

La neurobiologie moléculaire à l'Université de Bordeaux

DANIEL CHOQUET

CR1 CNRS. Ingénieur de l'École Centrale de Paris, a travaillé 10 ans à l'Institut Pasteur dans le labo de Neurobiologie Cellulaire du Pr. H. Korn. Il travaille de 1994 à 1996 dans le labo du Pr. M.P. Sheetz (USA) sur les mécanismes d'interaction entre récepteurs et cytosquelette en utilisant les techniques de biologie cellulaire et de pinces laser optiques.

CHRISTOPHE MULLE

DR2 CNRS. Ancien élève de l'École Normale Supérieure (Cachan), il a travaillé 10 ans à l'Institut Pasteur dans le labo de Neurobiologie Moléculaire du Pr. J.P. Changeux. Il a

C'est dans une politique générale de relocalisation Paris Province et pour renforcer le pôle Neurosciences en Aquitaine que trois chercheurs chargés de recherche au CNRS rejoignent l'équipe animée par C. Mulle récemment installée à Bordeaux au sein de l'UMR 5541, dirigée par le Professeur Bertrand Bloch.

Anima : Quelles sont les principales raisons de ce regroupement de chercheurs ?

Le but de cette opération qui regroupe quatre chercheurs seniors ayant débuté leur carrière à Paris puis à l'étranger est de développer en deux ou trois ans un groupe de recherche comprenant une dizaine de personnes. Leur objectif scientifique commun est celui de l'étude moléculaire et cellulaire des récepteurs des neurotransmetteurs en particulier des récepteurs du glutamate. Ceux-ci jouent un rôle primordial dans le développement et la fonction du système nerveux central et sont impliqués dans de nombreuses pathologies comme l'ischémie cérébrale, l'épilepsie ou certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

Anima : Quels seront les "plus" apportés par cette nouvelle équipe ?

Ces chercheurs introduiront à Bordeaux des outils technologiques et conceptuels novateurs et performants peu ou mal représentés en France ou en Aquitaine. Citons brièvement les études pharmacologiques de récepteurs recombinants, la création de modèles murins pour l'étude de pathologies humaines du système nerveux par les techniques de ciblage génique, l'utilisation des pinces laser optiques associée à la détection nanométrique du mouvement de récepteurs individuels, l'utilisation de virus recombinants pour l'expression de protéines exogènes dans différents types de neurones en culture ou *in vivo*. Les applications médicales potentielles de ces recherches concernent en particulier les maladies neurodégénératives, les processus de vieillissement liés au cytosquelette

et la cancérologie. L'importance actuelle et le développement planifié du pôle Neurosciences à Bordeaux donnera à ce groupe un environnement scientifique local de qualité. Par ailleurs l'ensemble de la communauté scientifique bordelaise devrait bénéficier de l'arrivée de cette équipe et des nouvelles approches méthodologiques importées sur le site.

Anima : Dans quelle cadre s'effectue cette installation à Bordeaux ?

Il est prévu que ce groupe se développe dans un premier temps au sein de l'UMR 5541, en intégration avec l'équipe déjà existante de Christophe Mulle. Cette installation a reçu un soutien important du Conseil Régional Aquitaine, de l'Europe, de l'Université Victor Segalen et du CNRS. L'objectif affiché par ces chercheurs est de constituer à terme une équipe de recherche indépendante dont l'installation serait prévue dans les locaux de l'Institut François Magendie.

Anima : A quoi servent les récepteurs du glutamate ?

Les projets développés par Daniel Choquet, Françoise Coussen, Agnès Hémar et Christophe Mulle concernent tous l'étude moléculaire et cellulaire des récepteurs du glutamate, abordée à l'aide de moyens méthodologiques complémentaires et convergents. Les récepteurs du glutamate sont un objet d'étude extrêmement important de la recherche fondamentale en neurobiologie, non seulement car ils constituent les récepteurs de la très grande majorité des synapses excitatrices du système nerveux central des vertébrés, mais aussi de part leur implication dans la mise en place de la connectivité neuronale au cours du développement et dans les mécanismes de plasticité synaptique et d'apprentissage. Plus-encore, ils représentent un formidable enjeu pharmacologique et thérapeutique. En effet, la neurotoxicité du glutamate est impliquée dans la mort neuronale liée aux maladies neurodégénératives aiguës (comme l'ischémie cérébrale) ou chroniques (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington).

