médecine/sciences 1999 ; 15 : 438-41

L'intégration perceptive co-existe avec des synchronisations à longue distance de l'activité électrique cérébrale chez l'homme

Tout acte cognitif nécessite l'intégration d'informations traitées par un nombre important d'ensembles de neurones, distribués dans tout le cerveau. L'élucidation des mécanismes sous-tendant une telle intégration constitue une étape essentielle pour la compréhension des bases neurales de la construction de percepts unifiés et signifiants (à partir de sensations variées et des représentations internes du sujet) et, à terme, pour la compréhension de l'émergence de la conscience.

Il a été proposé que l'intégration de sous-ensembles neuronaux en une assemblée cohérente est determinée par des périodes transitoires de synchronisation de l'activité oscillatoire des neurones participants [1, 2]. Chez l'animal, on a montré que des phénomènes de synchronisation de l'activité de neurones relativement distants codent des propriétés globales du stimulus [3]. Chez l'homme, plusieurs études (en électroencéphalographie – EEG – et en magnétoencéphalographie – MEG) ont montré que des activités oscillatoires dans la bande gamma (30-80 Hz) *(figure 1)* accompagnent différents actes cognitifs, tels que la construction de percepts signifiants à partir de stimulus visuels ambigus [4] ou l'attention sélective à des stimulus auditifs [5]. En revanche, la participation directe de synchronisations entre assemblées de neurones distantes, dans des tâches cognitives, n'a pu être démontrée jusque-là.

Au sein du laboratoire de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale (Cnrs UPR 640), une méthode originale de calcul des synchronies au cours du temps a été développée. Cette méthode a permis de montrer que la perception de formes signifiantes complexes s'accompagne d'activités synchrones dans des régions cérébrales distinctes [6]. Dans cette étude, l'activité EEG a été enregistrée à l'aide de 30 électrodes réparties sur le scalp, au cours d'une tâche de décision faciale utilisant des figures de Mooney *(figure 2, A et B)*. Ces stimulus sont constitués de photographies de visages en deux tons, éclairées de façon très dissymétrique, ne représentant que les informations d'ombre et de lumière du visage. Ce type d'information est crucial dans le traitement des visages, et ces stimulus sont facilement (79 ± 2 %) perçus comme visages lorsqu'ils sont présentés dans leur orientation normale, malgré l'important liage perceptif et la reconstruction de contour nécessaires (condition de « perception » ; voir *figure 2A)*. En revanche, les mêmes stimulus, présentés à l'envers (le haut en bas), sont le plus souvent (76 ± 2 %) perçus comme des taches noires et blanches non signifiantes (condition de « non-perception » ; *figure 2B)*. Des figures de Mooney ont été présentées, pendant 200 ms chacune, à dix sujets, qui devaient rap-

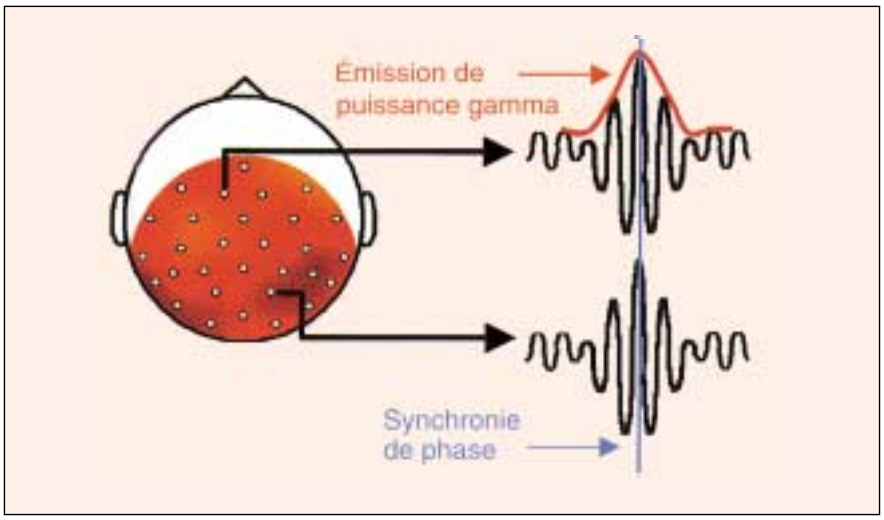

Figure 1. ***Définitions et propriétés des concepts-clés.*** *Définitions : L'émission de puissance gamma est une mesure locale du signal neuroélectrique (EEG ou MEG) associé à chaque électrode. Elle est proportionnelle à l'amplitude du signal filtré dans la bande gamma (courbe rouge). La synchronie de phase est une mesure qui porte sur l'activité de paires d'électrodes. Elle correspond à l'alignement précis des oscillations gamma émises par chacune des électrodes (ligne bleue). Propriétés : La présence d'émission gamma sur une électrode implique un certain degré de synchronisation locale des activités neuronales sous-jacentes, car une activité asynchrone n'entraîne aucune émission significative. En revanche, la présence de synchronie de phase entre deux électrodes distinctes implique en plus d'une simple émission, une activité en phase de deux ensembles neuronaux sous-jacents relativement distants.*

