

Purves | Augustine | Fitzpatrick
Hall | Lamantia | White

Neurosciences

Traduction de **Jean-Marie Coquery**,
Philippe Gailly et **Nicolas Tajeddine**

Préfaces de **Marc Jeannerod**
et d'**Andrea Volterra**

5^e édition



Atlas de neuroanatomie
interactif en couleur

Plus de 1 000 illustrations,
schémas et tableaux

Plus de 1 000 quiz, animations
et exercices interactifs



Neurosciences et cognition



Découvrez NOTO, notre plateforme d'ouvrages interactifs !

Accédez gratuitement à la version numérique de cet ouvrage sur <http://noto.deboecksuperieur.com>

Code d'activation – Étudiant

- Vous trouverez ci-dessous un code d'activation personnel et individuel offrant 1 accès gratuit à la version numérique pour une durée d'1 an, à compter du jour de son activation. Cet accès individuel n'est pas conçu pour un usage collectif qui porte atteinte à l'exploitation normale de l'ouvrage.
- L'activation de ce code est valable tant que l'édition actuelle de cet ouvrage est disponible au sein du catalogue de l'éditeur. Passé ce délai, il ne sera plus opérationnel.
- L'éditeur se réserve le droit :
 - de placer la version numérique en ligne si et quand il estime celle-ci fonctionnelle.
 - de suspendre à tout moment l'accès au site.
 - d'en arrêter la mise en ligne, sans préavis préalable.
- Aucune indemnité ne sera exigible en cas de non-fonctionnement du code.
- Ce code est unique et sera associé à une adresse mail unique.
- Après le premier enregistrement du code, celui-ci deviendra inopérant.

Code d'activation →

Code d'activation – Enseignant

Des ressources complémentaires réservées aux enseignants sont disponibles pour cet ouvrage.

Remplissez le formulaire accessible sur <http://enseignant.noto.deboecksuperieur.com>.

Nous donnerons suite à votre demande dans les plus brefs délais.

Pour plus d'informations, surfez sur <http://noto.deboecksuperieur.com>.

En cas de problème, contactez helpdesk@deboecksuperieur.com.



<http://noto.deboecksuperieur.com>

Quel que soit le point de vue sous lequel on l'examine, moléculaire, cellulaire, systémique ou comportemental, le système nerveux nous apparaît comme une machine biologique stupéfiante. Compte tenu de ce que permet le cerveau – toutes les créations de la culture humaine, par exemple – on comprend que l'on cherche à savoir comment il fonctionne, de même que l'ensemble du système nerveux. La dégradation des personnes qu'entraînent les désordres neurologiques et psychiatriques, leurs coûts sociaux, donnent un caractère d'urgence accrue à cette entreprise.

L'objectif de cet ouvrage est de mettre en lumière les défis intellectuels et l'enthousiasme, certes tempéré par nos incertitudes, que suscite ce que beaucoup considèrent comme la dernière grande frontière des sciences biologiques. Les informations qu'il contient devraient fournir les bases indispensables aux étudiants en médecine, aux étudiants des deuxièmes cycles de neurosciences ou de psychologie et à tous ceux qui, simplement, souhaitent comprendre comment fonctionne le système nerveux de l'homme.

Comme toutes les autres grandes entreprises humaines, les neurosciences n'échappent pas aux controverses; elles n'en manquent pas, mais elles font naître aussi un intérêt passionné. Tous ces éléments ont été incorporés dans ce livre et nous espérons que les lecteurs de tous niveaux sauront les y trouver.

DEUX PUISSANTS OUTILS pour vous aider

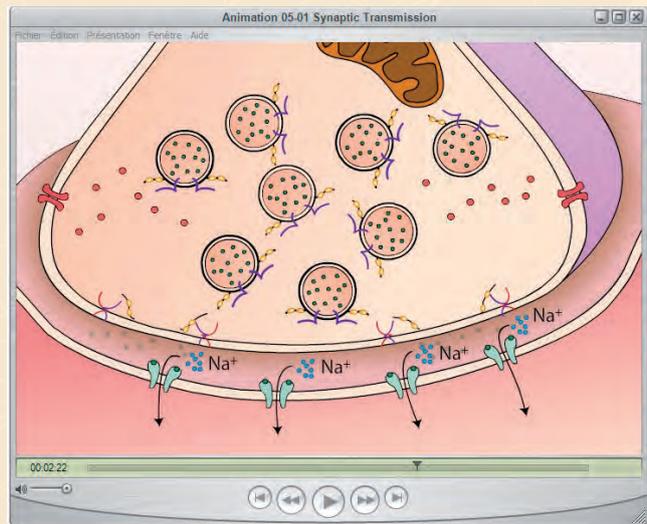
Compléments en ligne



Les compléments de *Neurosciences*, 5^e Édition offrent un certain nombre d'outils d'étude et de révision qui vous permettront de mieux appréhender le cours de neurosciences. L'accès à ces derniers se fait via la version numérique de l'ouvrage (Noto).

La version NOTO inclut :

- **Des animations** : un ensemble d'animations détaillées qui illustrent les processus clés et les structures décrites dans l'ouvrage. Des sujets tels que la transmission synaptique, le potentiel de membrane de repos, le traitement de l'information dans l'œil, le réflexe d'étirement et bien d'autres encore sont présentés de façon dynamique et vous aide à mieux comprendre les processus neurophysiologiques complexes.
- **Des quiz en ligne** : pour chaque chapitre, le site offre des exercices à choix multiples qui couvrent les principaux sujets abordés dans le chapitre. Ils constituent un parfait exercice d'auto-évaluation.
- **Des flashcards** : les flashcards vous aident à maîtriser le vaste vocabulaire des neurosciences. Chaque ensemble de Flashcards relatives à un chapitre vous aidera à réviser la connaissance de tous les mots clés repris dans ce chapitre.



à réussir vos cours de neurosciences

Sylvius

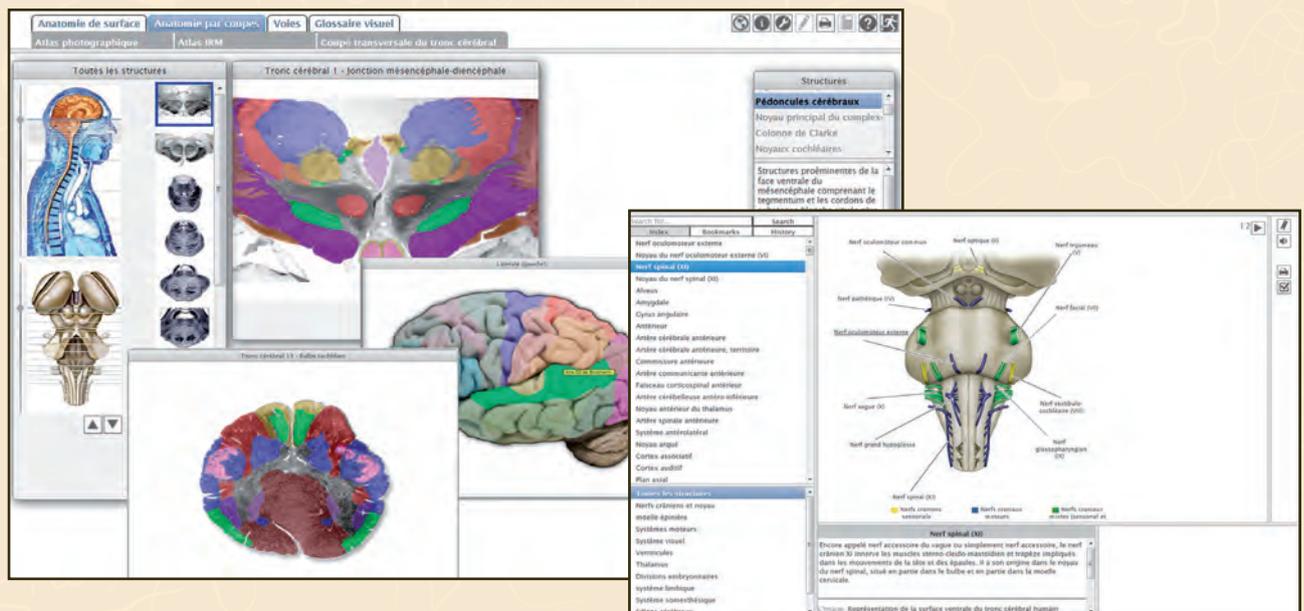
par S. Mark Williams, Leonard E. White et Andrew C. Mace

Un atlas interactif et glossaire visuel de neuroanatomie humaine

Cet exemplaire de la 5^e édition de *Neurosciences* comprend un code d'accès à *Sylvius*, un remarquable logiciel d'apprentissage permettant d'explorer et de comprendre la structure du système nerveux humain.

Sylvius comporte des images annotées de la surface du cerveau humain ainsi que des outils interactifs permettant de disséquer virtuellement le système nerveux central et de visualiser des coupes annotées d'un spécimen de cerveau ou des images d'IRM de sujets vivants.

Complétée et remaniée, cette nouvelle version de *Sylvius* est plus qu'un simple atlas ; elle donne accès à une base de données de plus de 500 termes de neuroanatomie, accompagnés d'une brève définition et illustrés de photos, d'images d'IRM et de figures extraites de la 5^e édition de *Neurosciences*.



Contenu du *Sylvius*

- **Atlas d'anatomie de surface** : Photos, IRM, modèle du tronc cérébral.
- **Atlas d'anatomie par coupes** : Photos, IRM, tronc cérébral et moelle épinière.
- **Voies** : Vous permet de suivre le trajet de l'information dans divers faisceaux longs du système nerveux central.
- **Glossaire visuel** : Utilisé pour rechercher des structures neuroanatomiques, obtenir des informations concises sur leur emplacement et leur fonction et pour écouter la prononciation du terme anglais correspondant.
- **Identification et description** de plus de 500 structures neuroanatomiques.
- **Classement des structures et des termes anatomiques par catégories** (nerfs crâniens, lobes, aires corticales, etc.) offrant une exploration facile.

Pour les enseignants, des supports pédagogiques pour vous aider à préparer vos cours :

- toutes les images et tableaux de l'ouvrage au format JPG
- des présentations Powerpoint reprenant l'ensemble des figures et tableaux
- des questions de révision et d'examen

Neurosciences

5^e édition

Ouvrage original :

Neurosciences by Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, Leonard E. White

Copyright © 2012 by Sinauer Associates, Inc.

All rights reserved

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web : **www.deboecksuperieur.com**.

© De Boeck Supérieur s.a., 2015
Fond Jean Pâques, 4 – B-1348 Louvain-la-Neuve

5^e édition

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Les crédits sont mentionnés en regard des illustrations. Si malgré nos soins attentifs, certaines demandes d'autorisation de reproduction n'étaient pas parvenues aux auteurs ou à leurs ayants droit, qu'ils veuillent bien nous en tenir informés.

Imprimé en Italie

Dépôt légal :

Bibliothèque nationale, Paris : août 2015

Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2015/13647/103

ISSN 2032-7552

ISBN 978-2-8073-0002-6



Neurosciences et cognition

Neurosciences

**D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick,
W.C. Hall, A.-S. LaMantia, L.E. White**

Traduction de la 5^e édition américaine par
**Jean-Marie Coquery, Nicolas Tajeddine
et Philippe Gailly**

Préfaces de **Marc Jeannerod** et **d'Andrea Volterra**

 **de boeck supérieur**

Collaborateurs

George J. Augustine, Ph.D.

David Fitzpatrick, Ph.D.

William C. Hall, Ph.D.

Anthony-Samuel LaMantia, Ph.D.

James O. McNamara, M.D.

Richard D. Mooney, Ph.D.

Michael L. Piatt, Ph.D.

Dale Purves, M.D.

Sidney A. Simon, Ph.D.

Leonard E. White, Ph.D.

Sous la direction de

Partie I: George J. Augustine

Partie II: David Fitzpatrick et Richard D. Mooney

Partie III: Leonard E. White et William C. Hall

Partie IV: Anthony-Samuel LaMantia

Partie V: Dale Purves et Michael L. Piatt

Table des matières

chapitre 01 L'étude du système nerveux 1

Vue d'ensemble	1	Les circuits neuraux	10
La génétique, la génomique et le cerveau	1	Organisation générale du système nerveux humain	13
Les composantes cellulaires du système nerveux	4	Systèmes neuraux	15
Les neurones	5	L'analyse structurale des systèmes neuraux	15
Les cellules gliales	7	L'analyse fonctionnelle des systèmes neuraux	16
La diversité cellulaire du système nerveux	10	L'analyse des comportements complexes	21



PARTIE I

Les signaux nerveux

chapitre 02 Les signaux électriques des cellules nerveuses 25

Vue d'ensemble	25	Les forces qui créent les potentiels de membrane	33
Signaux électriques de la cellule nerveuse	25	L'équilibre électrochimique dans un milieu à plusieurs ions perméants	34
Transmission des signaux électriques sur de longues distances	27	Les bases ioniques du potentiel de repos de la membrane	35
Comment des mouvements d'ions produisent des signaux électriques	29	Les bases ioniques des potentiels d'action	37

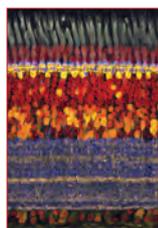
chapitre 03 La perméabilité membranaire dépendant du voltage 41

Vue d'ensemble	41	Reconstitution du potentiel d'action	47
Courants ioniques traversant les membranes des cellules nerveuses	41	Signalisation à longue distance par potentiels d'action	51
Deux types de courants ioniques dépendant du voltage	43	Augmentation de la vitesse de conduction par la myélinisation	51
Deux conductances membranaires dépendant du voltage	45		

chapitre 04 Canaux et transporteurs 57

Vue d'ensemble	57	Les canaux ioniques activés par des ligands	66
Canaux ioniques impliqués dans le potentiel d'action	57	Les canaux activés par l'étirement et la chaleur	66
La diversité des canaux ioniques	63	Structure moléculaire des canaux ioniques	66
Les canaux ioniques dépendant du voltage	64		

Des transporteurs actifs créent et maintiennent des gradients ioniques	69	Propriétés fonctionnelles de la pompe à Na ⁺ -K ⁺	72
		Structure moléculaire des pompes ATPases	72
chapitre 05 La transmission synaptique			77
Vue d'ensemble	77	Mécanismes moléculaires de la sécrétion des transmetteurs	90
Les synapses électriques	78	Les récepteurs des neurotransmetteurs	96
Transmission des signaux aux synapses chimiques	80	Changements de perméabilité de la membrane postsynaptique durant la transmission synaptique	97
Propriétés des neurotransmetteurs	81	Les potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs	101
Libération quantique des neurotransmetteurs	84	La sommation des potentiels synaptiques	102
Libération de transmetteurs par les vésicules synaptiques	86		
Le recyclage local des vésicules synaptiques	86		
Rôle du calcium dans la sécrétion des transmetteurs	88		
chapitre 06 Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs			109
Vue d'ensemble	109	Les monoamines biogéniques	125
Les catégories de neurotransmetteurs	109	L'ATP et autres purines	131
L'acétylcholine	111	Les neurotransmetteurs peptidiques	132
Le glutamate	116	Neurotransmetteurs atypiques	135
Le GABA et la glycine	122		
chapitre 07 La transduction intracellulaire du signal			141
Vue d'ensemble	141	Les seconds messagers	147
Les stratégies de la signalisation moléculaire	141	Les cibles des seconds messagers : protéine-kinases et phosphatases	151
L'activation des voies de signalisation	143	La signalisation nucléaire	153
Les types de récepteurs	144	Exemples de transduction neuronale du signal	157
Les protéines G et leurs cibles moléculaires	145		
chapitre 08 La plasticité synaptique			163
Vue d'ensemble	163	Les bases moléculaires de la PLT	173
La plasticité synaptique à court terme	163	Bases moléculaires de la DLT	177
La plasticité synaptique à long terme est à la base de modifications du comportement chez l'aplysie	166	La plasticité synaptique à modulation temporelle relative	181
La potentialisation synaptique à long terme des synapses de l'hippocampe	169		



PARTIE II

Sensibilité et traitements sensoriels

chapitre 09	Le système somesthésique : sensibilité tactile et proprioception	189	
Vue d'ensemble	189	Voies centripètes de la sensibilité proprioceptive du corps	200
Les fibres afférentes de la sensibilité somatique	189	Voies centripètes de la sensibilité proprioceptive de la face	201
Les fibres somesthésiques ont des propriétés fonctionnelles distinctes	191	Le thalamus somesthésique	201
Les mécanorécepteurs tactiles	194	Le cortex somesthésique primaire	202
Les mécanorécepteurs proprioceptifs	196	Au-delà de SI : voies corticocorticales et voies descendantes	205
Voies centripètes de la sensibilité tactile du corps : le système colonnes dorsales-lemnisque médian	198	La plasticité du cortex cérébral adulte	206
Voies centripètes de la sensibilité tactile de la face : le système trigémino-thalamique	200		
chapitre 10	La douleur	209	
Vue d'ensemble	209	Autres modalités empruntant le système antérolatéral	220
Les nocicepteurs	209	La sensibilisation	220
La transduction et la propagation des signaux nociceptifs	211	Régulation centrale de la perception de la douleur	223
Voies centripètes spécifiques de la douleur	213	L'effet placebo	223
Les voies parallèles de la douleur	217	Les bases physiologiques de la modulation de la douleur	224
Voies de la sensibilité thermique et nociceptive de la face	218		
chapitre 11	La vision : l'œil	229	
Vue d'ensemble	229	Distribution anatomique des cônes et des bâtonnets	244
Anatomie de l'œil	229	Les cônes et la vision des couleurs	245
La formation des images sur la rétine	230	Les circuits rétinien de détection des différences de luminance	249
La surface de la rétine	233	L'adaptation à la lumière : contribution des circuits rétinien	253
Les circuits rétinien	233		
L'épithélium pigmentaire de la rétine	238		
La phototransduction	238		
Spécialisation fonctionnelle des systèmes des cônes et des bâtonnets	242		
chapitre 12	Les voies visuelles centrales	257	
Vue d'ensemble	257	Combinaison des messages afférents issus des deux yeux	267
Les projections centrales des cellules ganglionnaires	257	Division du travail dans la voie visuelle primaire	269
La représentation rétinotopique du champ visuel	259	L'organisation fonctionnelle des aires visuelles extrastriées	272
Déficits du champ visuel	261		
L'organisation fonctionnelle du cortex strié	263		
Architecture du cortex visuel primaire	265		

chapitre 13 Le système auditif		277	
Vue d'ensemble	277	Sélectivité fréquentielle et synchronisation	
Le son	277	dans le nerf auditif	291
Le spectre audible	278	Comment les informations cochléaires gagnent le tronc	
Survol des fonctions auditives	279	cérébral	293
L'oreille externe	281	L'intégration des informations en provenance	
L'oreille moyenne	282	des deux oreilles	294
L'oreille interne	283	Les voies monaurales, du noyau cochléaire au lemnisque	
Les cellules ciliées et la transduction mécano-électrique des ondes sonores	286	latéral	297
Bases ioniques de la transduction mécano-électrique des cellules ciliées	290	Intégration au niveau du colliculus inférieur	297
L'amplificateur cochléaire	291	Le thalamus auditif	297
		Le cortex auditif	298
 chapitre 14 Le système vestibulaire		 303	
Vue d'ensemble	303	La détection des accélérations angulaires	
Le labyrinthe vestibulaire	303	par les canaux semi-circulaires	312
Les cellules ciliées vestibulaires	305	Voies centrales de stabilisation du regard, de la tête	
Les organes otolithiques : l'utricle et le saccule	307	et de la posture	312
La détection des accélérations linéaires de la tête par les neurones otolithiques	309	Les voies vestibulaires vers le thalamus et le cortex	318
Les canaux semi-circulaires	310	Perception de l'orientation spatiale et intégration multisensorielle	318
 chapitre 15 Les sens chimiques		 321	
Vue d'ensemble	321	Mécanismes physiologiques de la transduction	
L'organisation du système olfactif	321	des odeurs	333
La perception olfactive chez l'homme	323	Le bulbe olfactif	336
Tester la fonction olfactive au laboratoire ou en clinique	324	Les projections centrales du bulbe olfactif	339
Réponses physiologiques et comportementales aux substances odorantes	327	L'organisation du système gustatif	340
L'épithélium olfactif et les neurones récepteurs olfactifs	329	Le goût chez l'homme	343
Les protéines réceptrices des odorants	331	Bourgeons du goût, cellules gustatives, protéines réceptrices et transduction	345
		Le codage gustatif	347
		La chémoception trigéminal	349

