

D'après le site du laboratoire NBCM

Le laboratoire de Neurobiologie cellulaire et moléculaire prend ses racines au sein de l'Institut Marey. Cet Institut parisien n'existe plus aujourd'hui puisqu'il a été détruit pour permettre l'extension du stade Roland Garros. Dans les années 40, Alfred Fessard en est le directeur et il est l'un des grands neurophysiologistes français jouissant d'une notoriété internationale. Ladislav Tauc commence véritablement sa carrière de chercheur au début des années 50, à l'Institut Marey où il est l'élève d'A. Fessard. C'est ce dernier qui conseille à Tauc, qui veut se lancer dans la neurobiologie cellulaire, de se tourner vers l'Aplysie. En effet A. Fessard avait été en relation, avant la guerre, avec deux chercheurs étrangers, Madame Arvanitaki et Monsieur Chalazonitis qui lui avaient parlé des neurones géants de l'Aplysie dont ils sont, de fait, les véritables découvreurs. Mais c'est Tauc, puis plus tard Kandel qui donneront ses lettres de noblesse à l'Aplysie en tant que modèle neurobiologique. C'est en 1972-1973 que Tauc, avec une partie des chercheurs de l'Institut Marey, essaime sur le campus de Gif-sur-Yvette et que le laboratoire de Neurobiologie cellulaire voit le jour avec, à sa tête, Ladislav Tauc.

Ladislav Tauc est né à Pardubice en Tchécoslovaquie. Il commença ses études universitaires à Brno et y fit son apprentissage de la recherche à l'Institut de Physiologie végétale. Poussé par son goût de la biophysique, il s'intéressa d'emblée aux phénomènes bioélectriques et à leur implication dans le phototropisme. Pour progresser dans ses recherches, il décida de recevoir une formation en électrophysiologie. Il choisit la France et vint en stage, en 1947, à l'E.N.S. rue d'Ulm dans le laboratoire de Biophysique. C'est à cette époque qu'il rencontra Alfred Fessard qui l'accueillera, un peu plus tard, dans son laboratoire à l'Institut Marey.

[Cliquer pour agrandir](#)

L. Tauc comprit très vite que l'approfondissement de ses recherches sur l'effet photoélectrique dans les cellules végétales nécessitait de descendre au niveau cellulaire. C'est dans ce but qu'il réalisa la mise au point de microélectrodes intracellulaires. Il était le premier en France à développer cette méthode qui allait permettre à l'électrophysiologie de faire des progrès considérables. Avec pour maître Alfred Fessard, il se tourna rapidement vers l'étude du système nerveux.

Pour L. Tauc, une des voies d'approche de l'activité cérébrale passait par l'étude des phénomènes complexes de l'intégration neuronale qui elle-même nécessitait la parfaite connaissance des mécanismes élémentaires sous-tendant l'activité du neurone. Il a été le premier à comprendre que les neurones d'Aplysie, facilement accessibles et identifiables, pouvant être étudiés dans leur environnement neuronal, toutes interactions maintenues, constituaient le modèle élémentaire idéal. A plysie, [cliquer pour agrandir](#)

Ses travaux novateurs en Neurobiologie lui apportèrent rapidement une renommée internationale et de nombreux chercheurs, commencèrent, à sa suite, à utiliser l'Aplysie. Eric Kandel, récent prix Nobel, est venu “ apprendre l'Aplysie ”, en France, avec L. Tauc pendant un an, au début des années 60. Depuis, l'engouement des neurobiologistes pour l'Aplysie ne s'est pas démenti.

L. Tauc a ainsi pu mettre en évidence quelques-uns des principes fondamentaux de la neurobiologie comme le fait que le potentiel d'action est initié dans une zone spécifique de l'axone près du corps cellulaire, ou encore, en collaboration avec H.M. Gerschenfeld, que le caractère excitateur ou inhibiteur d'une synapse repose sur les propriétés des récepteurs postsynaptiques et non sur la nature du neuromédiateur.

Entre 1962 et 1964, avec K. Frank, ils améliorèrent la technique du voltage-clamp en mesurant le courant qui traverse la membrane somatique du neurone au moyen d'une électrode extracellulaire ayant une pointe polie et placée contre le soma. On voit que la méthode contenait déjà tous les éléments servant de base à la méthode du "patch clamp" dont le terme même était employé dans un article de 1964. En 1991, I. Neher et B. Sackman obtenaient le prix Nobel pour la mise au point définitive de la méthode de "patch clamp" dont on sait les avancées qu'elle a permises en Neurosciences.

L. Tauc est nommé Directeur du laboratoire de Neurobiologie cellulaire du CNRS à Gif-sur-Yvette en 1972 (puis Neurobiologie cellulaire et moléculaire en 1984). Sous sa direction, le Laboratoire ne cessa de se développer grâce à l'apport des nombreuses personnalités scientifiques qui intégrèrent le laboratoire ou y effectuèrent un séjour de longue durée.