Le glutamate, neurotransmetteur exciteur libéré dans l'espace péri-synaptique se lie à deux grandes familles de récepteurs : des récepteurs-canaux dont l'activation entraîne

4

récemment effectué un séjour sabbatique de deux ans au Salk Institute à San Diego dans le labo du Pr. S. Heinemann (1992-1994), où il a produit des souris mutantes pour certains récepteurs du glutamate par des techniques de ciblage génique par recombinaison homologue. Depuis 95, il anime une équipe de recherche au sein de l'UMR 5541 du CNRS dirigée par le Pr. Bertrand Bloch.

oléculaire et cellulaire

versité



Photo : Hugues Bretheau/DCAV

De gauche à droite : Françoise Coussen, Agnès Hémar, Daniel Choquet, Ingrid Bureau et Christophe Mulle.

L'ouverture d'un canal cationique et des récepteurs métabotropiques, couplés par une protéine G aux grandes voies de transduction de la cellule. Pour ces deux familles, plus d'une dizaine de sous-unités distinctes ont été clonées, qui forment des récepteurs aux propriétés fonctionnelles et pharmacologiques distinctes, et qui sont présentes dans des populations neuronales différentes. Cette grande complexité peut s'avérer être un atout à plus long terme pour le neurobiologiste ou pour le médecin, puisqu'elle permet d'expliquer la diversité des fonctions des récepteurs du glutamate. Cette diversité fonctionnelle des récepteurs permet d'élaborer des stratégies thérapeutiques extrêmement ciblées utiles dans un nombre important de pathologies.

Anima : Quels sont leurs projets de recherche ?

La multiplicité des récepteurs impose d'aborder leur étude sous des angles multiples comme ils se proposent de le faire : étude des relations structure-fonction des récepteurs ; diversité fonctionnelle et pharmacologique des récepteurs natifs et, en parallèle, des récepteurs recombinants ; assemblage, localisation et trafic intracellulaire des récepteurs ; organisation membranaire, mobilité et relations avec le

cytosquelette ; génétique moléculaire, avec la création de souris mutantes pour ces récepteurs ; électrophysiologie et rôle des récepteurs dans le fonctionnement et la plasticité de circuits synaptiques, en particulier dans les ganglions de la base.

Sur le plan méthodologique, ces expériences feront appel aux approches convergentes de la biologie moléculaire et cellulaire (*clonage, expression transitoires ou stables de protéines recombinantes dans des lignées cellulaires, cultures de neurones, immunocytochimie...*), de la transgène, de techniques d'imagerie novatrices (*vidéo-microscopie, pinces optiques, laser à balayage*) et de l'électrophysiologie cellulaire (*patch-clamp sur tranches*). Les projets développés par cette équipe sont sources d'interactions multiples avec les chercheurs de l'UMR et de manière plus générale avec la communauté scientifique bordelaise.

Un contact : Christophe MULLE, UMR CNRS 5541, tél. 05 57 57 12 90
E-mail : Mulle@u-bordeaux2.fr

AGNES HÉMAR

CR1 CNRS. Ancienne élève de l'École Normale Supérieure (Paris), a travaillé 8 ans à l'Institut Pasteur dans l'unité de Génétique Somatique du Pr. Gérard Buttin puis dans l'unité de Biologie des Interactions cellulaires d'Alice Dautry-Varsat. Elle travaille ensuite sur la transcytose dans les neurones au Labo Européen de Biologie Moléculaire à Heidelberg dans le groupe de Carlos Dotti.

FRANÇOISE COUSSEN

CR1 CNRS. Ancienne étudiante Université de Paris VII, elle a travaillé à l'Institut Pasteur et à l'École Normale Supé-

rieure dans les labos du Dr. A. Monneron et du Dr. J. Massoulié. Elle a effectué un séjour post doctoral dans le labo de Pharmacologie du Pr. A.G. Gilman (prix Nobel 1994) puis un séjour sabbatique aux USA dans le labo du Pr. H.P. Erickson où elle travaille sur la synthèse et la purification de nouvelles protéines susceptibles d'inhiber l'entrée du virus HIV dans leurs cellules cibles. Elle étudie aussi, grâce à la production de complexes moléculaires, l'interaction fibronectine/intégrine.