

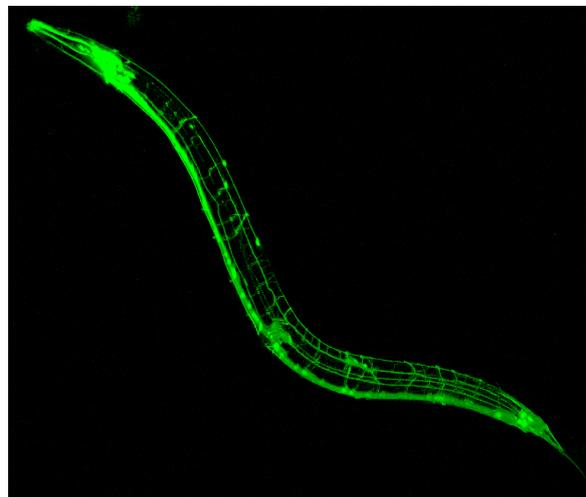
Communication neuronale : comprendre la synapse par la génétique du ver

Dans une étude publiée dans la revue *Nature* (1), une équipe du Centre de génétique et de physiologie cellulaire (Université Claude Bernard Lyon 1 / CNRS) a utilisé une approche génétique chez le ver *C. elegans* pour identifier un nouveau gène, *Ce-punctine*, impliqué dans l'organisation des synapses. En effet, malgré la distance évolutive qui sépare ce petit ver de l'homme, les mécanismes cellulaires et moléculaires de la transmission synaptique sont très conservés. Chez l'homme, des mutations dans le gène *punctine* pourraient représenter un facteur de risque pour le développement de schizophrénie. Les découvertes réalisées grâce à *C. elegans* contribuent ainsi au décryptage de la mise en place de la fonction synaptique, un enjeu fondamental pour la compréhension du fonctionnement cérébral normal et pathologique.

Les synapses sont des jonctions spécialisées qui connectent les neurones et permettent le transfert et le traitement de l'information. Les progrès de la génétique et de la physiologie montrent que des anomalies de la synapse pourraient être impliquées dans des maladies neuropsychiatriques aussi diverses que l'épilepsie, l'autisme ou la schizophrénie.

L'analyse cellulaire et moléculaire de la synapse se heurte à la complexité du système nerveux qui, chez l'homme, contient environ 100 milliards de neurones et probablement mille fois plus de synapses ! Pour contourner ce problème, l'équipe du Centre de génétique et de physiologie cellulaire utilise un ver, le nématode *Caenorhabditis elegans*, pour déchiffrer l'organisation synaptique en combinant la génétique, la microscopie et l'électrophysiologie.

C. elegans est un organisme transparent qui se développe en trois jours et qui a l'avantage pour le neurobiologiste d'être extrêmement simple au plan anatomique. Chaque animal adulte contient exactement 302 neurones et moins de dix mille synapses. Néanmoins, *C. elegans* possède presque autant de gènes que l'homme, et les synapses de *C. elegans* ont une composition et un fonctionnement très similaires à celles des mammifères.



Dans le travail, les chercheurs ont utilisé une technique de manipulation du génome de *C. elegans* qu'ils avaient développée il y a quelques années pour fusionner une protéine fluorescente à des récepteurs localisés au niveau des synapses neuromusculaires. Au cours du mouvement, ces récepteurs présents sur la membrane de la cellule musculaire fixent l'acétylcholine, le neurotransmetteur libéré par les motoneurones, et déclenchent la contraction musculaire. Dans les vers génétiquement modifiés, ces récepteurs rendus fluorescents sont observables chez l'animal vivant et permettent de visualiser les zones synaptiques avec une grande précision. Des mutations aléatoires ont ensuite été introduites chez ces animaux en les exposant à un mutagène chimique.

En examinant plusieurs dizaines de milliers de vers à l'aide d'un microscope, il a été possible d'isoler quelques rares mutants chez lesquels la structure des synapses semblait anormale. Grâce aux techniques de séquençage de l'ADN de nouvelle génération, le génome des animaux mutants a été entièrement séquencé, ce qui a permis d'isoler la mutation responsable des anomalies observées.

Ce crible génétique a ainsi permis d'identifier un nouvel organisateur synaptique : la Punctine. Cette protéine fait partie d'une famille de protéines, les "ADAMTS-like", qui sont présentes dans la matrice extracellulaire et possèdent une structure modulaire qui peut servir de plate-forme pour organiser des complexes multimoléculaires. Ces protéines sont conservées du ver à l'homme, mais leur fonction est généralement peu caractérisée, en particulier au niveau du système nerveux où leur rôle n'est pas connu. Chez *C. elegans*, la Punctine est synthétisée dans les motoneurons et sécrétée localement au niveau des synapses où elle instruit la différenciation des domaines post-synaptiques à la surface des cellules musculaires. Elle apparaît comme une molécule clef qui coordonne l'organisation des structures situées de part et d'autre de la synapse en s'accumulant dans l'espace qui sépare les cellules pré- et post-synaptiques. Ce contrôle de l'organisation synaptique par la Punctine contraste avec d'autres systèmes d'organisation synaptique largement caractérisés dans lesquels des molécules de reconnaissance transmembranaires forment un pont entre les partenaires pré-synaptique et post-synaptique. Ces résultats sont doublement originaux : ils identifient un organisateur synaptique d'un type moléculaire nouveau, qui s'intègre dans un modèle peu conventionnel d'organisation des synapses.

La Punctine est exprimée dans le cerveau des mammifères mais sa fonction y est inconnue. Les résultats obtenus chez le ver ouvrent de nouvelles perspectives sur la compréhension de cette protéine dont le rôle à la synapse n'avait jamais été suspecté alors même que des mutations de la Punctine pourraient être associées à une augmentation du risque de schizophrénie chez l'homme. Cette étude représente donc un nouveau pas dans le décryptage moléculaire du fonctionnement du système nerveux et pourrait à terme permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de maladies neuropsychiatriques.

Ce travail a été rendu possible grâce au soutien de l'AFM (Association Française contre les Myopathies), de la FRM (Fondation pour la Recherche Médicale) et du PALSE (Programme Avenir Lyon St-Etienne).

(1) *C. elegans Punctin specifies cholinergic versus GABAergic identity of postsynaptic domains*, Béangère Pinan-Lucarré, Haijun Tu, Marie Pierron, Pablo Ibáñez Cruceyra, Hong Zhan, Christian Stigloher, Janet E. Richmond, Jean-Louis Bessereau, *Nature* (2014), doi : 10.1038/nature13313

Figure : Le système nerveux de *C. elegans* visualisé chez l'animal vivant grâce à une protéine fluorescente.
© Hang Ung/CNRS

Contact chercheur

Jean-Louis Bessereau - 04 72 44 85 42 - jean-louis.bessereau@univ-lyon1.fr

Centre de génétique et de physiologie moléculaire et cellulaire (CNRS/Université de Lyon 1)

Contacts presse :

Université Claude Bernard Lyon 1 – Béatrice Dias – 06 76 21 00 92 – beatrice.dias@univ-lyon1.fr

CNRS Rhône Auvergne - Sébastien Buthion - 06 88 61 88 96 - communication@dr7.cnrs.fr