



Vilma Barroca, 25 ans

L'article présenté résulte d'un travail engagé durant le stage de DEA de Vilma Barroca, qui vient de soutenir brillamment en juillet sa thèse sur l'anémie de Fanconi, les cellules souches germinales et hématopoïétiques de la souris au CEA de Fontenay-aux-Roses où elle faisait partie de l'équipe gamétogénèse, apoptose et génotoxicité sous la direction de Pierre Fouchet. Dans un futur proche, la jeune chercheuse vise un postdoctorat à l'étranger et espère devenir chargée de recherche.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Brawley C, Matunis E. Regeneration of male germline stem cells by spermatogonial dedifferentiation *in vivo*. *Science* 2004 ; 304 : 1331-4.
2. Kai T, Spradling A. Differentiating germ cells can revert into functional stem cells in *Drosophila melanogaster* ovaries. *Nature* 2004 ; 428 : 564-9.
3. Barroca V, Lassalle B, Coureuil M, et al. Mouse differentiating spermatogonia can generate germinal stem cells *in vivo*. *Nature Cell Biol* 2009 ; 11 : 190-6.
4. Nakagawa T, Nabeshima Y, Yoshida S. Functional identification of the actual and potential stem cell compartments in mouse spermatogenesis. *Dev Cell* 2007 ; 12 : 195-206.
5. Guan K, Nayernia K, Maier LS, et al. Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 2006 ; 440 : 1199-203.
6. Conrad S, Renninger M, Hennenlotter J, et al. Generation of pluripotent stem cells from adult human testis. *Nature* 2008 ; 456 : 344-9.
7. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, et al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science* 2008 ; 321 : 699-702.
8. Hanna J, Markoulaki S, Schorderet P, et al. Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 2008 ; 133 : 250-64.
9. Akala OO, Park IK, Qian D, et al. Long-term haematopoietic reconstitution by Trp53^{-/-}/p16Ink4a^{-/-}/p19Arf^{-/-} multipotent progenitors. *Nature* 2008 ; 453 : 228-32.
10. Cheng J, Turkel N, Hemati N, et al. Centrosome misorientation reduces stem cell division during ageing. *Nature* 2008 ; 456 : 599-604.

ACADÉMIE DES SCIENCES

Instabilité dynamique de la communication neuronale : nouveau regard sur le trafic des récepteurs de surface

Laurent Groc, Daniel Choquet



UMR5091 CNRS, Université de Bordeaux,
33077 Bordeaux Cedex, France.
laurent.groc@u-bordeaux2.fr

La recherche des voies et mécanismes par lesquels les neurones communiquent est un enjeu central des neurosciences. En effet, le fonctionnement cérébral repose à la fois sur un transfert rapide et reproductible des informations et sur une capacité de plasticité et d'adaptation. La communication neuronale a principalement lieu au niveau des synapses, où la libération d'un neuromédiateur active des récepteurs situés dans la membrane post-synaptique (neurone receveur). Parce que les capacités d'adaptation de la synapse impliquent entre autres des modifications du nombre de récepteurs post-synaptiques, notre travail de recherche, dont une partie a été présentée le 9 juin 2009 devant l'Académie des Sciences, s'est focalisé sur le trafic dynamique de ces récepteurs membranaires. Pour ce faire, des techniques d'imagerie à haute résolution ont été développées à l'interface physique-biologie en collaboration avec l'équipe de Brahim Lounis du Centre de

physique moléculaire optique et hertzienne (Bordeaux) afin de visualiser le mouvement de molécules individuelles à l'échelle du milliardième de mètre (nanomètre). Appliquée à nos modèles expérimentaux, qu'est-ce que l'étude du trafic des récepteurs de surface nous a appris sur la communication neuronale ?

