

Paris, le 11 décembre 2023

Information presse**Découverte du rôle d'un régulateur cérébral impliqué dans des maladies psychiatriques**

Il était communément admis que des familles de récepteurs synaptiques transmettaient des messages excitateurs et d'autres inhibiteurs vis-à-vis des neurones. Crédits : Adobe Stock

Dans le cerveau, un récepteur supposément excitateur appelé GluD1 se révèle contre tout attente jouer un rôle majeur dans le contrôle de l'inhibition des neurones. Des altérations dans le gène GluD1 étant retrouvées dans un certain nombre de troubles neurodéveloppementaux et de maladies psychiatriques comme les troubles du spectre autistique (TSA) ou la schizophrénie, cette découverte ouvre la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques pour lutter contre les déséquilibres entre transmissions neuronales excitatrices et inhibitrices associés à ces maladies. Ce travail, [publié dans Science](#), est le fruit de collaborations de chercheurs et chercheuses de l'Inserm, du CNRS et de l'ENS au sein de l'Institut de biologie de l'ENS (IBENS, Paris) avec le laboratoire de Biologie moléculaire du MRC à Cambridge au Royaume-Uni.

La complexité du fonctionnement du cerveau révèle bien des surprises. Alors qu'il était communément admis que dans l'activité cérébrale, des familles de récepteurs synaptiques (situés à l'extrémité d'un neurone) transmettaient des messages excitateurs et d'autres inhibiteurs vis-à-vis des neurones, une étude copilotée par les chercheurs Inserm Pierre Paoletti et Laetitia Mony à l'Institut de Biologie de l'ENS rebat les cartes.

Pour bien comprendre de quoi il retourne, revenons aux fondamentaux. Une synapse « excitatrice » déclenche la création d'un message nerveux sous forme de courant électrique si un récepteur à sa surface peut se fixer à un neurotransmetteur excitateur présent dans l'espace interneuronal, le plus souvent du glutamate. On parle d'excitation neuronale. Une synapse « inhibitrice » empêche au contraire cette excitation neuronale en libérant un neurotransmetteur inhibiteur, souvent le GABA. On parle d'« inhibition neuronale ». Ainsi, la famille de récepteurs à glutamate (iGluR) et celle des récepteurs à GABA (GABAAR) ont a priori des rôles opposés.

Toutefois, un sous-type de récepteur au glutamate appelé GluD1 intriguait les scientifiques. En effet, alors qu'il est censé avoir un rôle excitateur, celui-ci est préférentiellement retrouvé au niveau de synapses inhibitrices. [Cette observation, effectuée par l'équipe de la chercheuse Inserm Cécile Charrier](#) à l'Institut de Biologie de l'ENS en 2019, avait interpellé la communauté scientifique car le gène *GluD1* est souvent associé à des troubles du neurodéveloppement comme l'autisme ou à des maladies psychiatriques de type troubles bipolaires ou schizophrénie, dans les études génétiques de population humaine. Comprendre le rôle de ce récepteur représente donc un enjeu de taille. Pour y voir plus clair, l'équipe de Pierre Paoletti a étudié ses propriétés moléculaires et sa fonction, à partir de cerveaux de souris, au niveau de l'hippocampe où il est fortement exprimé.

Un rôle atypique

Les chercheurs savaient déjà que contrairement à son nom, le récepteur GluD1 ne peut pas se lier au glutamate. Mais dans cette étude, ils ont eu la surprise de constater qu'il fixait le GABA. L'équipe de Radu Aricescu à Cambridge a même décrit dans la publication la structure atomique fine du site d'interaction de GluD1 avec le GABA, grâce à une technique appelée cristallographie aux rayons X¹.

Son rôle dans le cerveau n'est donc a priori pas excitateur de l'activité neuronale mais inhibiteur. En prenant en compte ce résultat, peut-on toujours dire qu'il s'agit d'un récepteur appartenant à la famille des récepteurs à glutamate ?

« C'est en effet une interrogation mais toutes les analyses de phylogénie (les liens de parenté entre gènes et protéines) et les données structurales montrent qu'il en fait bien partie. En revanche, il est possible que certaines mutations acquises au cours de l'évolution aient profondément modifié ses propriétés fonctionnelles », explique Pierre Paoletti.

Autre curiosité, ce récepteur ne fonctionne ni comme un récepteur « classique » du glutamate ni comme un récepteur du GABA. Les deux provoquent en effet l'ouverture de canaux dans la membrane cellulaire permettant le passage d'ions responsables de l'excitation ou de l'inhibition du neurone. Le récepteur GluD1, lui, ne permet l'ouverture d'aucun canal. Son activité résulte d'autres mécanismes internes à la cellule qui restent à clarifier.

Enfin, ce travail suggère un rôle régulateur majeur de GluD1 vis-à-vis des synapses inhibitrices. En effet, lorsqu'il est activé par la présence de GABA, la synapse inhibitrice voit son efficacité augmenter. Cela se traduit par une réponse inhibitrice plus importante qui perdure pendant des dizaines de minute. *« Autrement dit, GluD1 renforce le signal d'inhibition. Peut-être en favorisant le recrutement de nouveaux récepteurs GABA à la synapse ? On peut en tout cas parler de régulateur clé »,* explique Laetitia Mony.

¹ Il s'agit d'une technique d'analyse physicochimique qui se fonde sur la diffraction des rayons X par la matière pour connaître sa composition moléculaire et sa structure en 3D.

Pour les scientifiques ayant contribué à ce travail, cette découverte marque une véritable avancée. « Ces résultats ouvrent la voie à une meilleure compréhension des déséquilibres entre messages excitateurs et inhibiteurs dans le cerveau en cas de troubles neurodéveloppementaux et de maladies psychiatriques comme les TSA ou encore la schizophrénie, ou dans des maladies comme l'épilepsie caractérisée par une hyper excitabilité neuronale. Dans un second temps, il sera important d'étudier si GluD1 peut constituer une cible thérapeutique intéressante pour rétablir un meilleur équilibre et réduire les symptômes dans ces maladies », concluent-ils.

Sources

GluD1 binds GABA and controls inhibitory plasticity

Laura Piot¹, Christina Heroven^{2,3,#}, Simon Bossi^{1,#}, Joseph Zamith¹, Tomas Malinauskas⁴, Chris Johnson², Doris Wennagel¹, David Stroebel¹, Cécile Charrier¹, A. Radu Aricescu², Laetitia Mony^{1*} and Pierre Paoletti^{1*}

1 Institut de Biologie de l'ENS (IBENS), Ecole Normale Supérieure, Université PSL, CNRS, INSERM, F-75005 Paris, France

2 MRC Laboratory of Molecular Biology, Francis Crick Avenue, Cambridge, CB2 0QH, United Kingdom

3Present address: CAMS Oxford Institute, University of Oxford, OX3 7BN, United Kingdom

4Division of Structural Biology, Wellcome Centre for Human Genetics,, University of Oxford, Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7BN, UK.

Equal contribution

* Corresponding authors

Science, décembre 2023

DOI : [10.1126/science.adf3406](https://doi.org/10.1126/science.adf3406)

Contact chercheur

Pierre Paoletti

Directeur de recherche Inserm

Institut de biologie de l'ENS (IBENS)

E-mail : pierre.paoletti@ens.psl.eu

Laetitia Mony

Chargée de recherche Inserm

Institut de biologie de l'ENS (IBENS)

E-mail : laetitia.mony@ens.psl.eu

Téléphones sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)