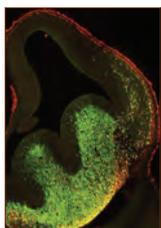


PARTIE III

La motricité et son contrôle central

chapitre 16 Les motoneurones et le contrôle moteur		353	
Vue d'ensemble	353	L'unité motrice	357
Les centres nerveux responsables du mouvement	353	La régulation de la force musculaire	358
Les relations entre motoneurones et muscles	355	Les circuits spinaux des réflexes d'étirement	362

Influence de l'activité sensorielle sur le comportement moteur	364	Les voies des réflexes de flexion	367
Autres rétroactions sensorielles affectant la performance motrice	365	Les circuits spinaux et la locomotion	369
		Le syndrome neurogène périphérique	372
chapitre 17 Contrôles centraux du tronc cérébral et de la moelle			375
Vue d'ensemble	375	Rôle des centres de contrôle moteur du tronc cérébral dans le maintien de l'équilibre, la régulation de la posture et l'orientation du regard	389
Organisation des contrôles moteurs descendants	375	Lésions des voies motrices descendantes: le syndrome pyramidal	395
Voies corticospinales et corticobulbaires	377		
Organisation fonctionnelle du cortex moteur primaire	380		
Le cortex prémoteur	387		
chapitre 18 Modulation des mouvements par les ganglions de la base			399
Vue d'ensemble	399	Les circuits internes du système des ganglions de la base	405
Les connexions afférentes des ganglions de la base	399	La dopamine module le système des ganglions de la base	407
Les connexions efférentes des ganglions de la base	402	Troubles hypokinétiques et hyperkinétiques du mouvement	408
Données fournies par l'étude des mouvements oculaires	404		
chapitre 19 Modulation des mouvements par le cervelet			417
Vue d'ensemble	417	Les circuits internes du cervelet	423
Organisation du cervelet	417	Les circuits cérébelleux et la coordination du mouvement en cours	426
Les connexions afférentes du cervelet	419	Les conséquences de lésions du cervelet	429
Les connexions efférentes du cervelet	421		
chapitre 20 Les mouvements oculaires et l'intégration sensorimotrice			435
Vue d'ensemble	435	Le contrôle nerveux des saccades oculaires	440
À quoi servent les mouvements oculaires?	435	Le contrôle nerveux des mouvements de poursuite continue	449
Actions et innervation des muscles extra-oculaires	436	Le contrôle nerveux des mouvements de vergence	449
Les types de mouvements oculaires et leurs fonctions	438		
chapitre 21 Le système nerveux végétatif			451
Vue d'ensemble	451	Le contrôle central des fonctions végétatives	464
Premiers travaux sur le système nerveux végétatif	453	La neurotransmission dans le système nerveux végétatif	466
Caractéristiques du système végétatif	454	Régulation végétative des fonctions cardiovasculaires	468
La division sympathique du système végétatif	456	Régulation végétative de la vessie	470
La division parasympathique du système végétatif	460	Régulation végétative des fonctions sexuelles	472
Le système nerveux entérique	461		
Les composantes sensitives du système nerveux végétatif	462		

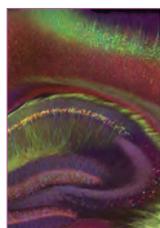


PARTIE IV

Le cerveau qui change

chapitre 22 Les débuts du développement cérébral		477	
Vue d'ensemble	477	La genèse de la diversité neuronale	494
La formation du système nerveux: gastrulation et neurulation	477	Anomalies génétiques et perturbations du développement cérébral chez l'homme	496
La formation des grandes subdivisions de l'encéphale	481	La migration des neurones dans le système nerveux périphérique	499
Les bases moléculaires de l'induction neurogène	485	La migration des neurones dans le système nerveux central	502
Un réseau intégré de signaux inducteurs définit l'identité des neurones	489	Mécanismes moléculaires de la migration neuronale et anomalies de la migration corticale	503
La différenciation initiale des neurones et de la glie	489		
Régulation moléculaire de la morphogénèse	493		
 chapitre 23 La construction des circuits neuraux		 507	
Vue d'ensemble	507	La formation des cartes topographiques	519
La polarisation neuronale: première étape dans la formation des circuits neuraux	508	La formation sélective des synapses	521
Le cône de croissance de l'axone	509	Contrôle des connexions neuronales par les interactions trophiques	523
Bases moléculaires de la motilité du cône de croissance	510	Interactions compétitives et formation des connexions neuronales	525
Les signaux non diffusibles de guidage de l'axone	513	La base moléculaire des interactions trophiques	529
Chimioattraction et chimiorépulsion	517	La signalisation par les neurotrophines	533
 chapitre 24 Modifications des circuits neuraux sous l'effet de l'expérience		 537	
Vue d'ensemble	537	Utilisation expérimentale de la compétition	550
Activité neurale et développement	537	Amblyopie, strabisme et périodes critiques pour la vision chez l'homme	551
Les périodes critiques	538	Les périodes critiques dans les autres systèmes sensoriels	552
Corrélat cellulaires et moléculaires de la plasticité dépendant de l'activité au cours des périodes critiques	542	Le développement du langage, exemple de période critique chez l'homme	553
Périodes critiques lors du développement du système visuel	543	Développement du cerveau humain, plasticité et périodes critiques	554
Effets de la privation visuelle sur la dominance oculaire	545		
 chapitre 25 Réparation et régénération dans le système nerveux		 559	
Vue d'ensemble	559	La régénération des nerfs périphériques	563
Le cerveau lésé	559	Base cellulaire et moléculaire de la réparation des nerfs périphériques	564
Réorganisation fonctionnelle sans réparation	560	La régénération des synapses périphériques	567
Trois types de réparation neuronale	562		

La régénération après lésion du système nerveux central	570	Neurogenèse dans le cerveau adulte des mammifères	577
Réactions cellulaires et moléculaires aux lésions cérébrales	570	Mécanismes cellulaires et moléculaires de la neurogenèse adulte	579
La croissance des axones après une lésion cérébrale	575	Neurogenèse adulte, cellules souches et réparation cérébrale chez l'homme	580
Neurogenèse dans le système nerveux central adulte	575		
Neurogenèse adulte chez des vertébrés non-mammifères	577		



PARTIE V

Fonctions cérébrales complexes

chapitre 26 Aires corticales associatives et cognition 587

Vue d'ensemble	587	Les aires corticales associatives du lobe temporal contrôlent la reconnaissance	596
Les aires corticales associatives	587	Les « neurones de reconnaissance » du cortex temporal du singe	598
Vue d'ensemble de la structure du cortex	588	Les aires corticales associatives du lobe frontal contrôlent la planification et la prise de décision	599
Caractéristiques propres aux aires corticales associatives	589	Les « neurones de planification » du cortex frontal du singe	603
Les aires corticales associatives du lobe pariétal contrôlent l'attention	591		
Les « neurones attentionnels » du cortex pariétal du singe	594		

chapitre 27 Le langage et la parole 607

Vue d'ensemble	607	Recherche des différences anatomiques entre les hémisphères droit et gauche	618
Le langage est à la fois localisé et latéralisé dans le cerveau	607	La cartographie des fonctions linguistiques	619
Les aphasies	610	Le rôle de l'hémisphère droit dans le langage	622
Confirmation de la latéralisation du langage et observations connexes	615	Le langage des signes	622

chapitre 28 Le sommeil et la veille 625

Vue d'ensemble	625	Les circuits nerveux du sommeil	637
Pourquoi dort-on ?	625	Les interactions thalamocorticales impliquées dans le sommeil	641
Le cycle circadien veille-sommeil	628	Les troubles du sommeil	643
Les phases du sommeil	631		
Modifications physiologiques au cours du sommeil	635		
Autres fonctions possibles du sommeil paradoxal et du rêve	636		

chapitre 29 Les émotions	647		
Vue d'ensemble	647	Relations entre le néocortex et l'amygdale	660
Modifications physiologiques accompagnant les émotions	647	Latéralisation corticale des fonctions émotionnelles	661
L'intégration du comportement émotionnel	650	Émotion, raison et comportement social	662
Le système limbique	652	Renforcement émotionnel et addiction	663
L'importance de l'amygdale	653		
chapitre 30 Le sexe, la sexualité et le cerveau			669
Vue d'ensemble	669	Bases cellulaires et moléculaires des structures et des comportements présentant un dimorphisme sexuel	684
Dimorphismes sexuels somatiques, nerveux et comportementaux	669	Les récepteurs des stéroïdes du cerveau adulte et leurs réponses	686
Sexe, gonades, corps et cerveau	671	Anomalies génétiques du sexe génotypique et phénotypique dans l'espèce humaine	687
Influences hormonales sur le dimorphisme sexuel	674	Orientation sexuelle et cerveau : analyse moléculaire et génétique	688
Dimorphismes sexuels primaires dans le cerveau	677	Orientation sexuelle et structure du cerveau humain	690
Dimorphismes cérébraux relatifs aux comportements reproducteurs	678	Différences liées au sexe dans les fonctions cognitives	691
Dimorphismes structuraux et fonctionnels relatifs à la parturition et aux comportements parentaux	680		
chapitre 31 La mémoire humaine			695
Vue d'ensemble	695	L'oubli	702
Catégories qualitatives de la mémoire humaine	695	Processus cérébraux de l'acquisition et du stockage des souvenirs en mémoire déclarative	703
Catégories temporelles de la mémoire	696	Processus cérébraux de l'acquisition et du stockage de la mémoire et de l'apprentissage non déclaratifs	711
Consolidation et amorçage	698	Mémoire et vieillissement	712
Importance des associations pour le stockage de l'information	699		
Apprentissage conditionné	700		
Appendice Survol de la neuroanatomie humaine			717
Vue d'ensemble	717	Faces dorsale et ventrale du cerveau	729
Terminologie neuroanatomique	717	Face sagittale médiane du cerveau	730
Les grandes subdivisions du système nerveux central	718	Anatomie interne du cerveau	731
Anatomie externe de la moelle épinière	720	Vascularisation du cerveau et de la moelle épinière	735
Anatomie interne de la moelle épinière	721	La barrière hémato-encéphalique	741
Le tronc cérébral et les nerfs crâniens	722	Les méninges	742
Face latérale du cerveau	728	Le système ventriculaire	742
Atlas Le système nerveux central humain			745
Glossaire			G-1
Références iconographiques			RI-1
Index			I-1
Remerciements			

Préface

*En hommage à Marc Jeannerod,
décédé en juillet 2011, qui a toujours soutenu
la publication de cet ouvrage.*

Le terme anglais *Neuroscience* se traduit en français par Neurosciences. C'est donc cette terminologie qui a été retenue pour la traduction française de l'excellent traité coordonné par D. Purves. Le pluriel de Neurosciences utilisé par la langue française traduit la multiplicité des approches utilisées par les chercheurs qui s'efforcent de comprendre le système nerveux. Ces approches ont longtemps évolué pour leur propre compte, séparées par des frontières disciplinaires: la neurophysiologie relevait des départements de physiologie et la neuro-anatomie des départements d'anatomie. Rares étaient ceux qui, avant les années 1970, tentaient d'aborder un même problème, celui de la vision par exemple, sous un angle fonctionnel, c'est-à-dire trans-disciplinaire. Le singulier du terme anglais, en revanche, traduit l'intégration de l'ensemble des sous-disciplines qui ont trait à l'étude du système nerveux en une seule, réunifiant en quelque sorte l'objet «cerveau» à partir de ses constituants. C'est entre ces deux conceptions que se situent le traité de Purves et ses collaborateurs.

La division en grandes sections retenue ici obéit avant tout à un autre impératif, celui de la logique et de la clarté didactique. Les neurosciences moléculaires et cellulaires sont abordées en premier, comme base commune du fonctionnement nerveux; les fonctions sensorielles et motrices sont ensuite décrites en détail les unes après les autres; enfin, les «Fonctions cérébrales complexes», sont étudiées à la fin. Toutefois, cette progression classique, du plus élémentaire vers le plus intégré, est interrompue pour laisser place à une longue section sur «Le cerveau qui change». Ainsi est introduite la plasticité cérébrale, sujet interdisciplinaire par excellence qui, du développement à l'apprentissage, fait intervenir des connaissances appartenant aussi bien au niveau moléculaire, qu'au niveau cellulaire ou au niveau cognitif.

La prise en compte d'une approche transversale des fonctions nerveuses fait également l'objet des nombreux encadrés qui jalonnent l'exposé. Il s'agit de textes documentés, comportant une bibliographie spécifique, et faisant chaque fois le point sur une question. Ce sont de véritables fenêtres de connaissance, apportant une information qui dépasse de loin ce qui est requis pour comprendre la fonction étudiée. La plupart de ces encadrés apportent un éclairage physiopathologique («Les maladies qui affectent la transmission synaptique», «Neurotransmission aminergique et maladies psychiatriques», «Maladies à prions»), voire même clinique («La dégénérescence maculaire», «Les membres fantômes», «L'obésité»). D'autres ont un intérêt plus général, comme «La marijuana et le cerveau», «La capsaïcine», «La musique», ou encore «La psychochirurgie».

Cette excellente initiative, en cassant quelque peu la nécessaire austérité du texte, donne un attrait indéniable à cet ouvrage où le plaisir de lire s'ajoutera un plaisir d'apprendre.

Ainsi préparé, l'étudiant et le chercheur seront prêts à aborder ce que d'aucuns considèrent comme «l'agenda» des neurosciences pour les années à venir (1). Cet agenda consiste d'abord à approfondir et confirmer les acquis dans le domaine fondamental de la signalisation de l'information nerveuse et de son transfert entre les neurones. C'est à ce niveau, on le sait, que continuent de s'élaborer les applications thérapeutiques, avec les nouveaux médicaments et les marqueurs utilisés pour le diagnostic et la prévention des maladies. Un autre volet de cet agenda, qui, comme nous l'avons vu, n'a pas échappé aux auteurs du Traité, est celui de la mise en place des circuits neuronaux. Les problèmes de la détermination de l'identité neuronale, de l'expression génétique, du contrôle de la survie des neurones, de la formation et de la stabilisation des connexions, de la formation des ensembles neuronaux, sont autant de problèmes critiques pour aborder la pathologie neuro-développementale: c'est de là que viendront les nouvelles avancées pour des affections comme l'épilepsie, la schizophrénie ou l'autisme infantile. La question de la plasticité nerveuse dépasse en fait largement la période du développement. Les maladies liées au vieillissement cellulaire et à l'affaiblissement de l'expression génique, à la dégénérescence de neurones spécifiques sont aussi d'immenses champs d'application pour les recherches futures. C'est dans ce domaine que pourront se développer des approches thérapeutiques réparatrices exploitant la plasticité des cellules ayant conservé leur potentiel de différenciation.

Les succès obtenus dans les dernières décennies sont autant d'encouragements pour progresser dans ces domaines. Il en est un autre, cependant, où les connaissances progressent plus lentement, celui des neurosciences cognitives, qui ne sont sans doute qu'au début de leur trajectoire. L'avènement de la neuro-imagerie fonctionnelle constitue l'outil spécifique qui lui manquait, et dont l'utilisation de plus en plus généralisée permet maintenant d'aborder la question des relations entre les structures anatomiques et les niveaux de traitement de l'information. Comment et sous quelle forme l'information est-elle encodée, interprétée (perception), stockée (mémoire), utilisée pour anticiper les conséquences de l'action, pour guider le comportement, pour communiquer? L'utilisation de la neuro-imagerie devra être encadrée par une évolution conceptuelle, condition indispensable pour concevoir le passage de l'étude analytique de systèmes modulaires, comme le système

visuel, à l'étude de fonctions plus globales, comme l'attention, la reconnaissance des visages, ou la compréhension des états mentaux de nos congénères. Une nouvelle interdisciplinarité se dessine, autour du programme des Sciences Cognitives, qui fait intervenir conjointement, outre les neurosciences, les ressources de la psychologie, de la linguistique et de la philosophie (2). Cette évolution nécessitera à son tour la mise au point de méthodes d'imagerie plus rapides permettant de visualiser en ligne la circulation de l'information au sein des réseaux fonctionnels propres à chaque opération cognitive. Le *Traité* fournit plusieurs illustrations de cette démarche, en particulier dans le domaine du langage ou de l'expression des émotions.

À terme, on doit se poser la question de la nécessité d'une réunification des neurosciences, du niveau moléculaire au niveau cognitif, pour rechercher l'inscription biologique des phénomènes complexes. Peu de laboratoires

sont encore préparés à cette nouvelle révolution qui fera intervenir conjointement les spécialistes de la neurogénétique, de la neuropsychologie, de la psychiatrie. Cette recherche, on l'imagine, touche de plus en plus de domaines sensibles et suscite, à juste titre, la méfiance de nos contemporains. La recherche en neurosciences devra s'adjoindre une réflexion dans le domaine de l'éthique. L'intrusion de la science dans le domaine privé, la possibilité de modifier le comportement, la perspective d'une amélioration des capacités cognitives, tels sont quelques-uns des problèmes qui devront être abordés par la « neuroéthique » (3), une branche de plus à ajouter à l'arbre déjà touffu des neurosciences.