La dynamique des récepteurs glutamatergiques dans la synapse

Nous avons donc étudié la transmission synaptique excitatrice et, tout particulièrement, celle qui implique le glutamate comme neuromédiateur (80 % des synapses du cerveau). Depuis le début des années 2000, nous avons participé avec d'autres laboratoires (dont celui dirigé par Antoine Triller à l'École normale supérieure de Paris) à la démonstration du fait, jusque là improbable, que les récepteurs sont mobiles à la surface des neurones [1, 2]. En se focalisant sur les récepteurs glutamatergiques, nous avons montré que

ces récepteurs sont très dynamiques à la surface des neurones et que des interactions moléculaires régulent leur trafic. En 2008, dans un article publié dans le journal scientifique *Science* [3], une étape importante dans la compréhension de la fonction du mouvement de ces récepteurs a été franchie. En effet, nous avons démontré que la mobilité des récepteurs glutamatergiques a un impact considérable sur l'adaptation des synapses suite à des stimulations appliquées à des fréquences entre 10 et 200 Hz (fréquences communément rencontrées dans le cerveau). De façon remarquable, la mobilité des récepteurs glutamatergiques dans la synapse est suffisante pour permettre le remplacement en quelques millisecondes de récepteurs exposés au glutamate, et donc désensibilisés, par des récepteurs « naïfs » non exposés. Ce phénomène permet de réduire la dépression synaptique induite par des stimulations répétées et facilite donc l'adaptation des synapses à l'activité

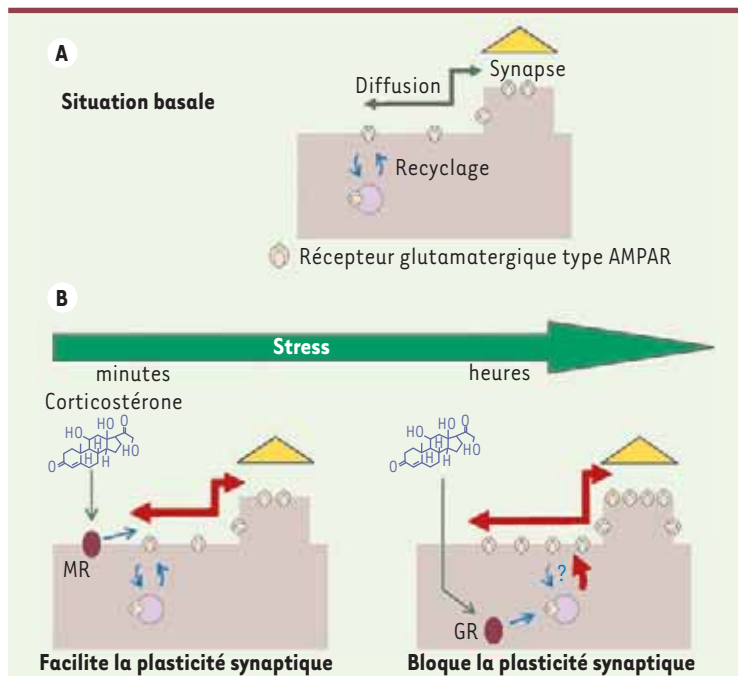


Figure 1. Effet des corticostéroïdes sur le trafic des récepteurs glutamatergiques AMPA et sur la plasticité synaptique de neurones hippocampiques en culture. **A.** En condition basale, les récepteurs AMPA sont insérés (et internalisés) dans la membrane plasmique dans laquelle ils diffusent sur de longues distances. Lorsque les récepteurs AMPA diffusent au niveau d'une synapse, ils sont alors confinés et immobilisés pour une certaine durée. **B.** Après un événement stressant, la libération de corticostéroïdes induit dans un premier temps (de l'ordre de la minute; schéma de gauche) une augmentation du trafic de surface des récepteurs AMPA qui facilite la plasticité synaptique. Cet effet est médié par un récepteur membranaire de type MR. À plus long terme les corticostéroïdes induisent, via les récepteurs intracellulaires des glucocorticoides (GR) : (1) une augmentation du nombre de récepteurs AMPA de surface par une augmentation d'insertion et/ou une diminution de l'internalisation ; (2) une augmentation du trafic de surface et du nombre de récepteurs synaptiques ; et (3) un blocage de la plasticité synaptique (reproduit de [7]).

cérébrale. Si les récepteurs sont immobilisés, la dépression induite par la désensibilisation des récepteurs augmente notablement, ce qui empêche la transmission adaptée de l'influx nerveux.

