



Paris, le 11 juin 2009

## Communiqué de presse

### L'activité neuronale dépend de la dynamique des récepteurs présents au niveau de la synapse

**Une équipe de recherche (Inserm - Ecole Normale Supérieure), en collaboration avec des chercheurs de l'Institut RIKEN (Tokyo, Japon) coordonnée par Antoine Triller, directeur de l'unité Inserm 789 « Biologie cellulaire de la synapse normale et pathologique », découvre un nouveau mécanisme permettant de contrôler l'activité des neurones. En particulier, ces chercheurs sont parvenus à visualiser et quantifier en temps réel les déplacements de certains récepteurs présents à la surface de la membrane du neurone, essentiels à la transmission efficace d'informations entre cellules nerveuses. Ces travaux sont parus dans la revue *Neuron* datée du 11 juin 2009.**

Certaines informations du cerveau sont transmises de neurone en neurone au niveau d'espaces appelés synapses. Lorsqu'un influx nerveux arrive sous forme de courant électrique, la synapse libère une molécule chimique appelée neurotransmetteur. Celle-ci diffuse dans la fente synaptique et se lie à des récepteurs spécifiques situés en face, sur la membrane du neurone post-synaptique. Certaines synapses ont un rôle excitateur et activent les neurones alors que d'autres ont au contraire une action inhibitrice et stoppent l'influx nerveux. Les synapses inhibitrices permettent ainsi de contrôler les neurones et d'assurer leur bon fonctionnement. Dans certaines situations, l'action inhibitrice est levée temporairement pour assurer différents mécanismes, notamment l'apprentissage.

Mais chez certaines personnes, le mécanisme permettant de contrôler l'inhibition est altéré et entraîne une excitation durable, responsable de différentes maladies dont l'épilepsie.

C'est à ce titre qu'Antoine Triller et ses collaborateurs ont cherché à mieux comprendre comment était contrôlée l'action inhibitrice de ces synapses. Pour cela, ils ont travaillé sur des neurones de l'hippocampe, une petite zone du cerveau responsable de la mémorisation où de nombreuses synapses inhibitrices à GABA contrôlent l'activité des circuits neuronaux\*.

Les chercheurs connaissaient déjà plusieurs des facteurs régulant l'efficacité de ces synapses. Parmi eux, la présence des récepteurs spécifiques du GABA, à la surface de la membrane post-synaptique joue un rôle essentiel. A ce titre, ils ont « accroché » sur les récepteurs à GABA des « boîtes quantiques », qui sont des composés fluorescents de très petite taille (15 nanomètres soit 15 millièmes de millimètres de diamètre). Les récepteurs, devenus fluorescents grâce à leur couplage à ces boîtes, peuvent être facilement suivis dans leurs déplacements. Cet outil nanotechnologique, mis au point en 2003 dans le laboratoire d'Antoine Triller avec des physiciens de l'Ecole Normale Supérieure, a changé complètement la perception de la synapse, en dévoilant la dynamique des molécules.

Grâce à ce dispositif, les chercheurs constatent aujourd'hui qu'en stimulant fortement les neurones, les récepteurs au GABA deviennent plus mobiles et quittent un à un la synapse.

\* GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

En somme, lorsqu'un neurone est stimulé, la mobilité des récepteurs inhibiteurs qui sont situés à la surface de la membrane post-synaptique, augmente. Ces récepteurs sortent de la synapse, entraînant une diminution du niveau d'inhibition.

Les chercheurs montrent également que ce processus, qui se déroule en quelques minutes, est déclenché par une cascade d'événements, dépendants de la concentration de calcium à l'intérieur du neurone et de la présence d'une protéine appelée calcineurine.

Ces résultats montrent que le niveau d'excitation du neurone contrôle la diffusion des récepteurs GABA à la surface de la membrane post-synaptique et donc l'intensité du signal inhibiteur. Plus le neurone est excité, moins l'inhibition est importante. Ce processus est tout à fait réversible. Dès que le neurone cesse d'être excité, les récepteurs regagnent leur place initiale et reprennent leur rôle d'inhibiteur. Ce mécanisme, très important pour permettre l'apprentissage par les réseaux neuronaux, peut lorsqu'il est déficient avoir des conséquences pathologiques importantes.

*« Un dysfonctionnement empêchant le retour des récepteurs expliquerait ainsi en partie la perte d'inhibition lors des crises d'épilepsie, lors de spasticité musculaire ou lors de douleurs neuropathiques. A ce titre, cette découverte ouvre des perspectives pharmacologiques et fournit de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter ces troubles neurologiques »*, explique Antoine Triller.

## Pour en savoir plus

### Source

#### **“Activity-Dependent Tuning of Inhibitory Neurotransmission Based on GABAAR Diffusion Dynamics”**

Hiroko Bannai,<sup>1,2</sup> Sabine Le´vi,<sup>1,8</sup> Claude Schweizer,<sup>1,9</sup> Takafumi Inoue,<sup>3</sup> Thomas Launey,<sup>4</sup> Victor Racine,<sup>5,6</sup> Jean-Baptiste Sibarita,<sup>6</sup> Katsuhiko Mikoshiba,<sup>2,7</sup> and Antoine Triller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biologie Cellulaire de la Synapse N&P, Ecole Normale Supérieure Paris, Unité Inserm 789, 46 Rue d'Ulm 75005 Paris, France

<sup>2</sup>Laboratory for Developmental Neurobiology, Brain Science Institute, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan

<sup>3</sup>Department of Life Science and Medical Bio-Science, Faculty of Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Okubo, Shinjuku, Tokyo-169-8555, Japan

<sup>4</sup>Laboratory for Memory and Learning and Launey Research Unit, Brain Science Institute, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan

<sup>5</sup>Institute of Molecular and Cell Biology, 61 Biopolis Drive, Proteos, Singapore 138673

<sup>6</sup>Compartimentation et Dynamique Cellulaires, Institut Curie, UMR 144, CNRS, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France

<sup>7</sup>Calcium Oscillation Project, SORST, Japan Science and Technology Corporation (JST), RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan

<sup>8</sup>Present address: Plasticity in Cortical Networks and Epilepsy, Inserm UMR-839, Institut du Fer à Moulin, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France

<sup>9</sup>Present address: Brain Mind Institute, School of Science, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland

**Neuron, 11 juin 2009, doi:10.1016/j.neuron.2009.04.023**

## Contact chercheur

### Antoine Triller

Directeur de recherche Inserm

Directeur Unité Inserm-ENS 789

« Biologie cellulaire de la synapse normale et pathologique »

Tel : 01 44 32 35 47

Mel : [triller@biologie.ens.fr](mailto:triller@biologie.ens.fr)