Marc JEANNEROD

Professeur honoraire à l'Université
Claude Bernard, Lyon

1. Albright, Jessel, Kandel & Posner (2000), Neuroscience: a century of progress and the mysteries that remain. *Cell*, 100, S1-S55.

2. Tiberghien et collaborateurs (2002), *Dictionnaire des sciences cognitives*. Paris, Armand Colin.

3. Evers, K. (2009), *Neuroéthique – Quand la matière s'éveille*, Paris, Odile Jacob.

Préface

Les nouveautés de cette édition

Le PURVES a pour ambition d'exposer à un large public les données les plus récentes en neurosciences. Le Professeur Andrea Volterra, auteur de nombreux articles scientifiques relatifs au système nerveux et chercheur à la pointe dans le domaine des neurosciences, nous éclaire ici sur les nouveautés les plus significatives introduites dans cette 5^e édition.

La nouvelle édition de cet ouvrage consacré aux neurosciences moléculaires et cellulaires apporte d'importantes mises à jour concernant d'abord les structures des protéines de signalisation, les canaux ioniques et les transporteurs. Elle s'enrichit de nombreuses avancées technologiques ou de nouvelles hypothèses. Par exemple, une nouvelle théorie fascinante concernant la signalisation synaptique est exposée ici pour la première fois. Signalons aussi la théorie de la « synapse tripartite », étendant le domaine de l'intégration et du traitement des signaux synaptiques cérébraux à la communication neurones-glie (1, 2, 3). Cette théorie, confinée jusqu'à l'heure actuelle au domaine expérimental, pourrait révolutionner notre compréhension du fonctionnement cérébral dans les années à venir et doit donc faire d'ores et déjà partie des notions que doivent connaître l'étudiant et le chercheur afin de développer leur esprit critique. Ils seront ainsi prêts à évaluer la pertinence des futurs travaux relatifs à la signalisation de l'information nerveuse, en gardant à l'esprit cette idée novatrice suggérant que le système nerveux fonctionne de façon intégrée au niveau cellulaire, avec les neurones, la glie et les éléments vasculaires en communication continue.

Les fonctions sensorielles et motrices sont ensuite décrites. D'importantes nouvelles notions concernant la modulation de la douleur et de l'odorat sont introduites. Ainsi, les dernières nouveautés concernant la nature moléculaire des récepteurs de la douleur sont exposées. Parmi les fonctions sensorielles, l'odorat et le goût ont longtemps été négligés par les chercheurs en neurosciences. Pourtant, plusieurs travaux suggèrent que ces modalités revêtent une importance considérable, notamment dans la modulation des émotions. Cette 5^e édition comporte une importante mise à jour sur les mécanismes intracellulaires de la transduction des odeurs et sur leur traitement cortical.

Une longue quatrième partie consacrée au « cerveau qui change » introduit ensuite le développement du système nerveux et de sa régénération. Cette nouvelle édition du

PURVES met ainsi l'accent sur la similarité des mécanismes moléculaires de l'embryologie du système nerveux et des mécanismes impliqués dans sa régénération. Il s'agit d'une thématique particulièrement importante à l'heure où les thérapies utilisant des cellules souches constituent une voie prometteuse dans le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer devenue, suite au vieillissement de la population, un problème majeur de santé publique.

La dernière partie de l'ouvrage est consacrée aux fonctions cérébrales complexes. À ce propos et de manière pertinente, cette 5^e édition s'attarde beaucoup plus sur les substrats moléculaires intervenant dans les mécanismes impliqués dans ces processus fascinants. En particulier, d'importants concepts relatifs à la chimie des émotions ont été introduits.

De façon remarquable, grâce à cette 5^e édition, le PURVES reste à la pointe des neurosciences et constitue une somme de connaissances destinées à un public diversifié, comprenant notamment les professeurs et étudiants de médecine, biologie, psychologie et sciences cognitives.

Andrea VOLTERRA

Professeur de Neurosciences à l'Université de Lausanne, Suisse

Références

- VOLTERRA A. et MELDOLESI J. (2005), Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues, *Nat Rev Neurosci.*, 6, 626-640.
- VOLTERRA A., LIAUDET N. et SAVTCHOUK I. (2014), Astrocyte Ca²⁺ signaling: an unexpected complexity, *Nat Rev Neurosci.*, 15, 327-335.
- ARAQUE A., CARMIGNOTO G., HAYDON P.G., OLIET S.H., ROBITAILLE R. et VOLTERRA A. (2014), Gliotransmitters travel in time and space, *Neuron*, 81, 728-739.

Avant-propos

Depuis près de quatre siècles, le monde occidental est profondément influencé par la pensée dualiste de René Descartes. Pour lui, et pour nombre de penseurs, de philosophes et de scientifiques qui lui ont succédé, esprit et matière sont deux entités fondamentalement différentes et il est impossible de comprendre l'esprit, et donc le comportement humain, en étudiant la matière. Il y a quelques décennies seulement, ce postulat restait largement admis. Aujourd'hui encore, de nombreuses reliques du dualisme cartésien persistent. En médecine par exemple, le cerveau occupe toujours une place à part puisqu'il est le centre d'intérêt de deux disciplines : la psychiatrie, qui s'occupe des troubles de l'esprit, et la neurologie, qui diagnostique et traite les désordres biologiques du système nerveux. Dans la recherche aussi, la frontière entre la matière et l'esprit, entre le corps et l'âme, entre le cerveau et les autres organes est restée longtemps infranchissable. Pourtant, de très vieilles observations auraient dû, il y a bien longtemps, renvoyer le dualisme cartésien dans les manuels d'histoire. Dès le milieu du XIX^e siècle, le cas de Phineas Gage constituait déjà un indice sérieux mettant à mal la pensée cartésienne. Gage était un contremaître des chemins de fer du Vermont qui, lors d'un accident sur un chantier, avait perdu une partie de son cortex frontal. Suite à cette blessure, Gage, quoique parfaitement valide et sain au premier abord, avait complètement changé de comportement et son entourage ne cessait de se plaindre en ces mots devenus célèbres : « Gage n'était plus Gage. » Ce cas malheureux aurait dû alerter les scientifiques sur l'incongruité du dualisme cartésien. Malgré cela, il aura fallu attendre les travaux de Hanna et d'Antonio Damasio pour que tous les enseignements soient tirés de la dramatique histoire de Gage. Antonio Damasio publia en 1995, soit 150 ans après l'accident de Gage, un livre devenu best-seller intitulé « L'erreur de Descartes »¹. D'autres pionniers avaient déjà lancé les bases des neurosciences modernes et leurs hypothèses auraient dû inciter les chercheurs à étudier plus tôt la « biologie de l'esprit ». Les travaux de Jean-Baptiste de Lamarck et la théorie de la sélection naturelle publiée par Charles Darwin en 1859 suggéraient un continuum entre l'homme et les autres animaux et remettaient ainsi largement en cause le concept d'animal machine évoqué par Descartes. Darwin fut également un des initiateurs de la psycho-évolution en publiant, en 1872, son ouvrage intitulé « L'Expression des émotions chez l'homme et les animaux ». Wilder Penfield, plus récemment, montra qu'il était possible de déclencher la résurgence de souvenirs en stimulant électriquement la surface du cortex. Malgré toutes ces observations, les chercheurs ont longtemps résisté à la tentation d'étudier la biologie de l'« âme ». Pétris par quatre

siècles de pensée cartésienne et peut-être aussi influencés par des convictions philosophiques et religieuses, ils ont hésité à mélanger éprouvettes et esprit. Probablement étaient-ils aussi inquiets par ce qu'ils risquaient de découvrir. Des sentiments aussi nobles que l'amour, la passion et l'empathie allaient être expliqués en termes de signaux moléculaires et électriques. L'homme, après avoir appris qu'il habitait dans un recoin de l'univers et non en son centre et qu'il était issu du vagin d'une guenon et non de la cuisse de Jupiter² allait maintenant se rendre compte que son intelligence et que ses émotions n'étaient que le résultat de forces physiques et chimiques...

Quoi qu'il en soit et malgré toutes ces péripéties, les neurosciences se sont maintenant largement lancées dans l'ère de la biologie. Il ne fait plus guère de doute que le cerveau, comme n'importe quel autre organe, pourra être compris à la lumière de la démarche expérimentale. On n'hésite plus aujourd'hui à étudier à l'aide d'instruments de mesure, de systèmes d'imagerie et d'enregistreurs électroniques les tâches intellectuelles complexes et même les émotions. On commence à comprendre les substrats chimiques de l'amour, de la peur, du langage, de la mémoire... Aime-t-on moins pour autant? Le sentiment amoureux a-t-il pour autant perdu de sa magie? Certainement pas! « Comprendre » le monde n'a jamais rien enlevé à sa beauté. Déchiffrer les mécanismes des émotions n'empêche pas de les vivre. Depuis que la superstition, la magie et le surnaturel ont laissé la place à la science, l'univers qui nous entoure, les phénomènes que nous observons et le fonctionnement de notre propre corps nous apparaissent encore bien plus extraordinaires et captivants.

Au fil des années, le « Purves » s'est imposé comme LA référence en neurosciences. Ce remarquable ouvrage se lance sans hésitation dans la description des découvertes les plus récentes sur la biologie des fonctions cérébrales complexes. En suivant constamment l'évolution des recherches dans le domaine, cet ouvrage fournira tant à l'étudiant, qu'au chercheur ou qu'au praticien les dernières données disponibles concernant ces fascinants sujets.

Bien entendu, on ne demande pas à celui qui ne sait pas faire une addition de comprendre la physique quantique. De la même manière, l'étude des fonctions cérébrales complexes nécessite une connaissance approfondie de la physiologie des cellules qui constituent le système nerveux. La première partie de l'ouvrage est consacrée à cette thématique. Là aussi, les données les plus récentes sur le sujet sont exposées. Par exemple, le rôle des astrocytes dans la transmission synaptique est expliqué en détail. Il y a quelques années seulement, les astrocytes étaient considérés comme de simples cellules de soutien du tissu nerveux. Au

mieux leur reconnaissait-on un rôle dans la formation de la synapse. Les données récentes montrent que ces cellules spécialisées jouent un rôle majeur dans la transmission de l'information. Cette hypothèse, encore incomplètement démontrée, constitue une révolution dans le monde de la neurophysiologie cellulaire tant on a longtemps pensé que seuls les réseaux de neurones constituaient le substrat de l'intelligence.

Historiquement, les neurophysiologistes ont surtout étudié le fonctionnement des organes des sens et du contrôle moteur. Plus faciles d'accès que les fonctions cérébrales complexes, ces deux domaines ont longtemps constitué l'essentiel des recherches en neurosciences. Ces sujets font l'objet de deuxième et troisième parties. On trouve dans les organes des sens des mécanismes extraordinaires façonnés par des centaines de millions d'années d'évolution. Mais, au-delà de l'intérêt évident que peuvent susciter ces chapitres, ils permettent de donner au lecteur les bases permettant de comprendre le fonctionnement des circuits neuraux et, de là, la biologie des fonctions supérieures. Contrairement aux circuits sous-tendant les fonctions complexes, ceux de la rétine ou des ganglions de la base, par exemple, sont relativement bien compris. Ils fournissent sans nul doute des indices sur la physiologie des aires corticales et leur étude permettra au lecteur d'acquérir les connaissances nécessaires à la lecture des futurs travaux qui permettront d'élucider le fonctionnement des circuits plus complexes, mais basé sur les mêmes règles, qui constituent le cortex.

La quatrième partie de l'ouvrage s'intéresse au développement du système nerveux ainsi qu'aux mécanismes de régénération et de réparation. Longtemps, la neuroembryologie macroscopique n'a eu qu'un intérêt académique et n'était indispensable que pour la compréhension de malformations monstrueuses dramatiques mais heureusement rarissimes. L'avènement de la neuroembryologie moléculaire a complètement bouleversé cet état d'esprit. L'importance prise dans nos sociétés par les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer est certainement à la base de cet intérêt renaissant pour la neuroembryologie. Beaucoup pensent aujourd'hui que la compréhension des mécanismes moléculaires qui induisent la formation des structures nerveuses embryonnaires, des premiers neurones et des premières synapses permettra de développer de nouvelles stratégies afin de compenser la disparition pathologique des neurones et de leurs connexions. Ce domaine est dès lors en constante évolution et, depuis la publication de la précédente édition de cet ouvrage, de nombreuses données se sont encore accumulées. Elles sont largement exposées dans l'actuelle édition.

Enfin, l'ouvrage se termine par une importante section consacrée à la physiologie des fonctions supérieures. Si l'on peut sans crainte affirmer que l'essentiel du fonctionnement du cœur, du foie ou des reins est compris, l'état des connaissances sur les fonctions supérieures assurées par le cerveau reste extrêmement limité. Il faut bien l'avouer : l'essentiel nous échappe. Bien entendu, de nombreuses découvertes ont été faites grâce à l'utilisation d'organismes modèles tels que la souris. Mais, pour aller plus loin et

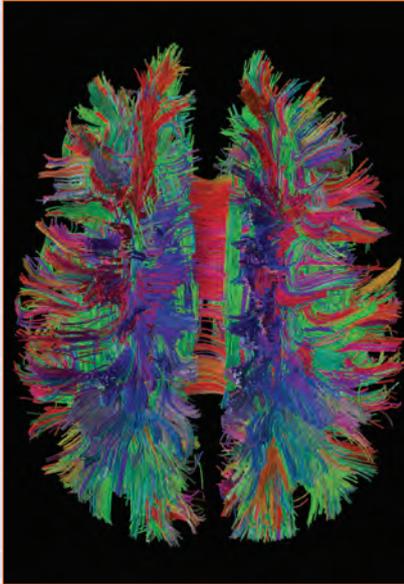
percer les plus grands mystères du cerveau, les chercheurs doivent maintenant étudier des sujets humains ou, éventuellement, leurs proches cousins que sont les grands singes. Or, cette recherche est largement limitée par les problèmes éthiques qu'elle soulève. Heureusement, on a récemment assisté à l'émergence de techniques non invasives d'analyse de l'activité corticale qui ont permis de mieux identifier les corrélats neuronaux des fonctions supérieures. Ainsi, des avancées décisives ont été réalisées ces dernières années. Pour autant, la conscience, les émotions, la mémoire ou le langage sont des phénomènes qui restent encore largement incompris. En particulier, le lien entre l'activité corticale et la perception subjective est totalement mystérieux. Comment l'activité électrique du cortex visuel par exemple génère-t-elle l'image mentale que nous construisons ? Aucune réponse satisfaisante n'est actuellement apportée à cette question. À vrai dire, même les approches expérimentales permettant d'étudier cette fascinante énigme sont à ce jour inexistantes. Le lecteur pourrait dès lors se sentir frustré à la lecture de ces chapitres. Qu'il soit néanmoins assuré que cet ouvrage lui fournira toutes les connaissances les plus récentes dans le domaine. Il va sans dire qu'il lui faudra sans cesse se maintenir à jour, dans ce domaine plus encore que dans tout autre, mais il est certain que le « Purves » lui donnera le bagage nécessaire à la compréhension des futures recherches qui seront publiées sur le sujet.

Cet ouvrage n'est pas seulement un livre de physiologie normale. Il laisse également une large part à la pathologie du système nerveux. Cela permettra évidemment au praticien de faire le lien entre la clinique, la physiopathologie et la physiologie normale. Mais l'ensemble de ces données relatives aux maladies du système nerveux intéressera certainement un bien plus large public. En neurosciences, plus encore que dans d'autres disciplines, la compréhension des mécanismes physiopathologiques permet aussi de mieux comprendre la physiologie normale. Nombre de mécanismes normaux ont d'ailleurs initialement été compris suite à l'étude de leur dysfonctionnement. D'aucuns affirment que tout étudiant devrait étudier la symptomatologie des AVC afin de connaître précisément la fonction des différentes parties du cerveau. Cet aspect de l'ouvrage a donc clairement des vertus pédagogiques.

Par sa présentation didactique, par son contenu sans cesse remis à jour et par ses explications relatives à la pathologie, « Neurosciences » s'adresse à un large public. Il figurera donc en bonne place dans la bibliothèque de l'étudiant, du chercheur ou du praticien et constituera une source intarissable de connaissances. L'esprit critique ne naît pas de rien. Il trouve sa source dans l'étude sans cesse renouvelée des données de la science. En exposant les dernières avancées dans le domaine des neurosciences et en remettant en question les théories d'autrefois, cet ouvrage permettra donc au lecteur de se forger une pensée critique et de faire sienne la célèbre maxime de Voltaire : « Le doute est un état mental désagréable mais la certitude est ridicule ».

Philippe GAILLY et Nicolas TAJEDDINE,
traducteurs de la 5^e édition

1. *L'erreur de Descartes*, Antonio R. Damasio, Éditions Odile Jacob, 1995.
2. *L'Heure de s'enivrer : L'univers a-t-il un sens?*, Hubert Reeves, Éditions du Seuil, 1986.



chapitre 01

L'étude du système nerveux

Vue d'ensemble

Les neurosciences ont à traiter un large éventail de questions touchant la façon dont le système nerveux de l'homme et des autres animaux se développe, dont il est organisé et dont le fonctionnement produit les comportements. Ces questions peuvent être abordées à l'aide des outils que sont la génétique, la biologie moléculaire et cellulaire, l'anatomie et la physiologie des systèmes, la biologie du comportement et la psychologie. L'étudiant en neurosciences doit donc surmonter une difficulté majeure: comment intégrer les connaissances de tous ordres issues de ces divers niveaux d'analyse en une vision relativement cohérente de la structure et des fonctions du cerveau. Parmi les problèmes qui ont été abordés avec succès, beaucoup concernent la façon dont les principales catégories de cellules du système nerveux – les neurones et la glie – accomplissent leurs tâches fondamentales du point de vue anatomique, physiologique et moléculaire. Diverses sous-populations de neurones forment des ensembles appelés circuits neuraux; ces circuits constituent les éléments principaux des systèmes neuraux qui traitent des types d'information spécifiques. Les systèmes neuraux sous-tendent pour leur part trois grandes fonctions: les systèmes sensoriels assurent la représentation des informations qui concernent l'état de l'organisme et de son environnement; les systèmes moteurs organisent et produisent les actions; les systèmes associatifs relient les versants sensoriel et moteur du système nerveux et sont à la base des fonctions cérébrales dites «supérieures» telles que la perception, l'attention, la cognition, les émotions, le langage et la pensée rationnelle. Ces processus complexes sont essentiels à la compréhension de l'être humain, de son comportement, de son histoire, voire de son avenir.