Dès le début L. Tauc s'entoura d'un petit groupe de jeunes chercheurs travaillant sur le modèle "aplysie". Au début des années 70, avec J. Stinnakre il mit au point la méthode permettant de visualiser le Ca^{2+} dans des neurones avec l'aequorine. Dans le même temps, avec T. Shimahara, il révéla les mécanismes impliqués dans la facilitation hétérosynaptique tandis qu'avec J.-M. Meunier il commençait à développer l'étude d'une synapse cholinergique du ganglion buccal qui allait devenir le modèle "fétiche" du groupe.

Ganglion buccal d'Aplysie, Cliquer pour agrandir

L'étude des mécanismes impliqués dans la régulation de la libération de l'acétylcholine allait être réalisé par une deuxième vague de chercheurs à laquelle il a su insuffler sa passion de la synapse. Parmi les nombreux résultats de ce groupe qui s'était constitué peu à peu avec G. Baux, M. Simonneau, P. Fossier, B. Poulain, J.-P. Mothet, on peut citer :

- La mise en évidence du rôle de l'acétylcholine libre dans la libération de neuromédiateur par injection d'acétylcholinestérase dans le neurone présynaptique. Il s'agissait des premières expériences d'injection de substances à l'intérieur d'un neurone.

- La description des mécanismes impliqués dans la régulation de la libération d'acétylcholine par l'activation de récepteurs présynaptiques, auto- et hétérorécepteurs.

- la mise en évidence des différents types de canaux calciques impliqués dans la libération de l'acétylcholine ainsi que de leurs modulations par des récepteurs présynaptiques.

- L'identification du mécanisme d'action des toxines botuliques et tétanique sur les protéines présynaptiques.

- La mise en évidence des mécanismes d'action du monoxyde d'azote en tant que modulateur de la libération de l'acétylcholine.

Modulation de la libération d'acétylcholine au niveau d'une synapse identifiée du ganglion buccal.
Cliquer pour agrandir.

L. Tauc a toujours tenu à maintenir un groupe de recherche travaillant sur l'aplysie, le modèle qu'il avait très largement contribué à promouvoir. Il pensait en effet que les travaux effectués sur l'aplysie où certains neurones et leurs connexions synaptiques sont parfaitement identifiés offraient la possibilité d'ouvrir des voies qui servaient de base aux études ultérieures réalisées chez les Vertébrés. Le prix Nobel décerné en 2000 à E. Kandel pour l'ensemble de son oeuvre confirme amplement cette vision.

Cliquer pour agrandir

En 1997, 4 de ses premiers élèves, J. Stinnakre, T. Shimahara, G. Baux et P. Fossier ont organisé, à l'occasion de son jubilé, une conférence internationale à laquelle ont répondu présent de nombreux neurobiologistes qui ont marqué ces dernières décennies dont un prix Nobel, Tonegawa et deux éminents neurobiologistes qui viennent de le devenir, E. Kandel et P. Greengard. Cet hommage rendu à L. Tauc par les plus grands chercheurs de la communauté scientifique internationale a souligné à quel point sa contribution à l'évolution des neurosciences était tenue en haute estime par ses pairs.

En 1994, Ladislav Tauc devient “ directeur de recherche émérite ” et la direction du laboratoire de Neurobiologie cellulaire et moléculaire est assurée par Maurice Israël .

Maurice Israël, né à Alexandrie, a effectué ses études supérieures à Paris; il mène de front des études de médecine et de sciences, de la fin des années 50 au début des années 60. Mais c'est la recherche qu'il choisit et dès le début des années 60 il effectue son apprentissage du travail expérimental dans le laboratoire du Professeur R. Couteaux où il commence à s'intéresser aux jonctions neuromusculaires. Il y constate que, si la localisation de l'acétylcholinestérase dans les plis sous-neuraux postsynaptiques commence à être connue avec précision, il n'en est pas de même pour celles de l'acétylcholine et de son enzyme de synthèse la choline acétyltransférase, notamment à cause de l'insuffisance des méthodes de mesure.

Maurice Israël part donc, de 1963 à 1965, à Cambridge, à l'Institut de Physiologie animale dirigé par le Professeur Gaddum dans lequel il effectue ses premières recherches sur le fractionnement du tissu nerveux dans le laboratoire de V. P. Whittaker. Il y apprend à isoler les terminaisons nerveuses, les synaptosomes et à doser l'acétylcholine par son action sur le muscle dorsal de sangsue.

En 1967 , il part en Norvège, dans le laboratoire dirigé par le Dr. F. Fonnum pour participer à l'amélioration de la méthode de dosage chimique de la choline acétyltransférase qui fait intervenir la précipitation de l'acétylcholine par le tétraphénylborate.

