



*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 22 novembre 2011
Discours des nouveaux Membres sous la coupole de l'Institut de France*

Le fonctionnement du cerveau à l'échelle du milliardième de mètre : vers une nanophysologie cérébrale

Daniel Choquet

Messieurs les Président et Vice-président de l'Académie des sciences,
Madame et Monsieur les secrétaires perpétuels,
Chères consœurs, chers confrères, collègues et amis,

C'est avec une émotion toute particulière que je mesure l'honneur que vous m'avez fait en m'élisant membre de l'Académie des Sciences. C'est en effet en quelque sorte une réunion familiale que vous avez ainsi favorisée. Mais je compte bien entendu tenter de me montrer digne de votre compagnie au delà de cette particularité génétique.

Certains diront en effet qu'avec deux parents académiciens, la génétique et le déterminisme sont passés par là, et pourtant mon propos d'aujourd'hui va s'articuler autour du rôle du hasard, tant dans l'évolution de ma carrière que dans les règles qui régissent le fonctionnement de l'objet de mes recherches depuis plusieurs années, c'est à dire les synapses.

Ces synapses, zones de communications entre neurones qu'on pense être le siège des mécanismes de mémoire et d'apprentissage, sont des objets fascinants dont la taille microscopique a rendu l'étude difficile.

L'idée que j'aimerais développer est que l'étude du fonctionnement des synapses à l'échelle du milliardième de mètre est en train de mettre en évidence de nouveaux mécanismes de fonctionnement du cerveau qui nous amènent vers une nouvelle nanophysologie cérébrale. Nanophysologie qui permettra peut-être l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour des maladies dévastatrices comme Alzheimer, Parkinson etc...

Je commencerai par une citation d'Albert Einstein "Dieu ne joue pas aux dés". Par cette phrase célèbre, il a voulu exprimer son incrédulité face à l'introduction du hasard et de la

probabilité dans la physique de son époque. Depuis lors, les notions de hasard, de probabilité, sont devenues monnaies courantes dans le monde scientifique, non seulement en physique, mais également en biologie.

Ma deuxième citation provient de l'ouvrage "le hasard et la nécessité" de Jacques Monod qui a été mon premier éveil à la science biologique. Je cite "Le hasard pur, le seul hasard, liberté absolue mais aveugle, à la racine même du prodigieux de l'évolution, cette notion centrale de la biologie moderne, n'est plus aujourd'hui une hypothèse parmi d'autres possibles. Elle est la seule concevable, comme seule compatible avec les faits d'observation et d'expérience."

Ce hasard que Monod appliquait aux mutations génétiques, nous avons découvert avec mon ami et collaborateur Antoine Triller qu'il se retrouve au niveau du fonctionnement des synapses, à travers le mouvement stochastique permanent des récepteurs de neurotransmetteurs.

Mais tout d'abord un peu d'histoire :

C'est une suite de hasards qui m'ont amenés à choisir de faire de la biologie alors que je m'ennuyais ferme dans une école d'ingénieurs. Lors d'une rencontre quasi-fortuite avec Jean Mariani à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de Jean-Pierre Changeux, j'ai assisté à mon premier potentiel d'action et cela m'a fasciné.

Je vous passe les longs détours et chemins de traverse que j'ai empruntés avant de faire effectivement de la neurobiologie. Pendant plus de dix ans je me suis en effet consacré à l'étude des canaux ioniques dans les lymphocytes, puis aux processus de migration cellulaire. J'ai passé toutes ces années dans le laboratoire d'Henri Korn à l'Institut Pasteur. Il m'a transmis le goût de l'exigence, de la rigueur et l'importance des relations humaines dans le travail. Qu'il en soit ici encore une fois remercié.

Ce que j'ai appris, et je m'en suis rendu compte petit à petit a posteriori, c'est la puissance de la multidisciplinarité et du changement de domaines dans la vie d'un chercheur et c'est cela que je veux illustrer maintenant.