La génétique, la génomique et le cerveau

Le cerveau comme n'importe quel organe est le produit de l'expression de gènes qui commence pendant l'embryogenèse et se poursuit toute la vie durant. Chaque **gène** comprend des séquences codantes d'ADN (exons), qui sont transcrites en ARN messager, puis en une chaîne d'acides aminés formant une protéine particulière et des séquences régulatrices d'ADN (promoteurs et introns) qui contrôlent le moment, le site et le taux de transcription d'un gène.

L'analyse génétique est donc cruciale pour comprendre la structure, la fonction et le développement des organes et des systèmes, notamment le cerveau et le système nerveux. L'avènement de la **génomique**, qui se concentre sur l'analyse de séquences d'ADN complètes, à la fois codantes et régulatrices, tant au niveau d'une espèce qu'au

ENCADRÉ 1A Les organismes « modèles » en neurosciences

Les neurosciences modernes ont fréquemment pour objectif d'élucider l'organisation et les fonctions du système nerveux humain ainsi que les bases des maladies neurologiques et psychiatriques. Toutefois, il est souvent difficile d'aborder ces questions en étudiant le cerveau humain ; aussi les chercheurs se fondent-ils sur l'étude du système nerveux d'autres espèces animales. Au cours des deux derniers siècles, des informations de première importance sur les détails de l'anatomie, de la biochimie, de la physiologie et de la biologie cellulaire des systèmes neurax ont été obtenues en étudiant le système nerveux d'espèces animales très diverses.

Le choix des espèces étudiées reflète souvent des hypothèses sur une capacité fonctionnelle particulièrement élevée de ces espèces ; le chat, par exemple, a fait l'objet au cours des années 1950 à 1970 de travaux d'avant-garde sur les fonctions visuelles parce que chez cette espèce, la fonction visuelle semble particulièrement importante, ce qui laissait supposer que, dans le cerveau du chat, les régions dédiées à la vision sont bien développées et l'on sait que ces régions sont semblables à celles qui existent chez tous les primates y compris l'homme. De fait, les connaissances actuelles sur la vision humaine sont en grande partie fondées sur des recherches effectuées chez le chat. Les études conduites sur des invertébrés tels que la seiche ou l'aplysie, un gastéropode marin, sont de même à l'origine de progrès majeurs en ce qui concerne la biologie cellulaire fondamentale des neurones, la transmission synaptique et la plasticité synaptique, base de la mémoire et de l'apprentissage. La seiche et l'aplysie ont été choisies parce qu'elles présentent des neurones particulièrement grands possédant une identité stéréotypique et des connexions particulièrement adaptées à l'investigation physiologique. Dans chaque cas, l'animal choisi présentait des avantages permettant de répondre à un certain nombre de questions clés des neurosciences.

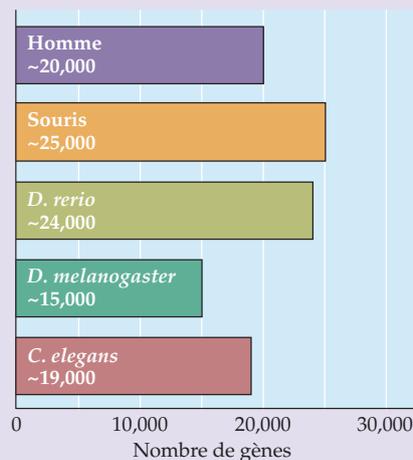
Les recherches entreprises au niveau biochimique, cellulaire, anatomique, physiologique ou comportemental continuent de faire appel à une grande variété d'espèces animales. Cependant, le séquençage de la totalité du génome

d'un petit nombre d'invertébrés, de vertébrés et de mammifères a entraîné beaucoup de laboratoires de neurosciences à adopter de manière informelle quatre organismes « modèles » offrant tous la possibilité de faire des analyses et des manipulations génétiques. La majorité des gènes du génome humain sont exprimés dans le cerveau en développement et dans le cerveau adulte. Ceci est également vrai chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, le poisson-zèbre *Danio rerio* et la souris *Mus musculus*, quatre espèces utilisées communément en génétique et de plus en plus utilisées en neurosciences. Bien que chacune de ces espèces présente des limitations, le fait de disposer de la totalité des séquences de leur génome facilite la recherche sur un grand nombre de questions en neurosciences, tant au niveau moléculaire qu'au niveau cellulaire, anatomique ou fonctionnel. Pour chacune de ces espèces, la richesse des informations génétiques et génomiques permet une manipulation sophistiquée de l'expression et de la fonction de gènes. Dès lors, une fois qu'un gène important pour le développement ou le fonctionnement du cerveau a été identifié, il peut être manipulé de façon spécifique. Chez le ver nématode, la mouche du vinaigre et le poisson-zèbre, des études de criblage à grande échelle d'animaux mutants dont le génome a été modifié de façon aléatoire par des mutagènes chimiques a permis de rechercher des changements structurels et fonctionnels dans le développement (phénotype) et d'identifier les gènes qui sont importants dans certains aspects spécifiques de l'architecture du cerveau ou dans le comportement. Des

Estimation du nombre de gènes du génome de l'homme et de certaines espèces étudiées comme modèles. Noter que le nombre de gènes n'est pas fonction de la complexité de l'organisme : le nématode *Caenorhabditis elegans* est plus simple que la drosophile, mais a plus de gènes qu'elle ; les analyses actuelles indiquent par ailleurs que l'homme et la souris ont à peu près le même nombre de gènes. Une grande proportion de l'activité génique dépend de facteurs de transcription qui contrôlent le moment d'intervention et d'intensité de l'expression d'un gène donné.

efforts similaires, bien que plus limités dans leur portée, ont identifié chez la souris des mutations spontanées ou induites qui perturbent le développement ou le fonctionnement du cerveau. En outre, les manipulations dont résultent ces animaux dits transgéniques permettent d'introduire, de muter ou de supprimer des gènes dans le génome (« knocked out ») en utilisant la capacité remarquable du génome à remplacer des gènes endogènes par de nouvelles séquences similaires. Cette capacité, dite recombinaison homologue, permet d'insérer à l'emplacement du gène normal de l'espèce hôte des constructions d'ADN qui perturbent ou modifient l'expression de gènes spécifiques. Ces approches permettent d'évaluer les conséquences de l'élimination ou de la modification de fonction des gènes.

Certes, on continue d'étudier d'autres espèces. Certains crustacés comme l'écrevisse et le homard et certains insectes tels que la sauterelle et cafard ont été utiles pour établir les règles de base qui régissent le fonctionnement des circuits neuronaux. La grenouille chez les batraciens et le poulet chez les oiseaux continuent d'être d'une grande utilité pour les recherches sur les débuts du développement neural et, parmi les mammifères, le rat est utilisé à grande échelle pour les recherches neuropharmacologiques et comportementales sur les fonctions du cerveau adulte. Enfin, les primates non humains (et tout particulièrement le singe rhesus) offrent la possibilité d'étudier des fonctions cérébrales complexes, voisines de celles que présente le cerveau humain.



ENCADRÉ 1A *Suite*

Cependant, aucune de ces espèces n'offre autant de souplesse pour les manipulations génétiques et génomiques que les quatre espèces citées préalablement. Chaque modèle a con-

tribué à la compréhension que nous avons de la structure, du fonctionnement et du développement cérébral humain. L'utilisation d'animaux particuliers pour l'étude de fonctions clés telles que la vision a permis de mieux comprendre ces fonctions alors que les manipula-

tions génétiques des organismes modèles ont amené des découvertes de gènes clés dans le développement et le fonctionnement cérébral et ont permis d'explorer la fonction cellulaire de certains gènes associés à des maladies humaines.

niveau individuel, a permis de mieux comprendre comment l'ADN nucléaire fournit des instructions permettant l'embryogenèse et le fonctionnement du cerveau.

Selon les estimations actuelles, le génome humain contient environ 20 000 gènes, dont 14 000 sont exprimés pendant le développement et/ou dans le cerveau mature (Figure A.1a). Parmi ceux-ci, environ 8000 sont exprimés dans toutes les cellules et les tissus. Une grande partie de l'information génétique spécifique du cerveau réside donc dans les introns et les séquences régulatrices qui contrôlent

la synchronisation, la quantité, la variabilité et la spécificité cellulaire de l'expression des gènes. Malgré le nombre de gènes communs entre le cerveau et d'autres tissus, leur niveau d'expression et leur localisation varient suivant les régions cérébrales (c'est-à-dire, la quantité d'ARNm exprimé varie de région à région; Figure 1.1B). Ces différences sont le fondement de la diversité et de la complexité des fonctions cérébrales.

L'une des retombées les plus prometteuses du séquençage du génome humain a été la prise de conscience que

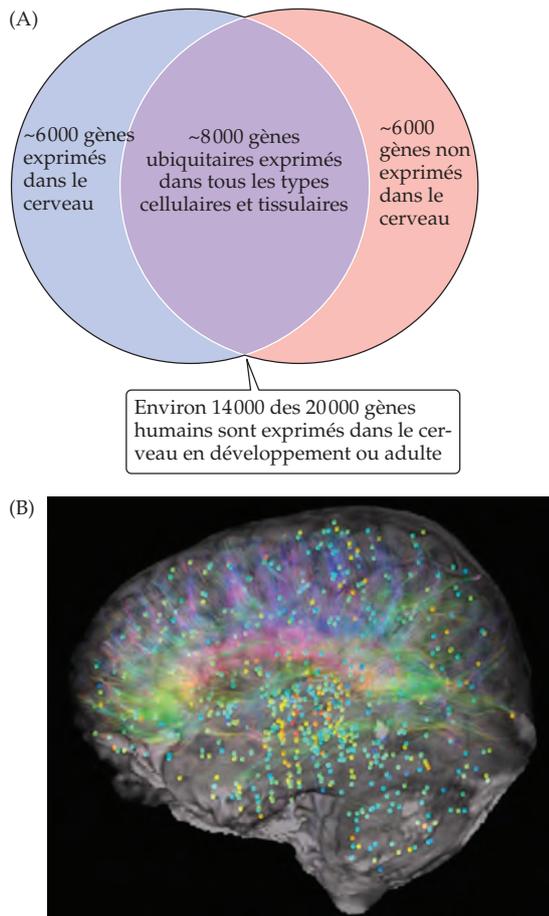
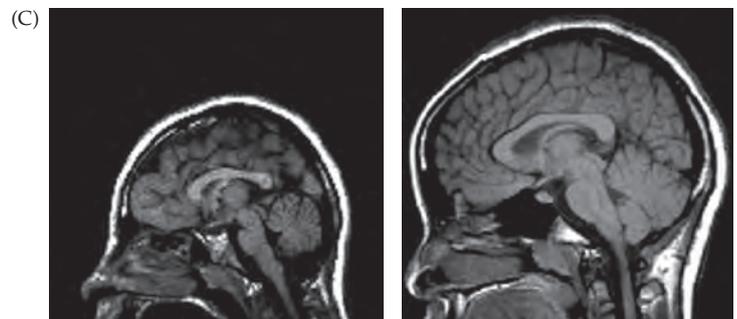


FIGURE 1.1

Le génome et le cerveau. (A) Dans ce diagramme de Venn du génome humain, les régions bleue et mauve représentent les gènes qui sont exprimés sélectivement dans le cerveau ainsi que ceux qui sont exprimés de façon ubiquitaire – et donc trouvés dans le cerveau ainsi que dans tous les autres tissus. (B) La localisation et le niveau d'expression d'un seul gène dans le cerveau humain. Les points indiquent les régions du cerveau où l'ARNm de ce gène particulier peut être trouvé, alors que leur couleur (bleu à l'orange) indique le niveau relatif (faible à élevé) de l'ARNm détecté à chaque endroit. (C) La conséquence d'une mutation d'un gène unique pour le développement du cerveau. Un gène unique, *ASPM* (« abnormal spindle-like microcephaly-associated protein ») affecte la fonction d'une protéine associée au fuseau mitotique et se traduit par une microcéphalie. Chez un patient porteur de la mutation *ASPM* (à gauche), la taille globale du cerveau est considérablement réduite et son organisation anatomique est déformée par rapport au cerveau d'un contrôle normal (à droite) de même âge et de même sexe (A, données de Ramsköld *et al.*, 2009; B gracieusement communiqué par l'Allen Brain Atlas, C, d'après Bond *et al.*, 2002)



l'altération (mutation) d'un petit nombre de gènes, voire d'un seul d'entre eux, peut donner un début d'explication à certaines formes de maladies neurologiques et psychiatriques. Avant que le séquençage des gènes ne devienne une technique de routine, beaucoup de pathologies cérébrales demeuraient entourées de mystère, tant on ignorait en quoi et pourquoi le fonctionnement normal du cerveau était affecté. L'identification des gènes impliqués dans des affections telles que les maladies de Huntington, de Parkinson ou d'Alzheimer, le trouble dépressif majeur ou la schizophrénie, ont constitué une première étape prometteuse dans l'élucidation de ces phénomènes pathologiques et, par là, dans l'élaboration de thérapies rationnelles.

À elles seules, les informations génomiques n'expliquent pas complètement le fonctionnement normal du cerveau ni comment les processus pathologiques le perturbent. Pour atteindre ces objectifs, il est indispensable de connaître la biologie cellulaire, l'anatomie et la physiologie

du système nerveux tant à l'état normal qu'à l'état pathologique.

Les composantes cellulaires du système nerveux

Les cellules ont été reconnues comme les éléments de base des organismes vivants dès le début du dix-neuvième siècle. Mais il fallut attendre que le vingtième siècle soit déjà bien avancé pour qu'on admette que le système nerveux est, comme les autres organes, composé de ces mêmes unités fondamentales.

La raison en est que la première génération des neurobiologistes « modernes » du dix-neuvième siècle ne disposait ni des microscopes ni des techniques de coloration d'une résolution suffisante pour mettre en évidence ces unités que sont les cellules nerveuses. Les formes extraor-

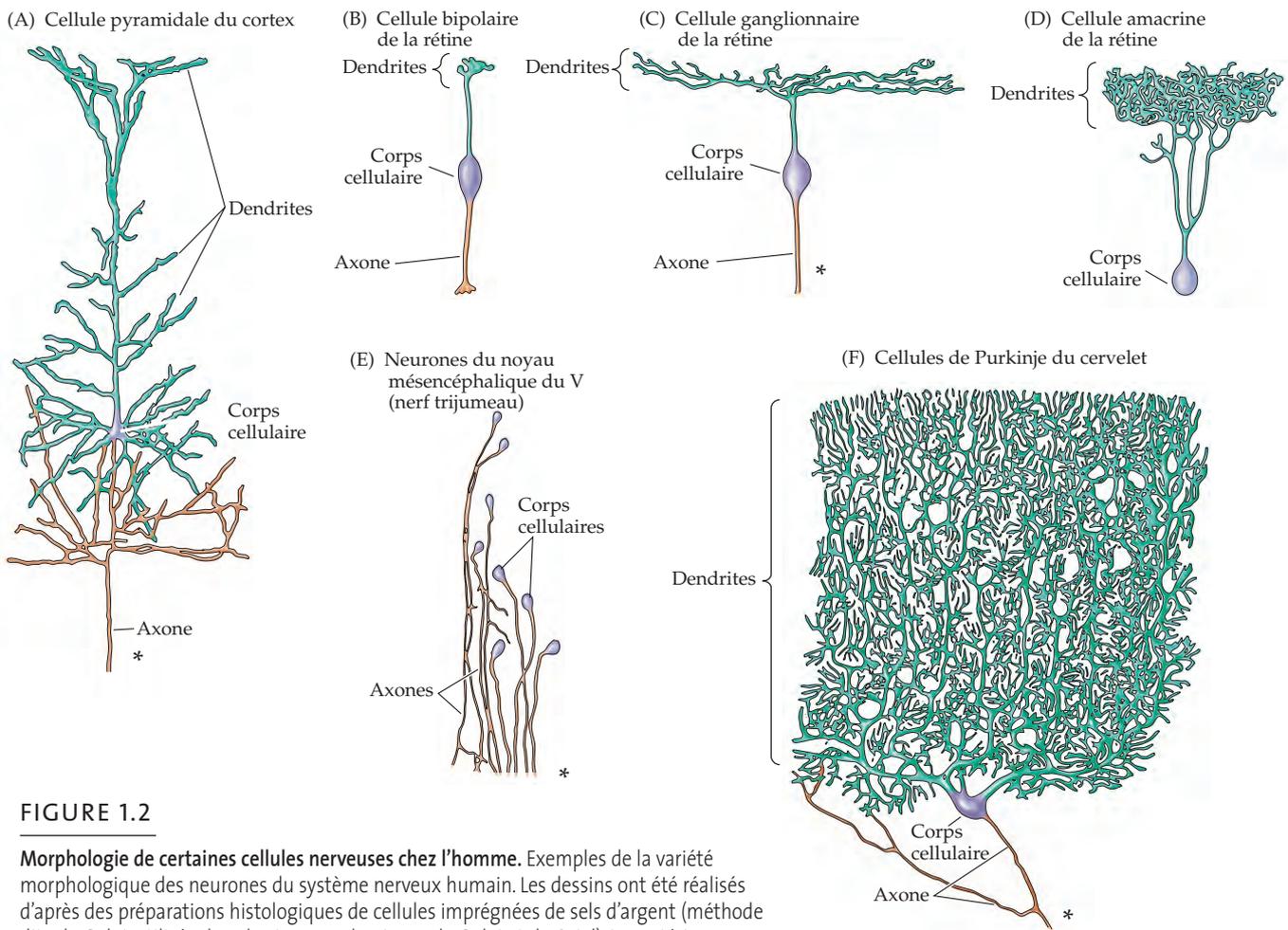
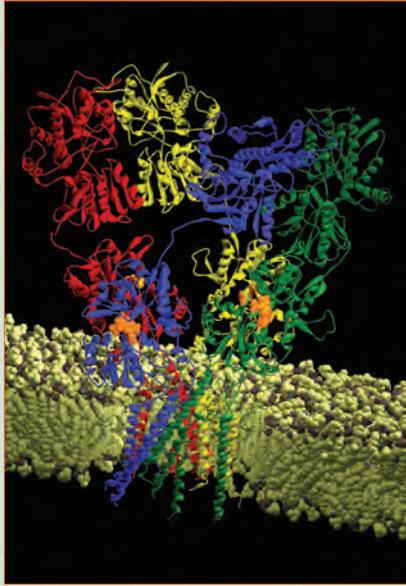


FIGURE 1.2

Morphologie de certaines cellules nerveuses chez l'homme. Exemples de la variété morphologique des neurones du système nerveux humain. Les dessins ont été réalisés d'après des préparations histologiques de cellules imprégnées de sels d'argent (méthode dite de Golgi, utilisée dans les travaux classiques de Golgi et de Cajal). Les astérisques indiquent que l'axone s'étend beaucoup plus loin que ne le représente la figure. On notera que certaines cellules, comme les cellules bipolaires de la rétine, ont un axone très court et que d'autres, comme les cellules amacrines, en sont totalement dépourvues. Les divers dessins ne sont pas à la même échelle.



chapitre 07

La transduction intracellulaire du signal

Vue d'ensemble

Comme il ressort des précédents chapitres, des mécanismes de signalisation électriques et chimiques permettent aux neurones de recevoir des informations et de les transmettre à d'autres neurones. Ce chapitre examine les événements qui sont déclenchés, à l'intérieur des neurones ou d'autres cellules, par l'interaction d'un signal chimique avec son récepteur. En règle générale, ces traitements intracellulaires débutent lorsque des signaux biochimiques extracellulaires, neurotransmetteurs, hormones ou facteurs trophiques, se lient à des récepteurs spécifiques situés soit à la surface des cellules cibles, soit dans leur cytoplasme ou dans leur noyau. Cette liaison active les récepteurs et déclenche des cascades de réactions intracellulaires mettant en jeu des protéines qui fixent la GTP, des seconds messagers, des protéine-kinases, des canaux ioniques et quantité d'autres protéines effectrices qui modifient temporairement l'état physiologique de la cellule cible. Ces diverses voies intracellulaires de transduction du signal peuvent également provoquer des changements plus durables en modifiant la transcription des gènes, avec les répercussions que cela entraîne sur les protéines qui composent les cellules cibles. Le grand nombre d'éléments impliqués dans ces voies intracellulaires de signalisation assure un contrôle temporel et spatial précis des fonctions de neurones individuels, permettant ainsi de coordonner l'activité électrique et chimique des populations neuronales auxquelles ils sont connectés au sein des circuits et des systèmes neuraux.