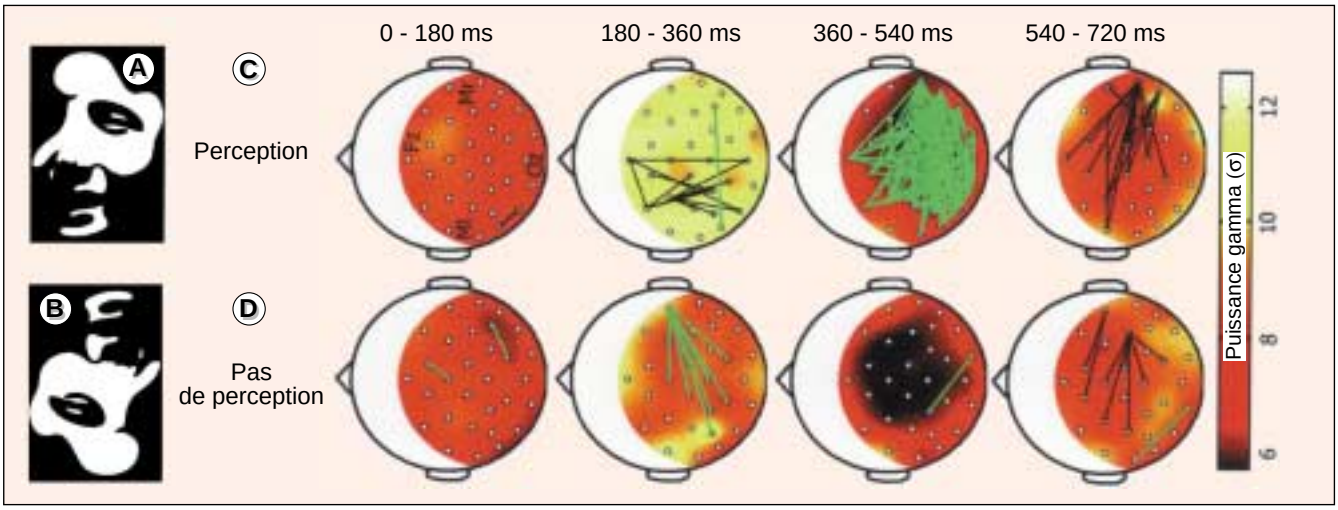

Figure 2. ***Stimulus et principaux résultats obtenus. A-B.*** *Figures de Mooney.* ***C-D.*** *Résultats des émissions de puissance gamma (représentés par une échelle de couleur) et de synchronie (représentés par des lignes). Les têtes indiquent des fenêtres temporelles successives.*

porter le plus rapidement possible s'ils percevaient un visage ou non, selon leur première impression visuelle, par appui sur le bouton correspondant à leur choix de réponse.

Les *figures 2C et D* présentent synthétiquement les résultats majeurs de cette étude. La distribution sur le scalp de l'*émission de puissance* dans la bande gamma est représentée par une échelle de couleurs. Des traits ont été superposés, reliant deux à deux les électrodes présentant des effets de synchronie significatifs. Les lignes noires et vertes représentent respectivement des périodes de synchronisation et de désynchronisation entre les activités enregistrées sur deux électrodes. On observe tout d'abord que la distribution des émissions dans la bande gamma semble homogène sur le scalp, et similaire dans les conditions de perception et de non-perception *(figure 2C, D)*. La seule différence significative est observée vers 230 ms après le début de la présentation des stimulus, sous la forme d'une émission gamma plus importante dans la condition de perception que dans celle de non-perception. Un tel pic d'activité dans la bande gamma a déjà été observé dans plusieurs études, et il est généralement décrit comme le corrélat du processus perceptif *per se* [4].