Jusqu'en 1998, les neurobiologistes pensaient que les récepteurs de neurotransmetteurs sont immobiles dans les synapses, résidant là pendant plusieurs jours. Bien que depuis plus de trente ans il avait été proposé que la plasticité de la transmission synaptique était à la base des processus de mémoire et d'apprentissage, on pensait jusque là que la plasticité était due à des modifications post-translationnelles des récepteurs (telles que la phosphorylation) où la variation de libération de neurotransmetteur.

Je travaillais à l'époque dans un tout autre domaine, à l'université de Duke aux Etats-Unis. J'étudiais la migration cellulaire à la lumière de laser en utilisant des pinces optiques pour mesurer le mouvement des protéines d'adhésion à la surface de cellules de la peau. J'observais alors tous les jours avec l'ancêtre des techniques de suivi de particules uniques le mouvement aléatoire de

protéines à la surface de ces cellules.

Quand je tombais par hasard en 1995 sur une publication rapportant l'identification des protéines d'interaction avec les récepteurs du glutamate, claironnant la découverte du mécanisme de stabilisation à long terme de ces récepteurs dans les synapses, je me suis dit immédiatement que quelque chose ne tournait pas rond. Je me suis donc enquis de vérifier si les récepteurs de neurotransmetteurs ne se comportaient pas en fait comme toutes les protéines membranaires. C'est ainsi que nous avons montré avec Antoine qu'ils étaient agités en permanence d'une danse aléatoire animée par les fluctuations thermiques des molécules membranaires.

La prochaine étape a été le fruit d'une nouvelle rencontre fortuite avec deux physiciens Bordelais, Brahim Lounis et Laurent Cognet, spécialisés dans les atomes froids. Lors de notre première rencontre, alors que Brahim me montrait son microscope fumant d'hélium, nous avons caressé l'idée d'utiliser cette technologie de détection de molécule unique à température ambiante pour aller regarder le mouvement des récepteurs individuels jusqu'au cœur des synapses. C'est ainsi que nous avons pu démontrer à quel point les récepteurs se déplacent rapidement à l'intérieur même des synapses et ceci a été le point de départ de notre plus récente découverte.

Nous avons découvert que les récepteurs se déplacent en effet tellement vite, qu'en quelques millièmes de secondes des récepteurs désactivés par une première stimulation nerveuse peuvent être remplacés par de nouveaux récepteurs naïfs, permettant ainsi une récupération beaucoup plus rapide de la réponse nerveuse. Nous avons pu comprendre avec Brahim et Laurent les bases thermodynamiques de ce processus en comparant aux Lasers à colorant dans lesquels le renouvellement rapide du colorant permet le remplacement du milieu amplificateur. Une autre comparaison plus poétique m'a été suggérée par mon maître Bordelais Bernard Bioulac, qui a vu une image de ce mécanisme dans le chant des partisans, de Maurice Druon et Joseph Kessel (Ami, si tu tombes, un ami sort de l'ombre à ta place, comme un nouveau récepteur remplace un récepteur désensibilisé).

Nos travaux actuels montrent que ce mécanisme de remplacement rapide des récepteurs est régulé par l'activité du cerveau, par le stress et est fortement affecté dans différents modèles de pathologies. Nous formulons l'hypothèse que son contrôle pourrait être une nouvelle voie thérapeutique intéressante.

Le développement explosif des nouvelles technologies d'imagerie à haute résolution va permettre de visualiser à haut débit et avec une précision de l'ordre du milliardième de mètre cette dynamique des molécules au cœur des cellules nerveuses et dans un grand nombre de conditions, permettant ainsi l'avènement d'une nanophysologie du cerveau qui j'en suis sûr nous réserve bien des surprises.

En conclusion, j'espère vous avoir illustré comment le hasard des rencontres scientifiques et des mouvements de récepteurs nous ont ouverts une nouvelle vision du fonctionnement du cerveau. Ce bref exposé de ma vie scientifique de serait pas complet sans que je remercie mon épouse Françoise et mes enfants sans le soutien desquels je n'aurais pu réaliser aucun de ce travaux.

Je vous remercie.