Les stratégies de la signalisation moléculaire

La communication chimique coordonne le comportement des cellules nerveuses ou gliales lors de processus physiologiques allant de la différenciation neurale à l'apprentissage et à la mémoire. C'est dire que la signalisation moléculaire intervient dans toutes les fonctions du système nerveux et qu'elle les règle avec précision. Pour mener à bien cette communication, des modalités de signalisation chimique d'une diversité et d'une complexité extraordinaires se sont mises en place au cours de l'évolution. Les chapitres précédents ont décrit en détail, d'une part, les mécanismes de signalisation électrique qui rendent les neurones capables d'élaborer des potentiels d'action pour conduire l'information et, d'autre part, la transmission synaptique, forme particulière de signalisation chimique qui transmet cette information d'un neurone à un autre. La signalisation chimique n'est toutefois pas le fait des seules synapses. Parmi les autres formes de communication chimique, il faut mentionner la signalisation **paracrine**, qui a un rayon d'action plus étendu que celui de la trans-

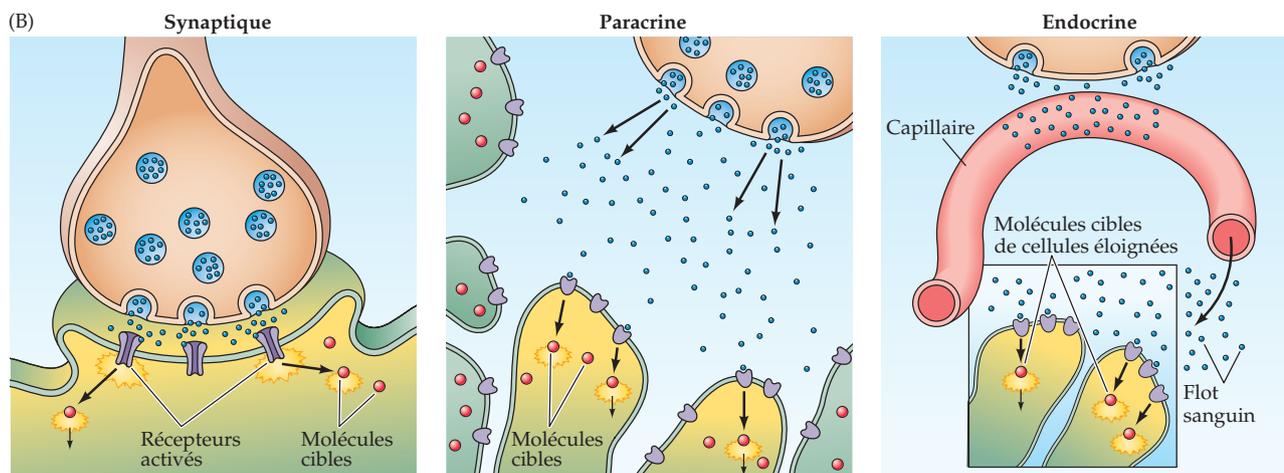
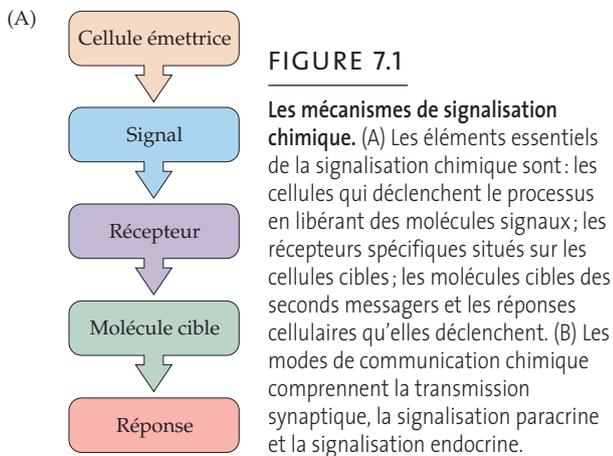
mission synaptique et qui repose sur la sécrétion de signaux chimiques en direction de cellules cibles de l'environnement immédiat, et la signalisation **endocrine** utilisant des hormones déversées dans la circulation sanguine qui les transporte dans tout le corps (Figure 7.1).

Toute signalisation chimique exige trois éléments : un *signal* moléculaire (ou molécule informative) transmettant l'information d'une cellule à une autre, une molécule *récepteur* opérant la transduction de l'information apportée par le signal et une molécule *cible* servant d'intermédiaire dans la réponse cellulaire (Figure 7.1A). La partie de ce processus qui se déroule au sein de la cellule cible est nommée **transduction intracellulaire du signal**. La séquence d'événements déclenchés par la transmission synaptique chimique est un bon exemple de transduction dans le cadre de la communication *intercellulaire* (Figure 7.1B et chapitre 5) : les neurotransmetteurs constituent le signal, les récepteurs du neurotransmetteur font office de récepteur de transduction et les canaux ioniques sont la molécule cible dont la modification provoquera la réponse électrique de la cellule postsynaptique. Il n'est pas rare cependant que la transmission synaptique active des voies *intracellulaires* supplémentaires aux multiples conséquences fonctionnelles.

Ainsi, la fixation de la noradrénaline sur son récepteur active des protéines qui fixent la GTP, ce qui produit des seconds messagers au sein de la cible postsynaptique, active des cascades enzymatiques et finit par modifier les propriétés chimiques de très nombreuses molécules cibles dans la cellule concernée.

Un avantage de ces systèmes de signalisation chimique, dans les domaines tant intercellulaires qu'intracellulaires, tient à l'**amplification du signal** qu'ils réalisent. L'amplification est due au fait que chacune des réactions de signalisation peut donner une bien plus grande quantité de produits que ce qui était initialement nécessaire pour amorcer la réaction. Dans le cas d'une signalisation par la noradrénaline, la fixation d'une seule molécule sur son récepteur peut produire des milliers de molécules de seconds messagers (tels que l'AMP cyclique), entraînant l'activation de dizaines de milliers de molécules de la protéine cible (Figure 7.2). De semblables amplifications ont lieu dans toutes les voies de transduction du signal. Étant donné que les processus de transduction font fréquemment intervenir un jeu de réactions enzymatiques séquentielles, chacune avec son propre facteur d'amplification, un petit nombre de molécules informatives arrive à activer une très grande quantité de molécules cibles. Cette amplification garantit qu'une réponse physiologique sera bien émise même en présence d'influences contraires.

Une autre raison d'être des systèmes complexes de transduction du signal est de permettre un contrôle précis de l'activité cellulaire sur des échelles de temps très différentes. Certaines interactions moléculaires sont compatibles avec un transfert rapide des informations, d'autres sont plus lentes et durent plus longtemps. Ainsi les cascades de signalisation qui accompagnent la transmission synaptique à la jonction neuromusculaire permettent-elles de répondre à des indices qui changent rapidement, comme le joueur à la trajectoire du ballon qu'on lui lance, alors que les réponses déclenchées au cours d'un match par les hormones de la médullosurrénale (adrénaline et noradrénaline) ont des effets plus lents (et plus durables) sur le métabolisme musculaire (voir Chapitre 21) et sur l'état émotionnel (voir Chapitre 29). Pour coder des informations qui présentent une si grande variabilité temporelle, la concentration des



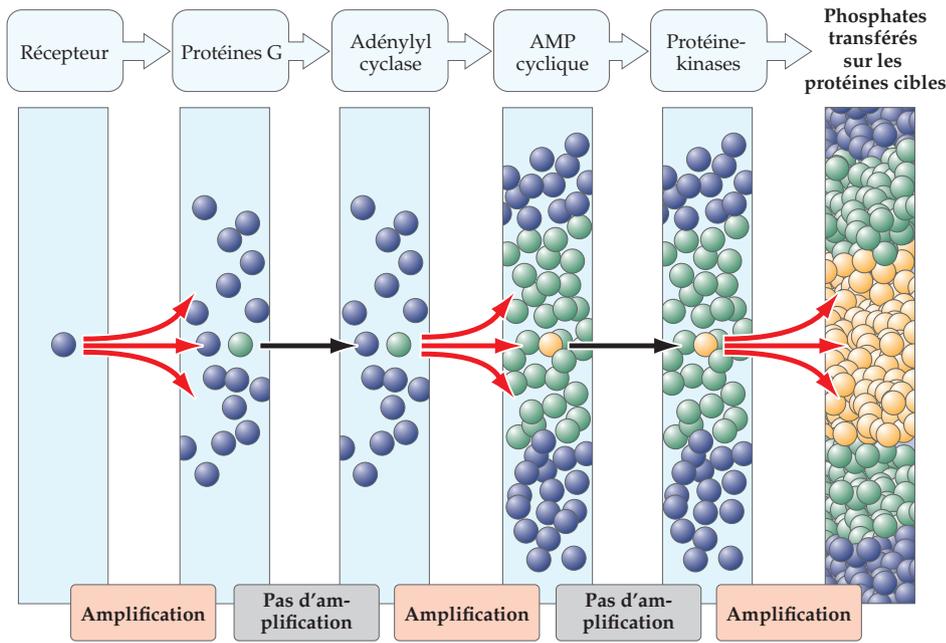


FIGURE 7.2

L'amplification dans les voies de transduction. L'activation d'un seul récepteur par une molécule signal, un neurotransmetteur tel que la noradrénaline par exemple, peut entraîner l'activation de nombreuses protéines G à l'intérieur des cellules. Une fois activées, ces protéines peuvent se lier à d'autres molécules de signalisation comme l'enzyme adénylyl cyclase. Une fois activée, chaque molécule d'enzyme peut produire un grand nombre de molécules d'AMPc. L'AMPc se lie à une autre famille d'enzymes, les protéine-kinases, et les active. Ces enzymes peuvent alors phosphoryler un grand nombre de protéines cibles. Toutes les étapes de la voie de signalisation ne s'accompagnent pas d'amplification, mais, globalement, cette cascade a pour conséquence un accroissement considérable de la puissance du signal initial.

molécules signaux en jeu doit être contrôlée avec précision. D'une part, la concentration de chaque molécule signal dans la cascade de signalisation doit retrouver une valeur infraliminaire avant l'arrivée d'un nouveau stimulus. D'autre part, il est essentiel pour une réponse prolongée que les produits intermédiaires de la voie de signalisation soient maintenus dans un état activé. L'existence de niveaux multiples d'interaction moléculaire facilite le réglage temporel complexe de ces événements.

L'activation des voies de signalisation

Les cascades moléculaires des voies de transduction du signal sont toujours déclenchées par une molécule informative. Les molécules informatives peuvent être classées en trois catégories : les **molécules qui ne pénètrent pas**

dans les cellules, les molécules qui pénètrent dans les cellules et enfin les **molécules associées aux cellules** (Figure 7.3). Les molécules des deux premières catégories sont sécrétées et peuvent donc aller affecter des cellules cibles éloignées du lieu où elles ont été synthétisées ou libérées. En règle générale, les molécules informatives qui ne pénètrent pas dans les cellules se lient à des récepteurs situés sur la membrane cellulaire. On a identifié des centaines de molécules ainsi sécrétées ; c'est le cas des neurotransmetteurs examinés au chapitre 6, de nombreuses protéines telles que les facteurs neurotrophiques (voir Chapitre 23), les hormones peptidiques comme l'insuline et le glucagon, ainsi que de diverses hormones sexuelles. Ces molécules informatives ont généralement une durée de vie courte, soit parce qu'elles sont rapidement métabolisées, soit parce qu'elles sont incorporées à la cellule par endocytose après liaison à leurs récepteurs.

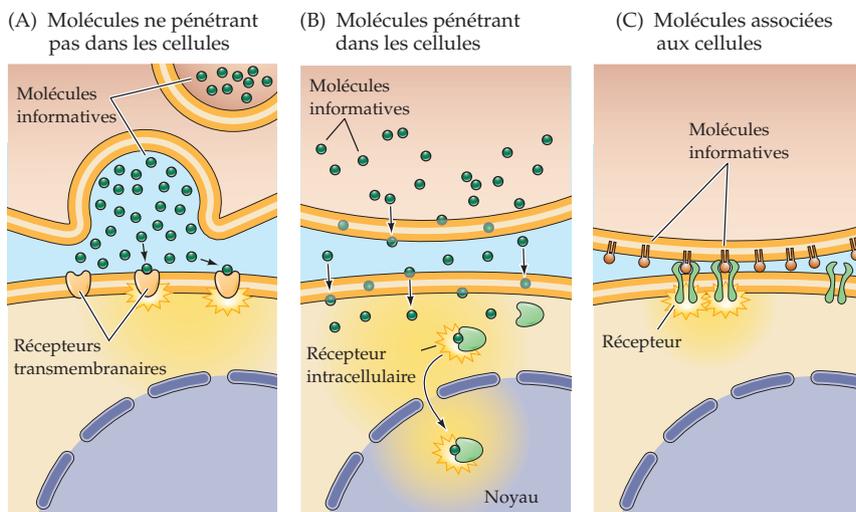


FIGURE 7.3

Trois classes de molécules de signalisation. (A) Les molécules ne pénétrant pas dans les cellules, telles que les neurotransmetteurs, ne peuvent pas traverser facilement la membrane plasmique des cellules cibles et doivent se lier à la portion extracellulaire de protéines réceptrices transmembranaires. (B) Les molécules pénétrant dans les cellules sont capables de franchir la membrane plasmique et se lient à des récepteurs du cytoplasme ou du noyau des cellules cibles. (C) Les molécules associées aux cellules sont fixées sur la face extracellulaire de la membrane plasmique. Les récepteurs des cellules cibles ne sont activés par ces molécules informatives que s'ils sont immédiatement adjacents à la cellule émettrice.

Les molécules informatives qui pénètrent dans les cellules peuvent traverser la membrane plasmique pour aller agir directement sur des récepteurs intracellulaires. On peut citer par exemple de nombreuses hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, œstradiol et testostérone) ou thyroïdiennes (thyroxine) et les rétinoïdes. Ces molécules sont relativement insolubles dans les solutions aqueuses et sont souvent transportées dans le sang ou les autres liquides extracellulaires par des protéines porteuses spécifiques auxquelles elles se lient. Sous cette forme, elles peuvent subsister pendant des heures, voire des jours dans le flot sanguin.

Les molécules signaux associées aux cellules, troisième groupe de molécules informatives, sont disposées sur la face extracellulaire de la membrane plasmique. Il s'ensuit que ces molécules n'exercent leurs effets que sur les cellules qui sont en contact physique avec celle sur laquelle elles se trouvent. C'est le cas par exemple de protéines telles que les intégrines ou les molécules d'adhérence des cellules neurales (NCAM), qui influencent la croissance de l'axone (voir Chapitre 23). Les molécules informatives fixées sur la membrane sont relativement difficiles à étudier, mais elles tiennent une place importante dans le développement

neuronal et dans d'autres situations où le contact physique entre cellules fournit des renseignements sur leur identité cellulaire.

Les types de récepteurs

Quelle que soit la nature du signal déclenchant, les réponses cellulaires sont déterminées par la présence de récepteurs qui fixent spécifiquement les molécules informatives. La fixation de ces molécules fait subir au récepteur un changement de conformation qui va déclencher la cascade de signalisation subséquente. Étant donné que les signaux chimiques peuvent agir soit au niveau de la membrane, soit à l'intérieur du cytoplasme (ou du noyau), il n'est pas surprenant de trouver des récepteurs des deux côtés de la membrane plasmique. Les récepteurs des molécules informatives ne pénétrant pas dans la cellule sont des protéines transmembranaires dont le domaine extracellulaire comprend le site de liaison du signal, tandis que le domaine intracellulaire active les cascades de signalisation intracellulaire qui font suite à la liaison. On a identifié un grand nombre de ces récepteurs et on les a groupés en familles que distinguant les mécanismes utilisés pour opérer la transduction de la liaison du signal en une réponse cellulaire (Figure 7.4).

Dans les **récepteurs associés à des canaux** (également appelés canaux ioniques activés par un ligand), les fonctions de récepteur et de transduction sont assurées par la même molécule protéique. L'interaction du signal chimique avec le site de liaison du récepteur détermine l'ouverture ou la fermeture du pore d'un canal ionique en un autre endroit de la même molécule. Le flux d'ions qui en résulte modifie le potentiel de membrane de la cellule cible et, dans certains cas, fait entrer des ions Ca^{2+} servant de seconds messagers au sein de la cellule. Les récepteurs ionotropes des neurotransmetteurs, décrits au chapitre 6, sont de bons exemples de ces récepteurs.

