

Paris, le 16 Octobre 2003

Information presse

La synapse à l'échelle du milliardième de mètre : une dynamique insoupçonnée révélée pour la première fois

Une équipe de chercheurs de l'Inserm coordonnée par Antoine Triller (Directeur de l'Unité Inserm 497 « Biologie cellulaire de la synapse normale et pathologique », Ecole normale supérieure) associée à une équipe dirigée par Maxime Dahan du Laboratoire Kastler Brossel (Cnrs UMR 8552, Ens et Université Pierre et Marie Curie) vient de montrer l'intérêt d'un nouvel outil nanotechnologique pour l'imagerie cellulaire. Il permet d'apprécier en vidéomicroscopie et pendant de longues durées, la mobilité, sur la membrane, de protéines essentielles à la communication entre les neurones.

Il s'agit d'une des premières utilisations en biologie de nanoparticules semiconductrices, également appelées *Quantum Dots*. Ces particules dont la taille est de l'ordre de 5 à 10 nanomètres, (c'est-à-dire de 5 à 10 milliardièmes de mètre) sont issues des progrès en synthèse des nanomatériaux. Elles vont permettre une exploration très fine et une compréhension des mouvements de molécules sur et dans les cellules. L'application qui en a été faite ici met en évidence des aspects insoupçonnés de la dynamique des récepteurs impliqués dans la communication entre les neurones. Ces travaux sont publiés dans la revue *Science* datée du 17 octobre 2003.

La synapse est ce lieu de jonction où s'opère la communication notamment entre deux neurones. Cette communication s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs présents sur la membrane du neurone « cible ». Ces récepteurs « reconnaissent » les signaux chimiques émis par les terminaisons nerveuses des neurones émetteurs ou des cellules de l'environnement. Ces signaux chimiques sont transformés en signaux électriques par les cellules cibles. Ces signaux sont triés, intégrés au fur et à mesure de leur arrivée. Ils concourent au final à la transmission de l'influx nerveux qui s'effectue en permanence sans que nous y songions.

Jusqu'alors, on pensait que la synapse était stable, c'est-à-dire que le nombre et les propriétés des récepteurs présents dans son espace, étaient fort peu modifiés d'un instant à l'autre, les modifications ne survenant que dans des circonstances particulières liées entre autres à l'apprentissage. Les travaux d'Antoine Triller montrent qu'en réalité, il n'en est rien. Bien au contraire, la synapse est en « équilibre dynamique », autrement dit les récepteurs changent continuellement de localisation. Leur répartition évolue également très rapidement, avec des cinétiques spécifiques selon qu'ils sont à proximité de la synapse, à l'extérieur, ou dans celle-ci.

La synapse : un espace en évolution permanente

L'outil nanotechnologique mis au point par ces deux équipes de biologistes et physiciens leur a permis de montrer, sur des cultures de neurones de moelle épinière de rats, que le nombre de

récepteurs à la glycine – un des principaux « signaux » inhibiteurs de la synapse –, change en permanence. Les chercheurs mettent aussi en évidence que la composition moléculaire de la membrane réceptrice est fluctuante : ce qui, avant était "vu" comme stable résulte en fait d'une moyenne. Ces résultats rejoignent ceux de travaux récents sur le récepteur du glutamate réalisés par les équipes de D. Choquet et B. Lounis à Bordeaux et publiés dans *EMBO Journal* (15 septembre 2003). Ces expériences amènent à reconsidérer les bases théoriques de la pharmacologie des récepteurs neuronaux. En effet, la densité de récepteurs détermine certaines propriétés du récepteur de la glycine. Un récepteur donné, en changeant en permanence d'environnement, voit changer sa « réceptivité » au signal chimique qui lui est destiné ; son affinité apparente vis-à-vis de ce signal, varie. Ces propriétés pharmaceutiques changent également selon la localisation des récepteurs (péri, extra ou synaptique).

Des nanoparticules semiconductrices pour étudier la dynamique cellulaire

Pour en arriver à cette conclusion, les équipes d'Antoine Triller et de Maxime Dahan ont eu recours à un outil de pointe : les nanocristaux semiconducteurs ou quantum dots. Ces nanoparticules sont constituées d'un noyau de sélénure de cadmium entouré d'une « coquille » de sulfure de zinc. Cette structure offre plusieurs avantages pour la connaissance et l'étude de la dynamique des composants de la cellule. D'une taille de l'ordre du nanomètre (entre 5 et 10) soit quelque milliardième de millimètre, comparable à la taille moyenne d'un récepteur (environ 5 nm), ils présentent des propriétés optiques de fluorescence remarquables. Une fois attachée de manière spécifique à un récepteur, la nanoparticule peut émettre de la lumière et renseigner sur la position de la protéine. En enregistrant ce tout petit signal optique, on peut ainsi suivre le mouvement du récepteur dans la membrane pendant des durées sans précédent, atteignant des dizaines de minutes. Ceci apporte un avantage conséquent par rapport aux molécules fluorescentes qui ne fonctionnent que quelques secondes.

Loin d'être limités au cas des neurones, ces outils devraient ouvrir de nouvelles perspectives pour l'imagerie de la cellule.

Des prolongements à ces travaux sont d'ores et déjà avancés par les chercheurs, dans le domaine notamment de l'étude de la pharmacologie des synapses.

Des perspectives semblent être aussi envisageables, à plus long terme, pour toutes sortes de cellules. L'utilisation des nanoparticules pourrait, par exemple, apporter une information plus précise dans le cadre d'une exploration fonctionnelle d'organes. Elle permettrait d'obtenir des informations moléculaires et cellulaires lors d'exploration par fibroscopies par exemple.

Les auteurs de cette avancée technologique et conceptuelle soulignent que leurs résultats n'auraient pu être obtenus sans une étroite collaboration entre biologistes et physiciens.

Ces recherches ont été soutenues par l'Inserm et les programmes « Nanoobjets » et « Dynamique et réactivité des assemblages biologiques » du CNRS et du Ministère délégué à la recherche et aux nouvelles technologies.

□ Pour en savoir plus

Source

« Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single quantum dot tracking »

Maxime Dahan (1), Sabine Lévi (2), Camilla Luccardini (1), Philippe Rostaing (2), Béatrice Riveau (2), Antoine Triller (1).

(1) Laboratoire Kastler Brossel, Cnrs UMR 8552, Ecole normale supérieure, Université Pierre et Marie Curie, 24 rue Lhomond, 75005 Paris

(2) Unité Inserm 497 « biologie cellulaire de la synapse normale et pathologique », Ecole normale supérieure, 46 rue d'Ulm, Paris

Science, vol.302, n° 5644, 17 octobre 2003

Contacts chercheurs

Antoine Triller

Directeur Unité Inserm 497

« Biologie cellulaire de la synapse normale et pathologique »

ENS, Paris

Tel : 01 44 32 35 47

Fax : 01 44 32 36 54

Mèl : triller@wotan.ens.fr

Maxime Dahan
Laboratoire Kastler Brossel
Département de Physique de l'Ecole normale supérieure, Paris
Tel : 01 44 32 33 80, Fax : 01 44 32 34 34
Mèl : maxime.dahan@lkb.ens.fr