En revanche, le pattern de synchronie, mis en évidence ici montre une structure spatio-temporelle complexe, et qualitativement différente entre les conditions de perception et de non perception. En effet, alors que peu de synchronies sont observées dans la condition de non-perception, la condition de perception, elle, s'accompagne d'une distribution localisée des synchronies sur le scalp, évoluant au cours du temps. En effet, une première période de synchronisation significative apparaît entre 200-260 ms, dans la condition de perception seulement. Cette phase de synchronisation est observée entre les régions pariéto-occipitales et fronto-temporales gauches, et coïncide avec le premier pic d'émission gamma. Ceci suggère qu'elle est impliquée dans le processus de perception lui-même. Ensuite, une phase de désynchronisation massive est observée, toujours dans la seule condition de perception. Cette désynchronisation est maximum vers 500 ms. Elle « relie » les électrodes des régions pariétales et occipito-temporales, bilatéralement.

Il a été montré que les régions pariétales sont impliquées dans les processus de perception visuelle [7] et de mémoire épisodique [8]. Des interactions entre ces régions et les régions occipito-temporales, en particulier le gyrus fusiforme, ont déjà été observées lors d'une tâche d'apprentissage perceptif de figures dégradées de type Mooney [9]. Nos résultats suggèrent donc que les interactions entre régions pariétales et régions occipito-temporales jouent un rôle essentiel dans l'intégration importante, requise pour la perception des figures de Mooney à l'endroit comme visages. Une phase finale de synchronisation, entre les régions temporales droites et centrales, est observée. Cette dernière phase paraît liée à l'élaboration de la réponse motrice car elle semble coïncider avec le moment de la réponse du sujet (645 ± 20 ms et 766 ± 22 ms pour les conditions de perception et de non-perception, respectivement). C'est uniquement dans cette dernière phase qu'il existe une légère ressemblance entre les conditions de perception et de non-perception. Ceci peut être attribué à la présence d'une réponse motrice dans ces deux conditions.

En résumé, seule l'analyse de la distribution spatio-temporelle des synchronies permet de mettre en évidence une différence qualitative entre les conditions de perception et de non-perception, la différence d'émission dans la bande gamma semblant purement quantitative. En outre, seules des mesures de synchronie permettent de tester directement l'hypothèse du rôle des activités gamma dans l'intégration des processus cognitifs. En effet, seul ce type de mesures permet de mettre en évidence des interactions entre différentes régions cérébrales actives. Ces

résultats établissent l'existence de synchronies à longue distance, dans la bande gamma, au cours d'une tâche cognitive. Le pattern spatio-temporel des synchronies observées suggère qu'elles jouent un rôle dans l'intégration cognitive à grande échelle, et la réalisation d'actes cognitifs complexes ■

Nathalie George
Eugenio Rodriguez
Jean-Philippe Lachaux

Unité de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale, Cnrs UPR 640 Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

RÉFÉRENCES

1. Freeman WJ. *Mass action in the nervous system.* New York: Academic press, 1975.

2. Varela FJ. Resonant cell assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biol Res* 1995; 28: 81-95.

3. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties, *Nature* 1989; 338: 334-7.

4. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Oscillatory gamma band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in human. *J Neurosci* 1997; 17: 722-34.

5. Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Näätänen R. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 1993; 364: 59-60.

6. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 1999; 397: 430-3.

7. Friedman-Hill SR, Robertson LC, Treisman A. Parietal contributions to visual feature binding: evidence from a patient with bilateral lesions. *Science* 1995; 269: 853-5.

8. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368: 633-5.

9. Dolan RJ, Fink GR, Rolls E, Booth M, Holmes A, Frackowiak RSJ, Friston KJ. How the brain learns to see objects and faces in an impoverished context. *Nature* 1997; 389: 596-9.

TIRÉS À PART

E. Rodriguez.

ACT, un nouveau co-activateur transcriptionnel

La coordination de programmes d'expression génique gouverne des processus complexes tels que la croissance cellulaire et la différenciation.

La régulation de l'expression des gènes par des voies de transduction activées en réponse à un signal spécifique permet aux cellules de déclencher des programmes d'adaptation à court ou à long terme en réponse à des changements environnementaux. Il est clairement démontré que de nombreux facteurs de transcription constituent des cibles finales de ces voies de transduction. C'est le cas de CREB et CREM qui sont activés par la voie de transmission de signal qui implique l'AMP cyclique [1] et *(m/s 1993, n° 11, p. 1253; m/s 1995, n° 4, p. 616).* Ces dernières années ont révélé le rôle fondamental des protéines se liant à des sites promoteurs du type CRE *(cyclic AMP responsive element)* dans la réponse nucléaire à un grand nombre de signaux externes. L'importance de cette famille de facteurs transcriptionnels est confirmée par la mise en évidence de leur implication dans plusieurs systèmes physiologiques tels que la mémoire, les rythmes circadiens, l'activité hypophysaire et la spermatogenèse [1]. CREB et CREM sont transcriptionnellement actifs lorsqu'ils sont phosphorylés sur une sérine dans leur domaine d'activation (Ser133 dans CREB et Ser117 dans CREM). L'activation nécessite le recrutement de la protéine co-activatrice CBP qui se lie à CREB mais seulement s'il est phosphorylé, CBP étant capable de dialoguer avec l'appareil transcriptionnel de base [1, 2].

