui se passe en réalité avec les neurones. Le potentiel de la membrane au repos est de -65 mV. Il est proche mais n'atteint pas les -80 mV du potentiel d'équilibre du potassium. Ainsi donc, bien que la membrane au repos soit fortement perméable à K^+ , cette différence apparaît parce qu'il y a aussi un flux continu d'ions Na^+ vers l'intérieur de la cellule.

Le potentiel de la membrane au repos peut alors être calculé en utilisant l'**équation de Goldman**, une formule mathématique qui tient compte de la perméabilité relative de la membrane à certains ions. Si on prend en compte seulement les ions K^+ et Na^+ , en utilisant les concentrations ioniques de la *figure 3.15* et en supposant que la perméabilité de la membrane au repos à K^+ est 40 fois supérieure à la perméabilité à Na^+ , le résultat de l'équation de Goldman sera un potentiel membranaire de repos égal à -65 mV, ce qui correspond à la valeur observée (*Encadré 3.3*).

L'équation de Goldman

Si la membrane d'un neurone était seulement perméable aux ions K^+ , le potentiel de repos serait égal à E_K , soit environ -80 mV. En réalité, le potentiel de repos de la membrane d'un neurone est d'environ -65 mV. Cette différence s'explique par le fait que les neurones au repos ne sont pas exclusivement perméables aux ions K^+ ; il existe aussi une certaine perméabilité aux ions Na^+ . En d'autres termes, la perméabilité relative de la membrane neuronale au repos est plutôt élevée pour K^+ et plutôt basse pour Na^+ . Si la valeur des perméabilités relatives est connue, il est alors possible de calculer le potentiel membranaire au point d'équilibre en utilisant l'équation de Goldman. Soit, pour une membrane perméable seulement à Na^+ et K^+ à $37^\circ C$:

$$V_m = 61,54 \text{ mV} \log \frac{P_K [K^+]_e + P_{Na} [Na^+]_e}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

V_m étant le potentiel membranaire, P_K et P_{Na} représentant respectivement les perméabilités relatives ; les autres termes étant les mêmes que ceux de l'équation de Nernst.

Si la perméabilité ionique de la membrane au repos pour K^+ est 40 fois supérieure à celle de Na^+ , en utilisant les concentrations de la *figure 3.15*, l'équation de Goldman s'écrit :

$$\begin{aligned} V_m &= 61,54 \text{ mV} \log \frac{40(5) + 1(150)}{40(100) + 1(15)} \\ &= 61,54 \text{ mV} \log \frac{350}{4015} \\ &= -65 \text{ mV} \end{aligned}$$

Le vaste monde des canaux potassiques. Comme nous venons de le voir, la perméabilité sélective des canaux potassiques est un élément déterminant du potentiel de la membrane au repos et, par conséquent, de la fonction du neurone. Quelles sont les bases moléculaires de cette sélectivité ionique ? La sélectivité pour les ions K^+ est en rapport avec l'arrangement des acides aminés qui forment la région du pore du canal ionique. De ce fait, ce fut vraiment une avancée considérable lorsque, en 1987, les chercheurs déterminèrent la séquence en acides aminés de familles de canaux potassiques. L'étude fut conduite en utilisant le modèle de la mouche des fruits, *Drosophila melanogaster*. Alors que ces insectes sont honnis de la cuisine, ils représentent un outil de choix pour les scientifiques car leurs gènes peuvent être étudiés et manipulés comme cela n'est absolument pas possible chez les mammifères.

Les mouches normales, comme les humains, peuvent être anesthésiées par des vapeurs d'éther. Alors qu'ils expérimentaient sur ces insectes anesthésiés, les investigateurs ont remarqué qu'une souche de mouches mutantes répondait à l'éther en secouant les pattes, battant des ailes et en produisant des mouvements de l'abdomen. Cette souche fut dénommée *Shaker*, en rapport avec ce comportement de secousses. Des analyses moléculaires fines ont révélé que ce curieux comportement est lié à un défaut d'expression d'un type particulier de canal potassique (*Fig. 3.17a*). Grâce aux méthodes de la biologie moléculaire, les chercheurs cartographièrent le gène muté dans la souche *Shaker*. La séquence de ce gène, connu aujourd'hui comme celui du canal potassique *Shaker*, a permis d'aboutir à l'identification des gènes d'autres canaux potassiques à partir des analogies de séquence. Cette analyse a révélé l'existence d'un très grand nombre de canaux potassiques différents, incluant ceux responsables du maintien du potentiel de repos de la membrane des neurones.

La plupart des canaux potassiques sont formés de quatre sous-unités disposées comme les douves d'un tonneau, de façon à former un pore (*Fig. 3.17b*). En dépit de leur diversité, les différentes sous-unités ont une structure similaire qui leur confère la sélectivité ionique vis-à-vis des ions K^+ . De façon intéressante, une région particulière dénommée *boucle du pore*, fut caractérisée comme contribuant à cette *sélectivité ionique*, ce qui rend le canal principalement perméable aux ions K^+ (*Fig. 3.18*). En plus de la drosophile, le scorpion a lui aussi permis d'accroître les connaissances sur les canaux potassiques, en particulier sur le