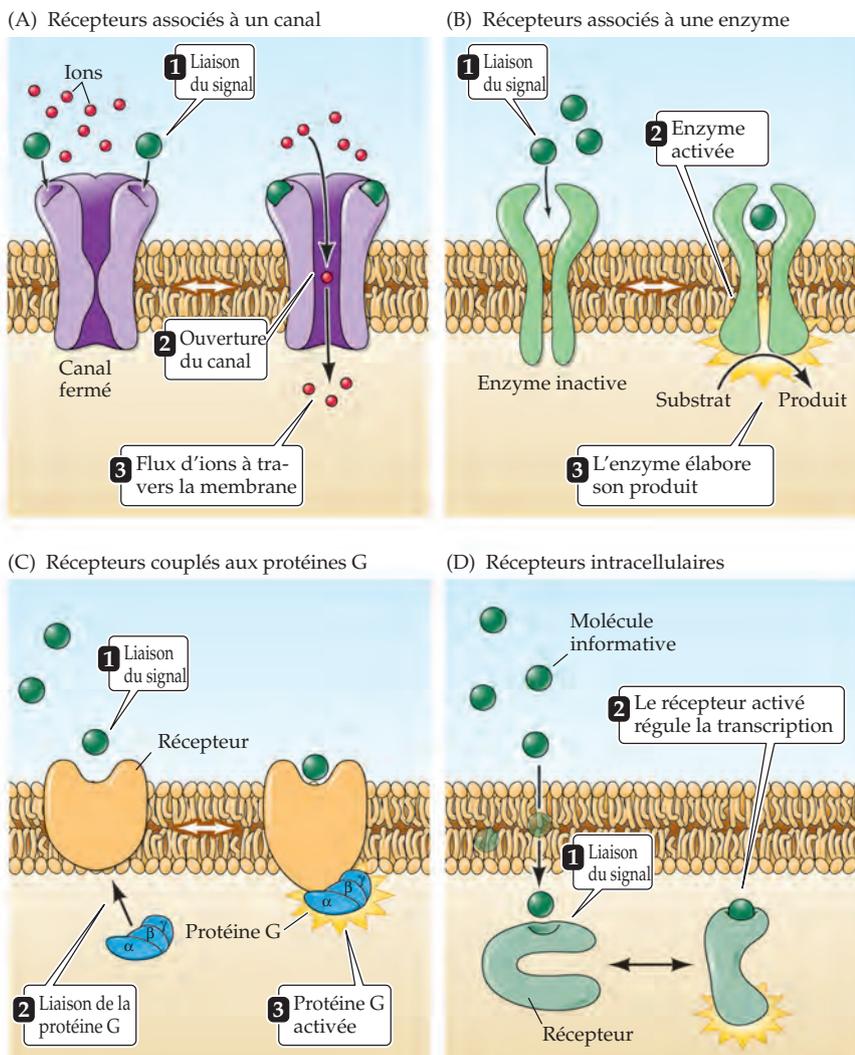


FIGURE 7.4

Catégories de récepteurs cellulaires. Les molécules informatives ne traversant pas la membrane peuvent se fixer soit sur des récepteurs associés à des canaux (A), soit à des récepteurs associés à une enzyme (B), soit à des récepteurs couplés aux protéines G (C), et les activer. Les molécules informatives traversant la membrane activent des récepteurs intracellulaires (D).

Les **récepteurs associés à une enzyme** (ou récepteurs catalytiques) possèdent eux aussi un site extracellulaire de liaison des signaux chimiques. Leur domaine intracellulaire est une enzyme dont l'activité catalytique est régulée par la liaison d'un signal extracellulaire. La grande majorité de ces récepteurs sont des **protéine-kinases**, souvent des tyrosine-kinases, qui phosphorylent des protéines cibles intracellulaires (souvent au niveau de résidus tyrosine) et, ce faisant, modifient les fonctions physiologiques des cellules cibles. Parmi les membres de ce groupe de récepteurs, on peut citer la famille Trk (à activité tyrosine-kinase) des récepteurs des neurotrophines (voir Chapitre 23) et d'autres récepteurs des facteurs de croissance.

Les **récepteurs couplés aux protéines G** régulent les réactions intracellulaires par un mécanisme indirect qui implique une molécule intermédiaire de transduction appartenant à la famille des **protéines de liaison de la GTP** (ou **protéines G**). Tous ces récepteurs, également appelés récepteurs métabotropes (voir Chapitre 5), traversent sept fois la membrane. On en a identifié des centaines et, parmi les plus connus, on citera par exemple les récepteurs β -adrénergiques, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et les récepteurs métabotropes du glutamate, décrits au chapitre 6, de même que les récepteurs des substances odorantes du système olfactif et des types très variés de récepteurs des hormones peptidiques. La rhodopsine, protéine sensible à la lumière que l'on trouve dans les photorécepteurs rétiniens, possède sept segments transmembranaires et est, elle aussi, un récepteur couplé aux protéines G (voir Figure 11.9).

Les **récepteurs intracellulaires** sont activés par des molécules informatives liposolubles qui pénètrent dans la cellule (Figure 7.4D). Beaucoup provoquent l'activation de cascades de signalisation menant à la production d'ARNm et de protéines au sein de la cellule cible. Ces récepteurs sont souvent constitués d'une protéine récepteur liée à un complexe protéique inhibiteur. Lorsque la molécule signal se lie au récepteur, le complexe inhibiteur se dissocie et expose un domaine de liaison de l'ADN au niveau du récepteur. Sous cette forme activée, le récepteur entre alors dans le noyau et interagit directement avec l'ADN nucléaire dont il affecte la transcription. Certains récepteurs intracellulaires sont situés principalement dans le cytoplasme, d'autres surtout dans le noyau. Dans les deux cas, une fois que ces récepteurs sont activés, ils peuvent affecter l'expression génique en influençant la transcription de l'ADN.

Les protéines G et leurs cibles moléculaires

Les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs associés à une enzyme peuvent, les uns comme les autres, activer des cascades de réactions biochimiques, dont la conséquence ultime sera de modifier les fonctions des protéines cibles. Pour ces deux types de récepteurs, le couplage entre l'activation du récepteur et les effets qui s'ensuivent est réalisé par des protéines qui lient la GTP, dont il existe deux catégories (Figure 7.5). Les **protéines G hétérotrimériques** sont composées de trois sous-unités distinctes (α , β et γ). Il existe de nombreuses sous-unités α , β et γ .

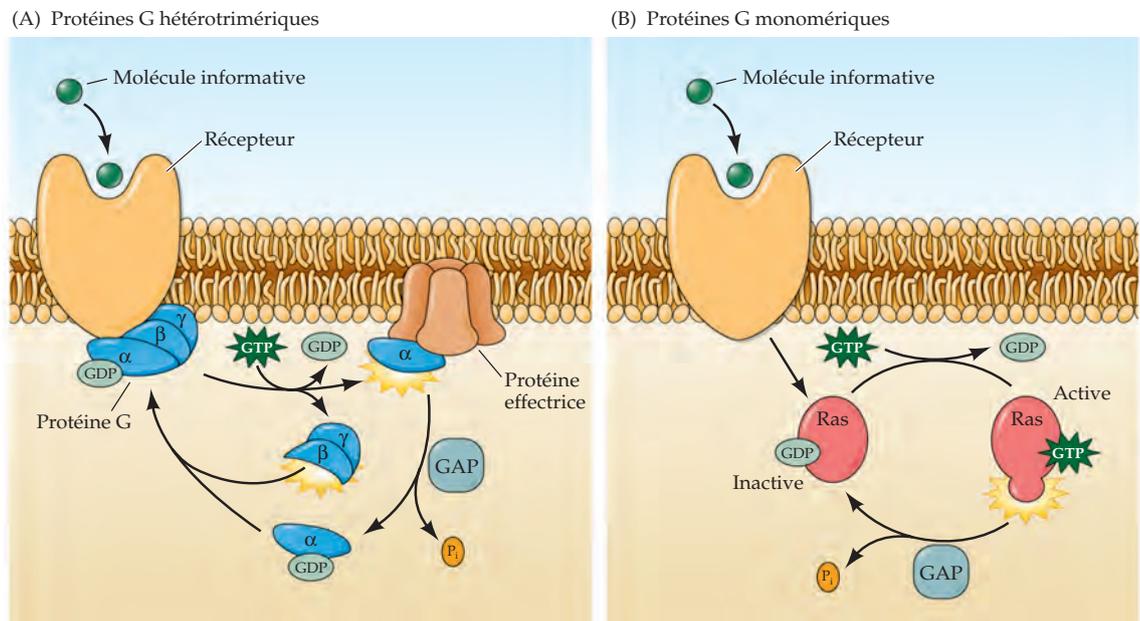


FIGURE 7.5

Types de protéines liant la GTP. (A) Les protéines G hétérotrimériques sont composées de trois sous-unités distinctes (α , β et γ). L'activation du récepteur provoque la liaison de la protéine G et l'échange, par la sous-unité α , de la GDP pour la GTP; en conséquence, la sous-unité α se dissocie des sous-unités $\beta\gamma$. L'hydrolyse de la GTP favorisée par des protéines qui activent la GTPase, les GAP (*GTPase-Activating Proteins*), met fin aux actions biologiques des protéines G. (B) Les protéines G monomériques font appel à des mécanismes du même ordre pour relayer, en direction de cibles intracellulaires, les signaux des récepteurs de la surface cellulaire qui ont été activés. La liaison de la GTP stimule les effets biologiques de ces protéines G, effets qui se terminent avec l'hydrolyse de la GTP, là aussi régulée par des GAP.

différentes qui, par permutation, peuvent donner un nombre fantastique de protéines G. Quoiqu'il en soit de la composition particulière des protéines G hétérotrimériques, leur sous-unité α se lie aux nucléotides guanyliques, soit la GDP, soit la GTP. En se liant à la GDP, la sous-unité α devient apte à se lier aux sous-unités β et γ pour former un trimère inactif. La fixation d'un signal extracellulaire sur un récepteur couplé aux protéines G permet à la protéine G de se lier au récepteur et d'échanger la GDP pour de la GTP (Figure 7.5A). Lorsque la GTP s'est liée à la protéine G, la sous-unité α se dissocie du complexe $\beta\gamma$ et active la protéine G. Suite à cette activation, la sous-unité α liée à la GTP et le complexe libre $\beta\gamma$ vont pouvoir se lier à des molécules effectrices et servir d'intermédiaires pour une large gamme de réponses de la cellule cible.

La seconde catégorie de protéines liant la GTP est composée des **protéines G monomériques** (encore appelées **petites protéines G**). Ces GTPases monomériques relaient, elles aussi, des signaux provenant des récepteurs de surface activés vers des cibles intracellulaires telles que le cytosquelette et le système de trafic vésiculaire de la cellule. La première protéine G monomérique fut découverte dans un virus responsable de sarcomes chez le rat et fut, pour cette raison, dénommée **Ras** (*rat sarcoma*). La protéine Ras participe à la régulation de la différenciation et de la prolifération cellulaires en relayant vers le noyau des signaux issus de kinases servant de récepteurs; la forme virale de Ras est défectueuse et, de ce fait, susceptible de provoquer une prolifération cellulaire anarchique aboutissant à une

tumeur. Ras est aussi impliqué dans la signalisation neuronale, en particulier dans la potentialité synaptique à long terme (voir chapitre 8). Depuis la découverte de Ras, on a identifié un grand nombre de petites GTPases, que l'on peut classer en cinq sous-familles ayant chacune des fonctions distinctes. Certaines interviennent, par exemple, dans le trafic vésiculaire au sein des terminaisons présynaptiques ou en d'autres endroits du neurone; d'autres jouent un rôle prépondérant dans les mouvements de l'ARN et des protéines vers l'intérieur ou vers l'extérieur du noyau.

Pour les protéines G hétérotrimériques et monomériques, la fin de la signalisation est déterminée par l'hydrolyse de la GTP en GDP. La vitesse de l'hydrolyse de la GTP est, pour toute protéine G, une propriété importante susceptible d'être régulée par d'autres protéines qui activent la GTPase, dites GAP (*GTPase-Activating Protein*). En remplaçant la GTP par de la GDP, les GAP ramènent les protéines G à leur forme inactive. Initialement, les GAP furent considérées comme des régulateurs des petites protéines G, mais on a récemment trouvé des protéines similaires qui régulent les sous-unités α des protéines G hétérotrimériques. On peut donc dire que les protéines G monomériques ou trimériques font office de minuteries moléculaires qui sont actives dans leur état lié à la GTP et qui deviennent inactives quand elles ont hydrolysé en GDP la GTP qui leur était liée (Figure 7.5B).

Les protéines G activées influencent les fonctions de nombreux effecteurs situés plus en aval dans la chaîne réactionnelle. La majorité de ces effecteurs sont des enzymes

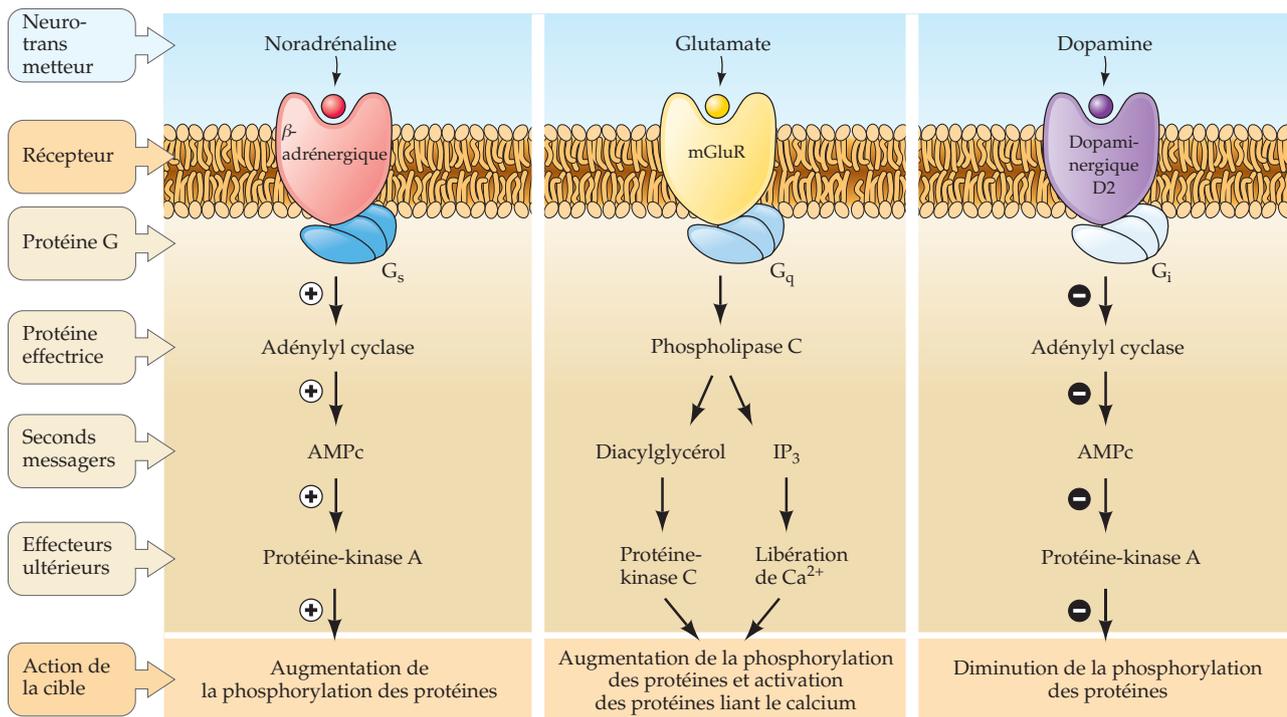


FIGURE 7.6

Voies effectrices associées aux récepteurs couplés aux protéines G. Dans les trois exemples représentés dans cette figure, la liaison d'un neurotransmetteur avec un récepteur de ce type entraîne l'activation d'une protéine G et le recrutement subséquent de voies de seconds messagers. G_s, G_q et G_i désignent trois types différents de protéines G hétérotrimériques.

produisant des seconds messagers intracellulaires. Les enzymes effectrices comprennent l'adénylyl cyclase, la guanylyl cyclase, la phospholipase C et bien d'autres (Figure 7.6). Les seconds messagers que produisent ces enzymes déclenchent des cascades complexes de signalisation biochimique, que nous examinerons dans la section suivante. Étant donné que chacune de ces cascades est activée par des sous-unités spécifiques, c'est la nature des sous-unités associées à un récepteur donné, qui détermine les voies que ce récepteur va activer.

Les protéines G activent donc des molécules effectrices, mais elles peuvent aussi se lier directement à des canaux ioniques et les activer. Certains neurones, par exemple, ou certaines cellules musculaires cardiaques ont des récepteurs couplés aux protéines G qui fixent l'acétylcholine. Comme ces récepteurs sont également activés par les agonistes de la muscarine, on les qualifie généralement de récepteurs muscariniques (voir Chapitres 6 et 21). L'activation des récepteurs muscariniques peut provoquer l'ouverture des canaux K^+ et, par là, réduire la fréquence à laquelle un neurone émet des potentiels d'action ou diminuer le rythme des battements des cellules cardiaques. On estime que ces réponses inhibitrices sont dues à la liaison des sous-unités $\beta\gamma$ des protéines G avec les canaux K^+ . L'activation des sous-unités α peut également provoquer la fermeture rapide des canaux Na^+ et Ca^{2+} activés par le voltage. Comme ces canaux contribuent à la naissance du potentiel d'action, leur fermeture rend plus difficile la décharge des cellules cibles (voir Chapitres 3 et 4).

En résumé, en se liant à leurs récepteurs, des signaux chimiques déclenchent dans le cytosol des cellules cibles des cascades d'événements relevant de la transduction du signal. Dans ces cascades, les protéines G jouent un rôle central en tant qu'éléments transducteurs moléculaires couplant les récepteurs membranaires à leurs effecteurs moléculaires intracellulaires. La diversité des protéines G et de leurs cibles est à l'origine de types très variés de réponses physiologiques. En régulant directement le transit des canaux ioniques, les protéines G peuvent influencer le potentiel de membrane des cellules cibles.

Les seconds messagers

Les neurones utilisent une grande variété de seconds messagers comme signaux intracellulaires. Ces messagers diffèrent par leur mode de production et d'élimination ainsi que par leurs cibles et leurs effets (Figure 7.7A). Cette section résume les propriétés de quelques-uns des plus importants d'entre eux.

- **Le calcium.** L'ion calcium (Ca^{2+}) est peut-être le plus commun des messagers intracellulaires des neurones. De fait, il y a peu de fonctions neuronales qui soient à l'écart des influences, directes ou indirectes, du Ca^{2+} . Dans tous les cas, l'information est transmise par une brève augmentation de la concentration cytoplasmique du calcium permettant à ce dernier de se lier aux multiples protéines liant le Ca^{2+} , qui constituent les molécules cibles. L'une des cibles du calcium qui aient fait l'objet des travaux les plus détaillés est la **calmoduline**, protéine liant le calcium, que l'on

trouve en abondance dans le cytosol de toutes les cellules. En se liant à la calmoduline, le calcium active cette protéine qui va déclencher la chaîne de ses effets en se liant à son tour à d'autres cibles telles que les protéine-kinases.