L'activité transcriptionnelle de CREB et CREM est-elle toujours sous la dépendance de CBP? Une des propriétés des protéines se liant aux CRE est leur ubiquité d'expression. Il y a cependant une exception: l'expression de CREM au cours de la spermatogenèse [3]. L'activateur transcriptionnel CREM est exprimé dans les cellules germinales mâles à un taux beaucoup plus élevé que dans n'importe quel autre tissu. Au cours du développement, son expression est régulée par l'hormone FSH *(follicle-stimulating hormone).* CREM, indétectable chez l'animal prépubère, est abondamment exprimée chez l'adulte. Ce changement d'expression n'est pas la conséquence d'une activation transcriptionnelle. Il implique un mécanisme post-transcriptionnel par lequel la stabilité de l'ARN codant pour la forme activatrice de CREM est augmentée par un processus de polyadénylation alternative [4, 5].

La protéine CREM s'accumule dans les spermatides haploïdes et active la transcription de plusieurs gènes post-méiotiques codant pour des protéines structurales indispensables à la différenciation du spermatozoïde. Les souris dont le gène CREM a été invalidé par recombinaison homologue n'ont aucun spermatozoïde mature, leur spermatogenèse étant interrompue au stade des spermatides précoces [6].

CREM a donc un rôle d'activateur transcriptionnel indispensable à une différenciation complète. Cependant des données récentes montrent que CREM n'est pas présent à l'état phosphorylé dans les cellules germinales mâles.

Il semble donc que l'activation de CREM dans les cellules germinales est indépendante de la phosphorylation sur la sérine 117 et donc indépendante de CBP. La méthode expérimentale de double hybride chez la levure a été utilisée afin de trouver un partenaire éventuel de CREM capable de moduler son activité dans le testicule. Le criblage d'une banque d'ADNc de testicule avec le domaine d'activation de CREM a permis d'identifier la protéine ACT *(activator of CREM in testis).*