Ce processus est fondamental pour la communication de l'information cérébrale. Par exemple, lors des processus de mémorisation, des bouffées d'activité neuronale à haute fréquence déclenchent des modifications de l'efficacité de la communication entre neurones. Ces bouffées d'activité neuronale, reproduites dans nos conditions expérimentales, immobilisent les récepteurs glutamatergiques via une augmentation de calcium intracellulaire et réduisent la capacité des neurones à transmettre une activité synaptique à haute fréquence. Ceci représente un petit pas vers une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans la plasticité du système cérébral.

La mobilité des récepteurs est-elle modulée et nécessaire à l'adaptation du cerveau ?

Afin de répondre à cette question cruciale, nous nous sommes d'abord interrogés sur le choix du modèle physiologique. Les corticostéroïdes, principales hormones du stress, entretiennent une relation privilégiée avec la synapse excitatrice [4], dans la mesure où

en l'espace de quelques minutes, l'application de corticostérone (cortisol chez l'homme) sur des neurones accroît la plasticité synaptique, et tout particulièrement la potentialisation [4] alors qu'à plus long-terme (quelques heures), une telle application réduit cette même plasticité. Ce résultat est intéressant si on le replace dans le cadre plus global de l'exposition au stress ; en effet, l'application d'une autre hormone du stress, l'adrénaline, provoque également un renforcement rapide de la plasticité synaptique induite par une stimulation à haute fréquence [5].

Dans une étude réalisée en collaboration avec Francis Chaouloff du Neurocentre Magendie Inserm à Bordeaux et publiée dans le journal *Nature Neuroscience* en 2008 [6, 7] (→), nous avons montré que la corticostérone modifie l'intensité de la transmission des synapses excitatrices, et ce en mobilisant les récepteurs glutamatergiques de type AMPA (grande majorité du courant rapide excitateur) de surface. À court terme, la corticostérone augmente la mobilité des récepteurs AMPA permettant ainsi aux connexions synaptiques de s'adapter plus efficacement aux demandes de l'activité cérébrale, la corticostérone agissant en quelque sorte

comme une alarme cellulaire en mobilisant les récepteurs membranaires ! Un des effets de cette mobilisation est qu'en présence de corticostérone, les capacités de plasticité synaptique sont, dans un premier temps, augmentées (Figure 1). Ce résultat est d'autant plus pertinent qu'il a été mis en évidence dans l'hippocampe, une région du cerveau très sensible aux effets des corticostéroïdes et qui est fortement impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation [4]. Quelques heures après une exposition à la corticostérone, les capacités de PLT (potentialisation à long terme) sont, à l'inverse, diminuées. Cet effet antagoniste s'explique par le fait qu'après un certain délai les corticostéroïdes n'augmentent pas seulement la mobilité des récepteurs AMPA de surface mais aussi leur nombre au niveau de la synapse [6], limitant de fait les possibilités de plasticité de cette dernière. Enfin, nous avons pu montrer que la diffusion de surface de ces récepteurs AMPA était bel et bien nécessaire à la PLT. En conclusion, une libération significative de corticostéroïdes durant la phase active du rythme circadien ou après un événement stressant entraîne deux effets physiologiques antagonistes sur la plasticité synaptique : un effet facilitateur à court terme et un effet inhibiteur à long-terme qui sont tous deux liés à des modifications du trafic de

(→) m/s 2008, n°8-9, page 776



surface des récepteurs glutamatergiques de type AMPA [6].

Quelles sont les perspectives à ces travaux ?