D'ordinaire, la concentration du calcium dans le cytosol est extrêmement faible, de l'ordre de 50-100 nanomoles par litre ($10^{-9}M$). À l'extérieur du neurone, dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien par exemple, la concentration d'ions Ca^{2+} est bien plus élevée, typiquement de l'ordre de quelques millimoles par litre ($10^{-3}M$). Ce fort gradient de concentration du Ca^{2+} est maintenu par divers mécanismes (Figure 7.7B). Le plus important est le fait de deux protéines qui déplacent le Ca^{2+} du cytosol vers le milieu extracellulaire: la première est une ATPase appelée **pompe à calcium**, la seconde, dite **échangeur Na^+-Ca^{2+}** , est une protéine qui remplace le Ca^{2+} intracellulaire par des ions sodium extracellulaires (voir Chapitre 4). À côté de ces mécanismes propres à la membrane plasmique, le Ca^{2+} est aussi pompé dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries. Ces organites peuvent ainsi servir de réservoirs d'ions Ca^{2+} ultérieurement libérés pour participer aux phénomènes de signalisation. Les neurones contiennent enfin d'autres protéines liant le Ca^{2+} , telles que la **calbindine**, qui servent à tamponner le Ca^{2+} . Ces tampons se lient de façon réversible au Ca^{2+} et atténuent ainsi l'ampleur et la cinétique des signaux calcium intracellulaires.

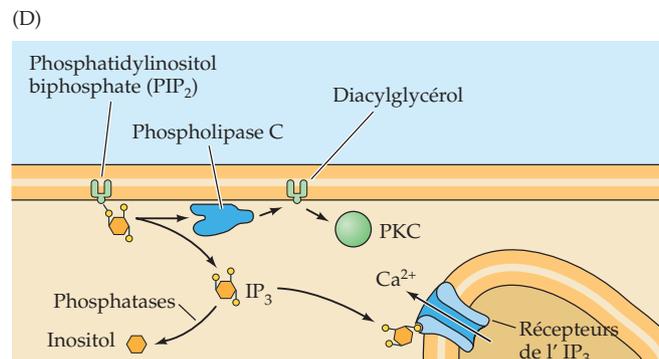
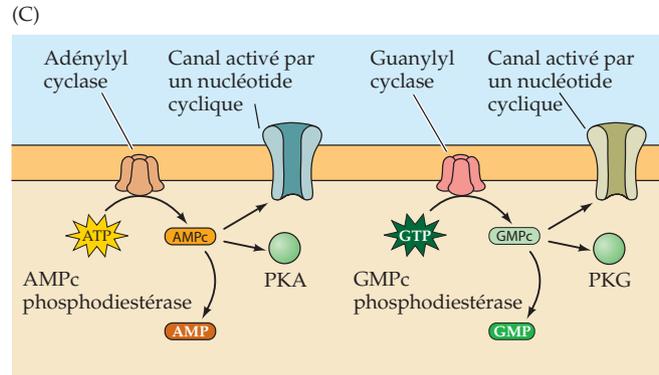
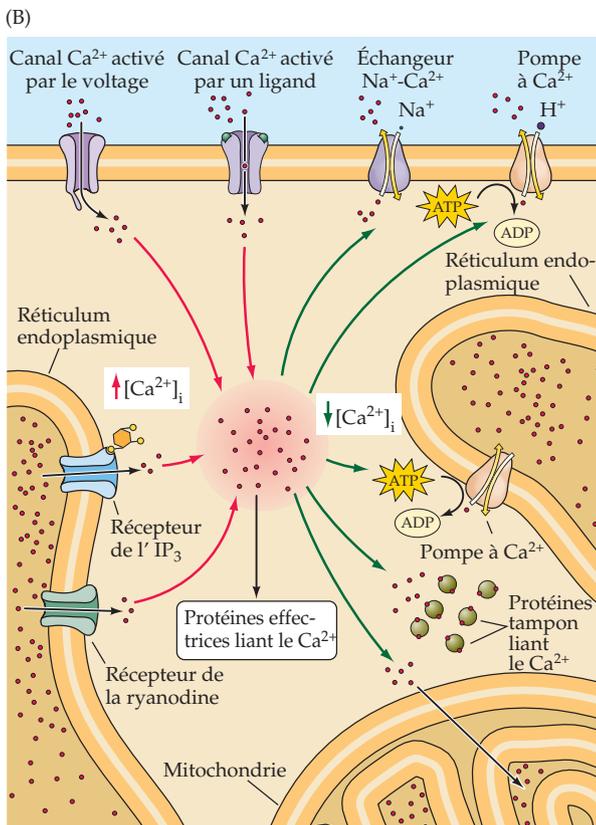
Les ions calcium qui agissent comme signaux intracellulaires entrent dans le cytosol grâce à un ou plusieurs types de canaux ioniques perméables au Ca^{2+} (voir Chapitre 4). Il peut s'agir de canaux Ca^{2+} activés par le voltage ou activés par un ligand; situés dans la membrane plasmique, ces canaux laissent le calcium extracellulaire entrer dans la cellule selon son gradient. D'autres canaux permettent en outre au calcium du réticulum cytoplasmique d'être libéré dans le cytosol. Ces canaux, qui permettent la libération du calcium intracellulaire, peuvent être activés ou désactivés – c'est-à-dire qu'ils peuvent être ouverts ou fermés – par divers signaux intracellulaires. L'un de ces canaux est le **récepteur de l'inositol triphosphate (IP_3)**. Il s'agit, comme son nom l'indique, d'un canal régulé par l' IP_3 , un second messenger décrit plus loin en détail. Un autre canal libérant le calcium intracellulaire est le **récepteur de la ryanodine**, ainsi nommé d'après un agent pharmacologique qui se lie à ce récepteur et l'ouvre partiellement. Parmi les signaux biologiques qui activent les récepteurs de la ryanodine, on trouve le Ca^{2+} cytoplasmique et, dans certaines cellules musculaires tout au moins, la dépolarisation de la membrane plasmique.

Ces divers mécanismes d'augmentation et d'élimination des ions calcium offrent la possibilité de contrôler avec précision le moment et l'endroit de la signalisation calcique au sein des neurones, ce qui, à son tour, permet au Ca^{2+} de contrôler un grand nombre de phénomènes de signalisation différents. C'est ainsi que des canaux calciques activés par le voltage permettent au taux de Ca^{2+} d'augmenter très vite et d'une manière localisée aux terminaisons présynaptiques, pour déclencher la libération de neurotransmetteurs, comme cela a été décrit au chapitre 5. Des augmentations plus lentes et plus diffuses du taux de

Second messenger	Sources	Cibles intracellulaires	Mécanismes d'élimination
Ca ²⁺	Membrane plasmique: Canaux Ca ²⁺ activés par le voltage Divers canaux activés par un ligand Réticulum endoplasmique: Récepteurs de l'IP ₃ Récepteurs de la ryanodine	Calmoduline Protéine-kinases Protéine-phosphatases Canaux ioniques Synaptotagmine Autres protéines liant le Ca ²⁺	Membrane plasmique: Échangeur Na ⁺ -Ca ²⁺ Pompe à Ca ²⁺ Réticulum endoplasmique: Pompe à Ca ²⁺ Mitochondries
AMP cyclique	Adénylyl cyclase agissant sur l'ATP	Protéine-kinase A Canaux activés par les nucléotides cycliques	AMPc phosphodiesterase
GMP cyclique	Guanylyl cyclase agissant sur la GTP	Protéine-kinase G Canaux activés par les nucléotides cycliques	GMPc phosphodiesterase
IP ₃	Phospholipase C agissant sur le PIP ₂	Récepteurs de IP ₃ au niveau du réticulum endoplasmique	Phosphatases
Diacylglycérol	Phospholipase C agissant sur le PIP ₂	Protéine-kinase C	Enzymes diverses

FIGURE 7.7

Secondes messagers neuroniques.
 (A) Mécanismes responsables de la production et de l'élimination des seconds messagers et cibles intracellulaires de ces messagers. (B) Protéines impliquées dans l'approvisionnement du cytoplasme en calcium et dans l'élimination de ce dernier. (C) Mécanismes de production et de dégradation des nucléotides cycliques. (D) Voies de production et d'élimination du diacylglycérol (DAG) et de l'IP₃.



Ca^{2+} régulent une large palette d'autres réponses, dont l'expression des gènes dans le noyau cellulaire.

- *Les nucléotides cycliques.* Les nucléotides cycliques constituent un autre groupe important de seconds messagers, particulièrement l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (Figure 7.7C). L'AMP cyclique est un dérivé de l'ATP, molécule universelle de stockage de l'énergie cellulaire. L'AMP cyclique est produite lorsque des protéines G activent l'adénylyl cyclase de la membrane plasmique. Cette enzyme convertit l'ATP en AMPc en lui enlevant deux phosphates. De la même façon, la GMPc est produite par l'action de la guanylyl cyclase sur la GTP. Quand la concentration intracellulaire de l'AMPc ou de la GMPc est suffisamment élevée, ces nucléotides peuvent se lier à des cibles appartenant à deux classes différentes. Les cibles les plus communes de l'action des nucléotides cycliques sont des protéine-kinases, soit la protéine-kinase dépendant de l'AMPc (PKA) soit la protéine-kinase dépendant de la GMPc (PKG). Ces enzymes interviennent dans de nombreuses réponses physiologiques en phosphorylant des protéines cibles, comme le décrit la section qui suit. En outre, l'AMPc et la GMPc peuvent se lier à certains canaux ioniques et influencer de cette façon la signalisation neuronale. Les canaux activés par un nucléotide cyclique jouent un rôle particulièrement important dans la phototransduction et dans d'autres processus de transduction sensorielle tels que l'olfaction. Les signaux des nucléotides cycliques sont dégradés par des phosphodiesterases, enzymes qui clivent les liaisons diester et convertissent l'AMPc en AMP et la GMPc en GMP.

- *Le diacylglycérol et l'IP₃.* Curieusement, les lipides membranaires peuvent également être convertis en second

messagers intracellulaires (Figure 7.7D). Les deux messagers les plus importants de ce type sont produits à partir du phosphatidylinositol biphosphate (PIP₂). Cet élément lipidique est clivé par une enzyme, la phospholipase C, qu'activent certaines protéines G ainsi que les ions calcium. La phospholipase C clive le PIP₂ en deux molécules plus petites agissant chacune comme second messenger. L'un de ces messagers est le diacylglycérol (DAG), molécule qui reste dans la membrane et active la protéine-kinase C, enzyme qui phosphoryle, entre autres, certaines protéines de la membrane plasmique. L'autre messenger est l'inositol triphosphate (IP₃), molécule qui quitte la membrane et diffuse dans le cytosol. L'IP₃ se lie à des récepteurs spécifiques qui sont des canaux libérant le calcium du réticulum endoplasmique. L'action de l'IP₃ est donc de produire un autre second messenger (faudrait-il alors parler de troisième messenger?) qui déclenche un large éventail de réactions au sein du cytosol. Il est mis fin aux actions du DAG et de l'IP₃ par des enzymes qui convertissent ces deux molécules en formes inertes pouvant être recyclées en nouvelles molécules de PIP₂.

La concentration de ces seconds messagers change de façon dynamique au cours du temps, ce qui permet un contrôle très fin des cibles d'aval. En outre, ces signaux peuvent concerner des compartiments de faible étendue au sein de la cellule ou s'étendre sur de grandes distances, y compris d'une cellule à une autre grâce aux jonctions communicantes (Chapitre 5). Le développement de techniques d'imagerie qui visualisent les seconds messagers et d'autres molécules au sein des cellules (Encadré 7A) a grandement contribué à élucider la dynamique spatiale et temporelle complexe de cette signalisation par seconds messagers.

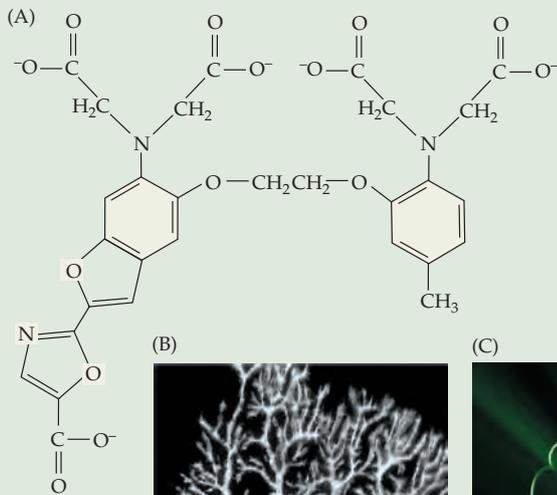
ENCADRÉ 7A Imagerie dynamique des signaux intracellulaires

Des progrès décisifs dans l'exploration du cerveau résultent souvent de la mise au point de nouvelles techniques d'expérimentation. Ceci vaut notamment pour l'étude de la signalisation intracellulaire des neurones, qui a tiré un bénéfice considérable de l'invention de techniques d'imagerie permettant de visualiser directement les processus de signalisation au sein des neurones. Les premières découvertes – et sans conteste les plus importantes – sont dues à l'élaboration par Roger Tsien et ses collègues d'une sonde fluorescente, le fura-2 (Figure A). En se liant au fura-2, les ions calcium provoquent une variation d'intensité de la fluorescence de ce marqueur. Lorsqu'on injecte le fura-2 dans les cellules et qu'on le visualise à l'aide d'un microscope à fluorescence, cette sonde sert d'indicateur de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} . Le

fura-2 a permis de détecter la dynamique spatiale et temporelle des signaux Ca^{2+} qui déclenchent d'innombrables processus dans les neurones et les cellules gliales; la figure 5.11A donne un exemple de son utilisation pour visualiser les signaux Ca^{2+} lors de la libération d'un neurotransmetteur. Par la suite, des modifications ponctuelles de la structure du fura-2 ont fourni un certain nombre d'autres indicateurs fluorescents du Ca^{2+} possédant des propriétés différentes de fluorescence et de sensibilité au Ca^{2+} . La figure B montre l'utilisation qui a été faite de l'un de ces indicateurs, le Calcium Green, pour mettre en évidence les changements dynamiques de la concentration du calcium provoqués dans les dendrites d'une cellule de Purkinje du cervelet par un messenger intracellulaire, l'IP₃. On a également mis au point des indicateurs de

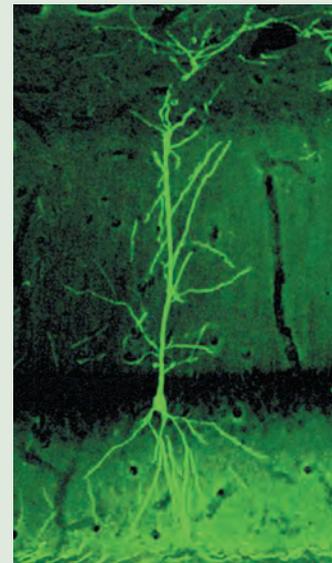
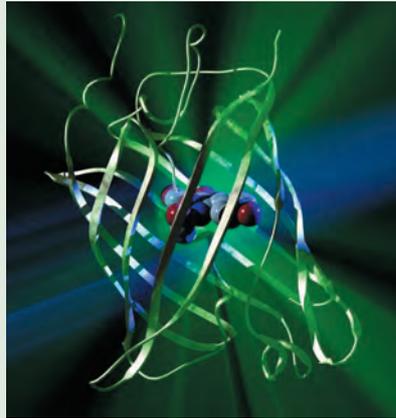
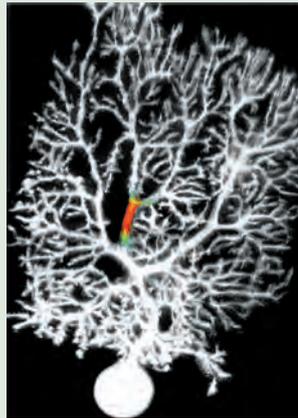
la dynamique spatiale et temporelle de la signalisation par d'autres seconds messagers comme l'AMPc.

La découverte d'une protéine fluorescente verte extraite de la méduse *Aequorea victoria* a fait faire un pas de géant à l'imagerie dynamique des processus de signalisation. La protéine à fluorescence verte (ou GFP pour *Green Fluorescent Protein*) présente une fluorescence intense (Figure C). Le clonage moléculaire du gène *GFP* permet d'obtenir des techniques d'imagerie visualisant les produits de l'expression du gène qui sont alors marqués par la fluorescence de la GFP. La GFP fut utilisée pour la première fois dans des expériences réalisées sur le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, expériences dans lesquelles Martin Chalfie et ses collègues rendirent des neurones fluorescents en y faisant s'exprimer la GFP. L'expression de la

ENCADRÉ 7A *Suite*

(A) Structure chimique d'un indicateur du calcium, le fura-2.

(B) Visualisation des changements de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} provoqués dans une cellule de Purkinje du cervelet par un second messenger, l' IP_3 . (C) Modèle de la molécule de la protéine à fluorescence verte. La GFP a la forme d'une boîte à l'intérieur de laquelle se trouverait la partie fluorescente. (D) Expression de la GFP dans un neurone pyramidal du cortex cérébral de souris. (A d'après Grynkiewicz *et al.*, 1985; B d'après Finch et Augustine, 1998; C © Armand Tepper, Université de Leyde; D d'après Feng *et al.*, 2000.)



GFP a été utilisée par la suite à maintes reprises pour visualiser la structure de neurones individuels du cerveau des mammifères (Figure D).

Les techniques de la génétique moléculaire offrent la possibilité d'attacher la GFP à presque n'importe quelle protéine. On a pu de la sorte visualiser les modifications dynamiques de l'emplacement des protéines du neurone lors d'épisodes de signalisation. La figure 8.11 illustre par exemple l'utilisation de cette technique d'imagerie pour monitorer l'activation de la protéine kinase Ca^{2+} -calmoduline dépendante de type II lors de la potentialisation à long terme.

Comme dans le cas du fura-2, les perfectionnements ultérieurs apportés à la GFP ont conduit à de nombreuses améliorations. L'une d'elles concerne la production de protéines ayant une fluorescence de couleur autre que le vert, ce qui permet de visualiser simultanément plusieurs types de protéines et/ou plusieurs types de neurones. Des perfectionnements supplémentaires ont abouti à des techniques qui utilisent les potentialités de la GFP pour suivre visuellement l'activité enzymatique de protéine-kinases ou autres protéines signaux.

De même que la technique de coloration de Golgi nous a ouvert les yeux sur la composition cellulaire du système nerveux (Chapitre 1), de même le fura-2, la GFP et les autres outils d'imagerie dynamique ont révolutionné l'étude de la signalisation intracellulaire. On ne voit pas la fin de ce que peuvent apporter ces techniques d'imagerie dynamique pour éclairer des aspects nouveaux et importants de cette signalisation nerveuse.