La principale caractéristique de cette protéine est qu'elle contient 4 motifs

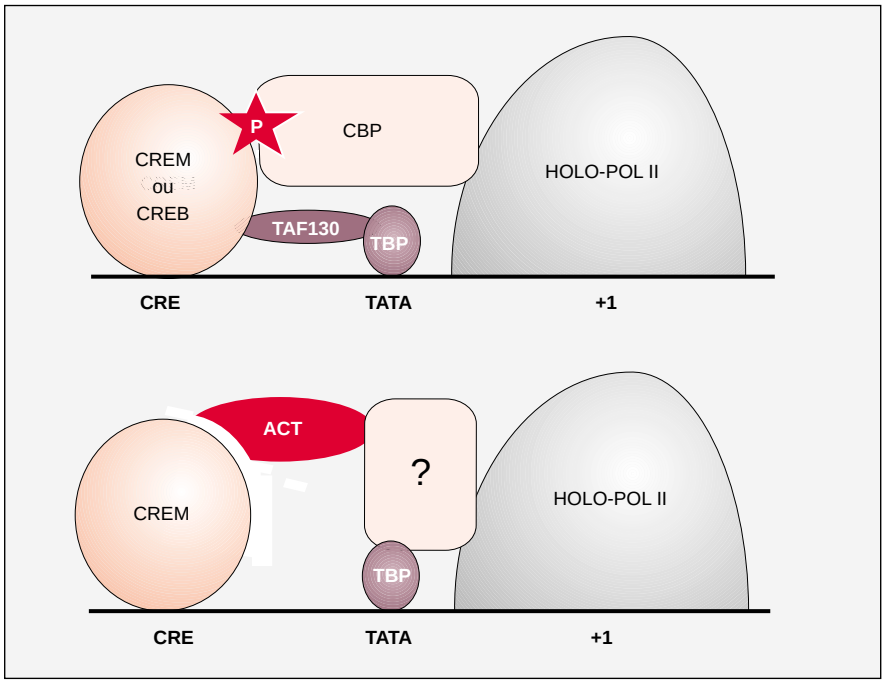

Figure 1. ***Une route alternative pour l'activation de la transcription par CREB et CREM.*** En haut*: représentation schématique du mécanisme classique d'activation de la transcription par les protéines se liant aux CRE. La phosphorylation de CREB (à la sérine 133) ou de CREM (à la sérine 117) permet la liaison de CBP et donc l'activation de la transcription par l'interaction avec d'autres éléments du complexe d'initiation. CREB interagit aussi de façon constitutive avec le facteur TAF130.* En bas*: modèle d'activation par CREM dans les cellules germinales. ACT co-active la transcription malgré l'absence de phosphorylation de CREM, et sans CBP ni TAF130. ACT pourrait interagir avec le complexe d'initiation par l'intermédiaire d'autres facteurs encore non identifiés.*

LIM entiers et un demi-motif LIM dans sa région amino-terminale. Le motif LIM a été identifié pour la première fois dans les protéines Lin-11, Isl-1 et Mec-3 d'où son nom. Ce domaine d'interaction protéine-protéine est constitué de 2 doigts de zinc riches en cystéines et en histidines [7]. Alors que le domaine LIM peut, dans certaines protéines, s'associer à d'autres domaines fonctionnels tels que l'homéodomaine ou un domaine kinase, ACT appartient à la famille des LMO *(LIM-only protein)* qui ne possèdent aucun autre motif protéique que le domaine LIM [7].

ACT, abondamment et exclusivement exprimé dans le testicule, est co-localisée avec CREM dans les spermatides et suit le même schéma d'expression que CREM durant la différenciation des cellules germinales.

Cette similitude d'expression entre les 2 protéines et leur capacité de se lier l'une à l'autre, expliquent que ACT possède une capacité d'activation intrinsèque lui permettant de convertir CREM en un activateur transcriptionnel puissant [8].

Il est important de noter que l'activation de CREM par ACT peut se produire chez la levure, organisme ne possédant pas d'homologue de CBP. Chez la levure et dans des cellules de mammifères, ACT est également capable de transformer une protéine CREM inactive, dans laquelle la sérine 117 a été substituée par une alanine, en une molécule transcriptionnellement active. Ces résultats nous suggèrent donc que ACT est capable d'activer CREM en l'absence de phosphorylation de la sérine 117. La découverte de ACT nous révèle l'existence d'une nouvelle voie d'activation des protéines se liant aux CRE, une voie indépendante de la phosphorylation et donc indépendante de CBP.

Une telle spécificité tissulaire dans le processus d'activation transcriptionnelle peut-elle être généralisée ? DRAL, une protéine exprimée principalement dans le cœur, présente une organisation similaire à ACT. DRAL est capable d'interagir spécifiquement avec des facteurs de transcription appartenant à la même famille que CREB. La mise en évidence de protéines apparentées à ACT nous suggère l'existence d'une nouvelle classe d'activateurs transcriptionnels, dont la fonction serait spécifique de certains programmes de différenciation, et l'expression restreinte aux tissus assurant ces programmes ■

Gian Maria Fimia
Dario De Cesare
Aurore Morlon
Paul Sassone-Corsi

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Cnrs-Inserm-ULP, BP 163, 67404 Illkirch, Strasbourg, France.

RÉFÉRENCES

1. Sassone-Corsi P. Transcription factors responsive to cAMP. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995 ; 11 : 355-77.

2. Gelman L, Staels B, Auwerx J. Rôle des facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1997 ; 13 : 961-70.

3. Foulkes NS, Schlotter F, Pévet P, Sassone-Corsi P. Pituitary hormone FSH directs the functional CREM switch during spermatogenesis. *Nature* 1993 ; 362 : 264-7.

4. Foulkes NS, Mellström B, Benusiglio E, Sassone-Corsi P. Developmental switch of CREM function during spermatogenesis: from antagonist to activator. *Nature* 1992 ; 355 : 80-4.

5. Sassone-Corsi P. Transcriptional checkpoints determining the fate of male germ cells. *Cell* 1997 ; 88 : 163-6.

6. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquilier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature* 1996 ; 380 : 159-62.

7. Sanchez GI, Rabbitts TH. The LIM domain : a new structural motif found in zinc-finger-like proteins. *Trends Genet* 1994 ; 10 ; 315-20.

8. Fimia GM, De Cesare D, Sassone-Corsi P. CBP-independent activation of CREM and CREB by the LIM-only protein ACT. *Nature* 1999 ; 398 : 165-9.