La mise en évidence de ces mécanismes cellulaires ouvre de nombreuses pistes de recherche avec des retombées à la fois fondamentales et appliquées. En démontrant comment la plasticité synaptique dépend de la mobilité des récepteurs membranaires, l'étude de processus cognitifs complexes, tels que l'apprentissage ou le développement du cerveau, pourra être envisagée sous un nouvel angle, avec *de facto* de possibles découvertes fondamentales. Aujourd'hui, un nouveau rouage de la communication entre neurones doit donc être pris en compte. Une seule modification des propriétés de diffusion de surface peut modifier le codage de la communication entre neurones. De prime importance, ces résultats suggèrent aussi que certains dysfonctionnements de la transmission neuronale seraient dus à un/des

défaut(s) de stabilisation des récepteurs. Ces découvertes pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles cellulaires responsables de ces changements dans des pathologies neurologiques et psychiatriques et potentiellement de nouvelles cibles thérapeutiques. ♦

The neuronal surface: a new land to regulate neuronal communication

Laurent Groc, 35 ans

Avec un doctorat en Neurosciences franco-américain (Wayne State University - Université Claude Bernard) dans la poche, Laurent Groc accomplit un stage postdoctoral en 2000 à l'université de Göteborg (Suède). En 2003, il intègre le laboratoire de Daniel Choquet au CNRS (Bordeaux) où il se consacre à l'analyse du trafic de surface des récepteurs glutamatergiques. Après une année, il intègre le CNRS en 2004 comme chargé de recherche et continue ses travaux sur le trafic des récepteurs au cours de la formation et de la plasticité synaptique. Il reçoit la Médaille de Bronze du CNRS en 2008 pour récompenser sa jeune carrière.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Groc L, Choquet D. Measurement and characteristics of neurotransmitter receptor surface trafficking. *Mol Membr Biol* 2008 ; 25 : 344-52.
2. Triller A, Choquet D. Surface trafficking of receptors between synaptic and extrasynaptic membranes: and yet they do move! *Trends Neurosci* 2005 ; 28 : 133-9.
3. Heine M, Groc L, Frischknecht R, et al. Surface mobility of postsynaptic AMPARs tunes synaptic transmission. *Science* 2008 ; 320 : 201-5.
4. Joels M, Pu Z, Wiegert O, et al. Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci* 2006 ; 10 : 152-8.
5. Hu H, Real E, Takamiya K, et al. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell* 2007 ; 131 : 160-73.
6. Groc L, Choquet D, Chaouloff F. The stress hormone corticosterone conditions AMPAR surface trafficking and synaptic potentiation. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 868-70.
7. Groc L, Chaouloff F. Axe corticotrope et plasticité de la communication neuronale : décryptage des mécanismes cellulaires. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 776-78.

ACADÉMIE DES SCIENCES

Avancées dans la génétique de la glycémie à jeun

Quelles leçons pour le diabète ?

Nabila Bouatia-Naji, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel

Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques, CNRS UMR8090, IBL- Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France. philippe.froguel@good.ibl.fr



Diabète de type 2 : une maladie génétique complexe

Le diabète concerne actuellement 171 millions de personnes dans le monde, dont 90-95 % sont atteintes par sa forme la plus commune, le diabète de type 2 (DT2) [1]. Selon les prévisions de l'Organisation mondiale de la santé, ce chiffre risque de doubler dans les vingt prochaines années à cause de l'épidémie mondiale d'obésité dont les déterminants connus sont notamment l'inactivité physique et l'alimentation déséquilibrée qui caractérisent

la vie moderne citadine [1]. Néanmoins, une partie importante de la variabilité interindividuelle observée pour le DT2 et ses maladies associées est régie par des facteurs génétiques. On estime l'héritabilité du DT2 supérieure à 30 % [2]. Environ 2 % des diabétiques de type 2 sont d'origine monogénique, c'est-à-dire causés par une anomalie d'une protéine unique, et la quasi-totalité des patients montre des troubles primitifs de la sécrétion insulinaire entraînant un diabète précoce qui n'est pas nécessairement associé à

l'obésité. Les progrès dans la recherche des déterminants génétiques du DT2 commun ont été bien plus lents, probablement du fait de sa nature hautement polygénique et multifactorielle. En effet, le risque de devenir diabétique est la résultante de l'exposition à des environnements « obésogènes » et « diabétogènes » agissant sur un fond génétique de vulnérabilité métabolique. Les gènes de prédisposition au DT2 ont des effets individuels modestes et donc difficiles à identifier. C'est une des raisons pour lesquelles les études de liaison