

# LECTURE ALFRED FESSARD

ANTOINE TRILLER

La synapse dynamique : 1980-2015



Montpellier, 21 mai 2015

# LECTURE ALFRED FESSARD

La *Lecture Alfred Fessard*, un hommage destiné à honorer un éminent scientifique pour son rôle déterminant dans le développement et le rayonnement des Neurosciences Françaises.

- |      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| 1990 | René Couteaux<br>Les jonctions intercellulaires<br>synaptiques et non synaptiques<br>dans l'organisation des tissus<br>excitables                         | 2002 | Jean-Marie Besson<br>The pharmacology of pain : basic<br>research is flourishing but clinical<br>implications are still limited |
| 1991 | Yves Laporte<br>Qu'est-ce que la proprioception<br>musculaire ?   | 2003 | Marc Jeannerod<br>Neurosciences cognitives de l'action  |
| 1992 | Andrée Tixier-Vidal<br>Le neurone sécréteur : évolution des<br>concepts, développements récents et<br>controverses  | 2004 | Michel Lazdunski<br>Des canaux ioniques, des<br>pathologies, des médicaments  |
| 1993 | Pierre Buser<br>Neurobiologie de l'attention :<br>résultats, écueils et perspectives des<br>analyses chez l'animal  | 2005 | Michel Le Moal<br>Neuroadaptation et vulnérabilité  |
| 1994 | Michel Jouvet<br>Sérotonine et sommeil : 35 ans<br>de cohabitation  | 2006 | Philippe Ascher<br>Récepteurs, canaux et synapses   |
| 1995 | Hersch Gerschenfeld<br>Synapses in vitro : des ganglions de<br>mollusques aux tranches de cerveaulet  | 2007 | Stanislas Dehaene<br>Putting neurons in culture: explorations<br>of the neuronal architecture for<br>reading                    |
| 1996 | Bernard Droz<br>Structure dynamique du neurone.<br>Aventure d'une passion   | 2008 | Yehezkel Ben-Ari<br>Gènes et environnement  |
| 1997 | Ladislav Tauc<br>Histoire d'une synapse.<br>Mécanismes présynaptiques   | 2009 | Christine Petit<br>Des gènes de la surdité à la<br>physiologie auditive  |
| 1998 | Jean Massion<br>Posture et mouvement : apprentissage<br>et adaptation   | 2010 | Bernard Bioulac<br>Planification de l'action  |
| 1999 | Robert Naquet<br>Épilepsies réflexes  | 2011 | Joël Bockaert<br>Les récepteurs métabotropiques<br>synaptiques : subtils objets de<br>communication et d'adaptation          |
| 2000 | Claude Kordon<br>De la neuros  cr  tion au compor-<br>tement : les métamorphoses de la<br>neuroendocrinologie  | 2012 | Alain Prochiantz<br>Signalisation par hom  oprot  ines<br>au cours du développement neural<br>et chez l'adulte                 |
| 2001 | Nicole Le Douarin<br>Morphogenèse de l'ébauche neurale<br>des vertébrés amniotes et interactions<br>cellulaires entre ses différentes<br>composantes | 2013 | Patricia Gaspar<br>Les singularités d'un système de<br>neurotransmission diffus   |
|      |   | 2014 | Patrick Chauvel<br>Emergence de la sémiologie<br>dans les crises d'épilepsie  |

Antoine Triller est directeur de recherche à l'Inserm, directeur de l'Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, membre de l'Académie des Sciences. Antoine Triller a remis il y a longtemps ses habits de médecin pour le plaisir des formes et des images comme ses maîtres neuroanatomistes. Comme eux, il fait parler ces images en s'investissant sans relâche dans le développement de nouvelles approches de microscopie électronique et photonique pour mieux comprendre la dynamique des synapses.

Sa formation de médecin s'accompagne de solides études scientifiques dans le laboratoire du neurophysiologiste-clinicien Jean Scherrer, à la Pitié Salpêtrière, puis avec Henri Korn. Dès 1981 à l'Institut Pasteur, ils forment ensemble un tandem d'une redoutable efficacité en travaillant sur la cellule de Mauthner, un modèle pour l'étude des mécanismes de la libération quantique de neurotransmetteurs dans le système nerveux central. Antoine Triller commence alors à s'intéresser aux mécanismes intimes des synapses et des molécules qui les composent par le prisme de l'anatomie. Il développe la morphologie ultrastructurale sous le magistère de Constantino Sotelo, un grand neuroanatomiste du cervelet. Son parcours d'*afficionado* de la synapse s'est toujours accompagné d'un fort engagement pour le développement de technologies originales, souvent en partenariat avec des physiciens. En 1985, il réussit le tour de force de visualiser en microscopie électronique des récepteurs, ceux de la glycine, dans les synapses du système nerveux central et de montrer qu'ils sont concentrés en face des zones de libération des vésicules synaptiques. C'était alors la première localisation ultrastructurale d'un récepteur dans le système nerveux central. Cela nous paraît classique aujourd'hui, mais combiner de manière quantitative la microscopie électronique et l'immunomarquage dans le système nerveux n'allait pas de soi. Ce travail a servi de modèle pour localiser d'autres canaux et récepteurs. Antoine Triller nous a apporté un peu d'incertitude aussi, sur les notions bien ancrées d'unicité synaptique, avec une seule paire neurotransmetteur/récepteur par synapse, en démontrant la possibilité d'une co-transmission impliquant deux transmetteurs classiques, la glycine et le GABA.