En possession de ces trois techniques, d'abord au laboratoire de cytologie de la faculté des Sciences, rue Cuvier, puis au laboratoire de Cytologie, hôpital de la Salpêtrière, division Risler, Maurice Israël, démontre d'abord les localisations présynaptiques de la choline acétyltransférase et de l'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires. C'est à partir de l'organe électrique de torpille que M. Israël parvient à obtenir une fraction pure de vésicules synaptiques associée à un pic d'acétylcholine (140 n moles/g). C'était la confirmation biochimique de la théorie quantique de la libération de l'acétylcholine, l'hypothèse de la localisation du médiateur dans les vésicules ayant été formulée une quinzaine d'année avant et avait permis, entre autres, à Bernard Katz d'obtenir le prix Nobel en 1970. [Torpille, cliquer pour agrandir](#)

Il était classique à l'époque (1970), de considérer que l'acétylcholine ne pouvait pas exister sous forme soluble dans le cytoplasme. Le fait que l'acétylcholine vésiculaire ne représente pas la totalité du médiateur, mais seulement 60 à 70 % du total était interprété comme une perte d'acétylcholine vésiculaire au cours de l'homogénéisation et l'observation que l'enzyme de synthèse, la choline acétyltransférase, ne soit pas localisée dans les vésicules apparaissait très surprenante. En collaboration avec Y. Dunant, M. Israël démontre la réalité du compartiment d'acétylcholine libre qui est le compartiment métaboliquement actif, utilisé et renouvelé au cours de stimulations physiologiques de l'organe électrique de torpille. C'est ce compartiment d'acétylcholine qui décroît alors que le compartiment d'acétylcholine vésiculaire n'est utilisé que dans des situations de stimulation intense.

Synaptosomes-organe électrique de torpille. [Cliquer pour agrandir](#)

En 1973, l'équipe de Maurice Israël rejoint le laboratoire de Neurobiologie cellulaire de Gif sur Yvette dirigé par L. Tauc pour y constituer le département de Neurochimie. Plusieurs chercheurs du NBCM actuel l'accompagnent ou le rejoignent, N. Morel, F.-M. Meunier, Y. Morot-Gaudry, M.-F. Diebler, S. O'Regan. Parmi les résultats importants obtenus depuis, on peut citer :

- * La libération d'ATP postsynaptique : une médiation rétrograde
- * L'accumulation de calcium dans les vésicules synaptiques
- * L'identification d'une protéine présynaptique, le médiatophore capable de libérer l'acétylcholine lorsqu'on l'intègre dans une membrane de liposomes.
- * Clonage du transporteur vésiculaire d'acétylcholine
- * Clonage d'un transporteur de choline

Maurice Israël, responsable du département de Neurochimie (1973) ou Directeur du laboratoire de Neurobiologie cellulaire et moléculaire (1994), n'en reste pas moins un chercheur et avant tout un expérimentateur hors pair qui développe ses propres recherches :

Il poursuit ses investigations sur le médiatophore, une protéine de 15 kD et montre que, lorsqu'on le fait exprimer dans des cellules en culture, ces dernières s'avèrent capables de libérer l'acétylcholine dont on les a préalablement chargées. Ces résultats montrent que cette protéine peut assurer ou au moins participer à la libération de neuromédiateur.

Parallèlement à ces travaux sur le médiatophore, M. Israël a été l'auteur, au cours de cette dernière décennie, d'avancées technologiques importantes. Il a mis au point des méthodes de chemiluminescence qui permettent de mesurer plusieurs des neuromédiateurs importants du système nerveux. Ces méthodes consistent à dégrader le neuromédiateur par différentes enzymes de façon à obtenir des composés susceptibles, en bout de réaction, de réagir avec le luminol et d'émettre de la lumière, dont la quantité est proportionnelle à la quantité de neuromédiateur de départ. L'Acétylcholine a été la première à être dosée de cette manière par M. Israël :

Mise en évidence par chemiluminescence de la libération d'acétylcholine . [Cliquer pour agrandir](#)

Puis, sur le même principe, il réussit successivement le dosage du glutamate, du GABA et plus récemment de la dopamine. Ces méthodes, faciles à mettre en oeuvre et peu onéreuses ont été largement reprises et utilisées par l'ensemble de la communauté neurobiologique internationale.

Au cours des années pendant lesquelles il a assuré la direction du laboratoire, M. Israël s'est appliqué à développer, au sein du laboratoire, les collaborations entre chercheurs dont les thématiques ou des techniques pouvaient s'avérer complémentaires. C'est ainsi que tout récemment, il a eu l'idée et lancé un projet de recherche extrêmement important et ambitieux qui vise améliorer, in fine , l'état de malades atteints de la myopathie de Duchenne. En associant les spécialistes du laboratoire travaillant sur les cellules musculaires (S. De la Porte, E. Chaubourt) à ceux s'intéressant au monoxyde d'azote (G. Baux, P. Fossier, Y. Morot-Gaudry), il a suscité les travaux qui ont permis la réactivation de l'utrophine. Cette protéine embryonnaire pourrait remplacer la dystrophine, qui est manquante chez les malades atteints de myopathie de Duchenne et leur rendre la force musculaire qui leur fait défaut.

En décembre 2000, au milieu de son second mandat de 4 ans, M. Israël abandonne la direction du NBCM afin, d'une part, de susciter et favoriser l'évolution et la restructuration du NBCM et, d'autre part, de se ménager quelques années de recherche pour mettre à l'épreuve, au sein du NBCM,

quelques unes des nombreuses idées issues de la rencontre entre son importante culture physiologique et biochimique et sa large expérience de la neurobiologie.