Références

BACSKAI, B.J. et 6 autres (1993), Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science*, 260, 222-226.
 CHALFIE, M., Y. TU, G. EUSKIRCHEN, W.W. WARD et D.C. PRASHER (1994), Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science*, 263, 802-805.
 CONNOR, J.A. (1986), Digital imaging of free calcium changes and of spatial gradients in growing processes in single mammalian central nervous system cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 83, 6179-6183.
 FENG, G. et 8 autres (2000), Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing multiple spectral variants of GFP. *Neuron*, 28, 41-51.

FINCH, E.A. et G.J. AUGUSTINE (1998), Local calcium signaling by IP_3 in Purkinje cell dendrites. *Nature*, 396, 753-756.

GIEPMANS, B.N., S.R. ADAMS, M.H. ELLISMAN et R.Y. TSIEH (2006), The fluorescent toolbox for assessing protein location and function. *Science*, 312, 217-224.

GRYNKIEWICZ, G., M. POENIE et R.Y. TSIEH (1985), A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.*, 260, 3440-3450.

MEYER, T. et M.N. TERUEL (2003), Fluorescence imaging of signaling networks. *Trends Cell Biol.*, 13, 101-106.

MİYAWAKI, A. (2005), Innovations in the imaging of brain functions using fluorescent proteins. *Neuron*, 48, 189-199.

OKUMOTO, S. (2010), Imaging approach for monitoring cellular metabolites and ions using genetically encoded biosensors. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 21, 45-54.

TSIEH, R.Y. (1998), The green fluorescent protein. *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 509-544.



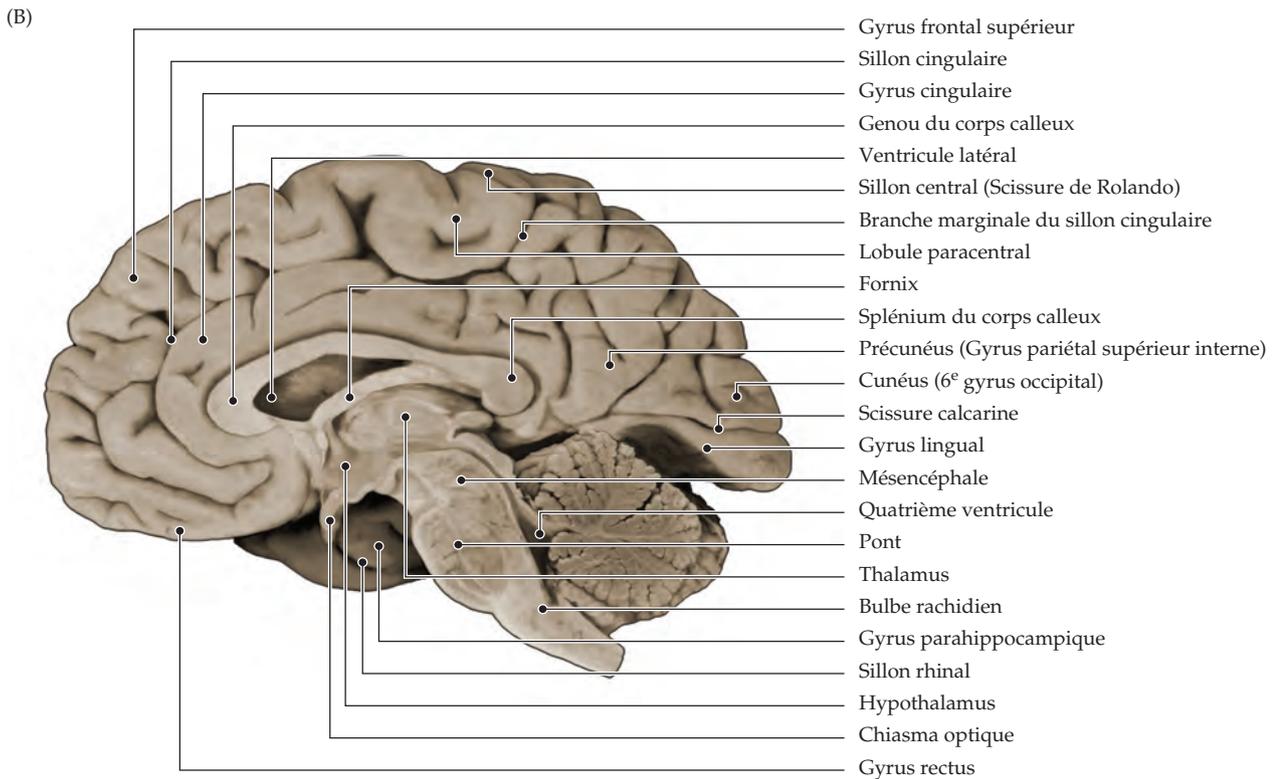
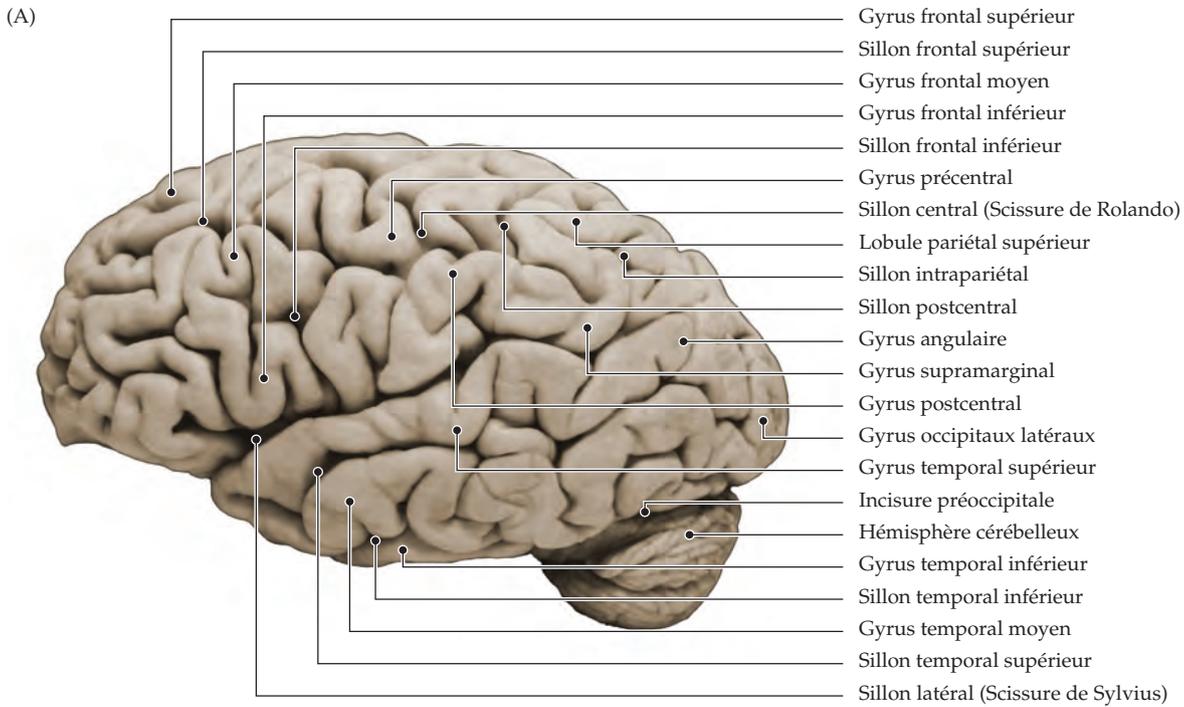
Atlas

Le système nerveux central humain

Cette série de six planches présente des images légendées du cerveau humain et de la moelle épinière. Les structures de la surface du cerveau sont montrées sur des photographies d'un spécimen *post mortem*, dont on a retiré les méninges et les vaisseaux sanguins superficiels (Planche 1). Les images de coupes de l'encéphale dans les trois plans anatomiques standard ont été obtenues par IRM, pondérée T1, chez un sujet vivant (Planches 2-4). Ces images font apparaître en teinte foncée les compartiments remplis de liquides aqueux et, en teinte claire, les tissus riches en lipides, tels que la substance blanche. Sur les images pondérées T1, la substance grise et de la substance blanche ont donc le même aspect que sur un cerveau disséqué *post mortem*. Les dernières images présentent des coupes transversales effectuées au niveau des principales divisions du tronc cérébral (Planche 5) et de la moelle épinière (Planche 6). Chacune de ces images histologiques a été traitée pour simuler une coloration de la myéline ; la substance blanche a, de la sorte, une teinte foncée, tandis que la substance grise et les fibres faiblement myélinisées ont une teinte claire.

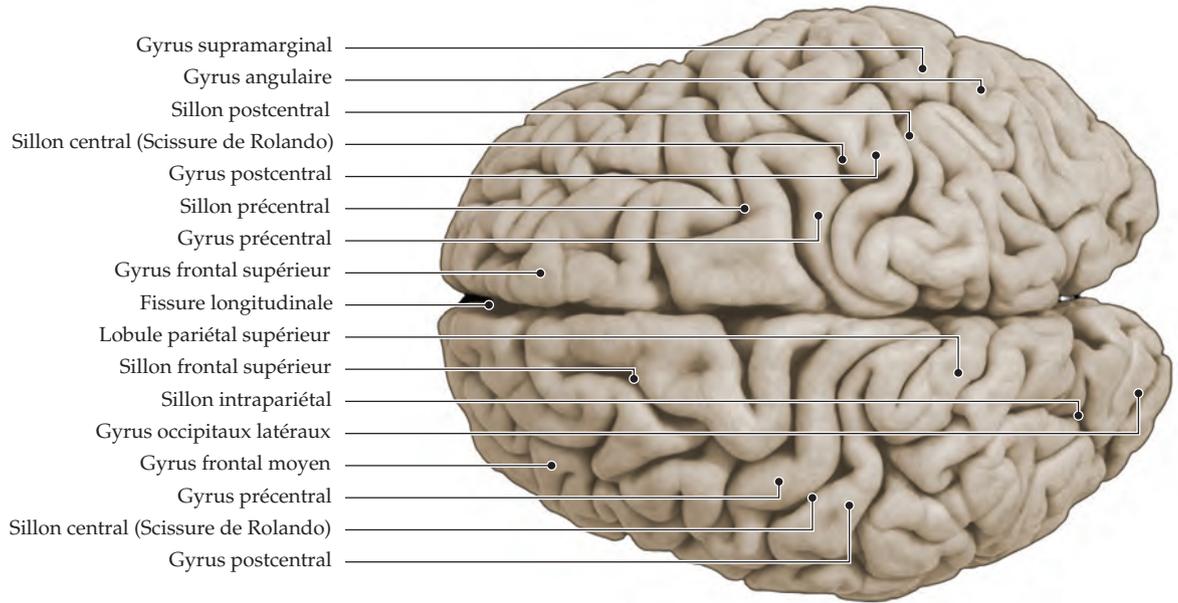
Les images du cerveau et de la moelle épinière que présentent ces planches se retrouvent dans les atlas plus détaillés du logiciel qui accompagne ce manuel : *Sylvius : Atlas interactif et glossaire visuel du système nerveux central humain*. *Sylvius* est un outil informatique d'étude et d'exploration du système nerveux central humain, permettant d'en comprendre les différentes structures. Il comporte des images annotées de la surface du cerveau, et des outils interactifs pour disséquer le système nerveux central et en examiner des coupes annotées. *Sylvius* donne accès à une base de données de plus de 500 termes neuroanatomiques accompagnés d'une définition précise et d'une illustration utilisant les photographies, les images d'IRM pondérées T1 et des figures de ce manuel. Les modalités d'accès au *Sylvius* sont précisées dans les premières pages de l'ouvrage.

PLANCHE 1 ATLAS PHOTOGRAPHIQUE

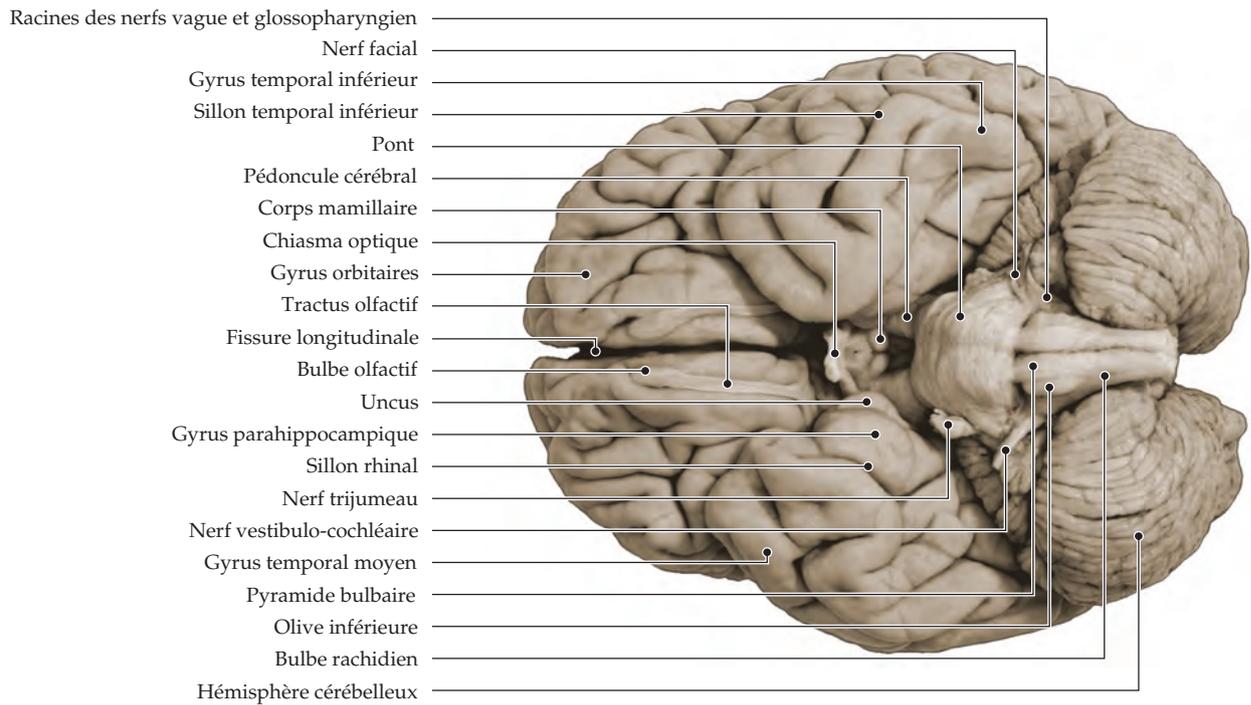


Surface d'un spécimen de cerveau humain. (A) Vue latérale de l'hémisphère gauche. (B) Vue médiosagittale de l'hémisphère droit. (C) Vue dorsale. (D) Vue ventrale.

(C)



(D)



Neurosciences

Qu'est-ce que le système nerveux ? Comment fonctionnent et communiquent les cellules qui le constituent ? Qu'est-ce que la mémoire ? Le langage ? L'intelligence ? Voilà quelques-unes des questions auxquelles cette nouvelle édition a pour ambition de répondre.

Neurosciences est un manuel complet développant toutes les notions de base, les théories et principaux champs de recherche actuels mais également les dernières méthodes et techniques de recherche ainsi que les données expérimentales et cliniques les plus pertinentes.

Son exhaustivité et l'accessibilité de son écriture constituent une combinaison réussie qui a prouvé son succès tant pour les étudiants de 1^{er} cycle en médecine que pour ceux de biologie, de psychologie et de sciences cognitives. Exhaustif et faisant autorité dans le domaine, il est également adapté à des étudiants de cycles supérieurs ainsi qu'aux professionnels des neurosciences.

L'ouvrage s'accompagne du *Sylvius*, un atlas de neuroanatomie humaine particulièrement puissant et fonctionnel, utilisable indépendamment ou en complément du manuel.

Nouveautés de cette édition :

- de nouvelles figures, une iconographie enrichie grâce à des améliorations numériques
- une mise à jour de tous les chapitres pour refléter les recherches en cours
- de nouvelles références
- de nouvelles données expérimentales
- d'importantes révisions aux chapitres 4 (Canaux ioniques et des transporteurs) ; 6 (Neurotransmetteurs et récepteurs) et 8 (Plasticité synaptique) ainsi qu'à tous les chapitres des parties IV et V
- une annexe présentant un texte illustré de neuroanatomie humaine ainsi qu'un atlas légendé présentant des coupes de cerveau du *Sylvius*.

ISBN : 978-2-8073-0002-6

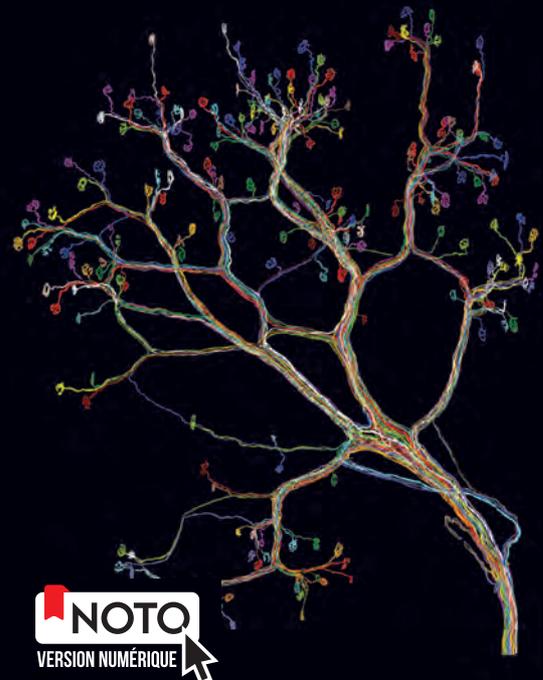


PURVES

www.deboecksuperieur.com

LES TRADUCTEURS :

- **Jean-Marie Coquery** est professeur honoraire à l'université de Lille 1. Ses travaux menés d'abord en CNRS puis à l'université de Lille 1 où il a dirigé le laboratoire de Neurosciences du Comportement, concernent les activités motrices et attentionnelles ainsi que leur influence sur l'intégration sensorielle.
- **Philippe Gailly** est docteur en médecine (Université catholique de Louvain, UCL) et en biophysique (University of Virginia). Il est professeur de physiologie et de neurosciences à l'UCL. Ses recherches portent sur les mécanismes de l'homéostasie calcique intracellulaire et sur les canaux ioniques TRP.
- **Nicolas Tajeddine** est docteur en médecine et en sciences biomédicales (Université catholique de Louvain, UCL). Il est professeur de physiologie des systèmes à l'UCL. Ses recherches portent sur les anomalies de la signalisation calcique dans divers modèles pathologiques.



NOTO
VERSION NUMÉRIQUE

<http://noto.deboecksuperieur.com> : la version numérique de votre ouvrage

- 24h/24, 7 jours/7
- Offline ou online, enregistrement synchronisé
- Sur PC et tablette
- Personnalisation et partage
- Ressources complémentaires disponibles pour les enseignants