En créant son laboratoire à l'École Normale Supérieure (ENS) de la rue d'Ulm en 1995, il réoriente ses activités vers l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires qui contrôlent le recrutement et le trafic des récepteurs dans la synapse. Il participe à une décade très féconde de la biologie des synapses, issue de l'identification et du clonage de nombreux récepteurs et de leurs partenaires synaptiques. Beaucoup se sont engouffrés avec succès dans l'étude des mécanismes de la dynamique et la plasticité des synapses glutamatergiques. Antoine Triller a apporté une vision originale, tout d'abord en poursuivant une route moins empruntée, celle des récepteurs du GABA et de la glycine, et ensuite en combinant son expertise unique de microscopiste avec les données émergentes de la biologie cellulaire. Avec Sabine Levi, il montre que la nature du système de neurotransmetteur (glycine ou GABA) détermine le type de récepteur s'accumulant dans la densité postsynaptique, les molécules d'échafaudage postsynaptiques n'étant pas suffisantes par elles-mêmes pour la formation de domaines riches en récepteurs. Avec Claudia Racca, il utilise la microscopie électronique pour démontrer la présence très spécifique dans les dendrites d'ARN

messagers codant pour une sous-unité des récepteurs de la glycine, associés à des organelles sous-synaptiques, constituant la micromachinerie indispensable à la synthèse rapide et l'insertion de ces récepteurs dans les synapses. Il s'agit là d'une possibilité originale donnée aux mécanismes de la plasticité synaptique de contrôler rapidement la quantité de protéines synaptiques.

En 2001, avec son ami Daniel Choquet à Bordeaux, il passe d'une vision statique des molécules synaptiques à une imagerie dynamique à haute résolution : les récepteurs des neurotransmetteurs sont mobiles dans le plan de la membrane. S'en suivent une série de raffinements technologiques qui aident à démontrer que les récepteurs des neurotransmetteurs sont en perpétuel équilibre entre sites synaptiques et extrasynaptiques. Associé à des physiciens tel Maxime Dahan, il développe et popularise l'usage des « quantum dots » pour la neurobiologie cellulaire. Cette avancée fait l'objet d'un article fondateur dans *Science*, journal qui a considéré cette approche comme une des percées technologiques majeures de l'année 2003. De multiples mécanismes moléculaires, dont beaucoup restent à découvrir, sont ensuite identifiés comme responsables de la régulation de ces mouvements. Antoine Triller a été particulièrement productif dans la mise en lumière des mécanismes de l'adressage, de la stabilisation et de la plasticité des récepteurs inhibiteurs. En parallèle à ces nombreuses découvertes expérimentales sur la biologie synaptique, il analyse la dynamique des récepteurs avec un formalisme dérivé de la mécanique statistique, reliant la stochasticité des processus moléculaires à la variabilité de la transmission synaptique.

Dès le début des années 2000, Antoine Triller a joué un rôle majeur dans l'évolution de la recherche en neurosciences à Paris, en particulier comme créateur et directeur de l'Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure. Il y a complètement réorganisé la recherche en favorisant l'indépendance intellectuelle et économique des équipes. Avec Daniel Louvard et Jacques Prost, il est à l'origine de la Fondation Pierre-Gilles de Gennes dont le but est de promouvoir la fertilisation mutuelle entre biologie, physique et chimie. Sous l'impulsion de Christian Bréchet, il a lancé l'École de l'INSERM avec Philippe Ascher et Jean Claude Chottard. Cette École très originale offre un cursus scientifique spécifique aux meilleurs des étudiants du cursus médical, ce qui les incite à tenter l'aventure de la recherche scientifique. Enfin, il a été un des grands acteurs des Initiatives d'Excellence en promouvant le labex Memolife. Celui-ci associe des laboratoires de recherche en biologie, en physique et en mathématiques qui aborde un des aspects les plus fascinants du vivant, les processus de la mémoire, des gènes aux réseaux de neurones en passant par les mécanismes de l'évolution.

Grand lecteur, esprit d'une grande originalité, il a des faiblesses, ainsi celle de vouloir embrasser tout le répertoire pour flûte du 18<sup>e</sup> siècle, des Devienne et consorts. C'est une entreprise qu'il a commencée, là encore, dans les sous-sols de l'Institut Pasteur. Qui ne connaît ses traits d'esprit, certains caustiques, promenant ses yeux plissés et partant d'un grand éclat de rire ! Pour cette Conférence Alfred Fessard 2015, nous pouvons sûrement nous attendre à une nouvelle démonstration de son art de surprendre et de son esprit brillant, brassant les concepts et les techniques bien au-delà des synapses !

**Christophe Mulle** (Bordeaux)