



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 1^{er} Août 2014

Attention sous embargo jusqu'au 3 août 2014 à 19h, heure de Paris

Pharmacologie : la structure d'un récepteur à la sérotonine dévoilée

La structure d'un récepteur à la sérotonine a été complètement décryptée pour la première fois grâce à la cristallographie. Cette étude, publiée en ligne dans *Nature* le 3 août 2014, ouvre la voie à la conception de nouveaux médicaments susceptibles de lutter contre la nausée, un des principaux effets secondaires des chimiothérapies et des anesthésies. Elle a été réalisée par une équipe de l'Institut de biologie structurale (CNRS/CEA/Université Joseph Fourier) et du laboratoire Physical chemistry of polymers and membranes (EPFL, Suisse) en collaboration avec des chercheurs des laboratoires Architecture et fonction des macromolécules biologiques (CNRS/Université Aix-Marseille), Dynamique structurale des macromolécules (CNRS/Institut Pasteur) et avec la société Théranyx.

Dans le cerveau, la communication entre les neurones est assurée notamment par des récepteurs, protéines de la membrane cellulaire, sur lesquels peuvent se lier des neurotransmetteurs. La sérotonine est l'un des neurotransmetteurs les plus connus. Elle est impliquée par exemple dans la biologie du cycle veille-sommeil, de la douleur ou de l'anxiété. Le récepteur à la sérotonine étudié fait partie de la famille des récepteurs-canaux « cys-loop », extrêmement importante au plan pharmacologique. Cette famille comprend notamment les récepteurs sur lesquels se fixe la nicotine, mais aussi les récepteurs cibles des antidépresseurs de type valium ou ceux des anesthésiques généraux.

Pour la première fois, les chercheurs ont établi la structure complète d'un récepteur à la sérotonine chez un mammifère, la souris, dont les récepteurs sont structurellement proches de ceux de l'Homme. Auparavant, les récepteurs de la famille "cys-loop" n'avaient pu être étudiés qu'à partir d'homologues présents chez certaines bactéries. Pour déterminer la structure complète du récepteur sérotoninergique, les chercheurs ont dû relever plusieurs défis, de sa production à partir de lignées cellulaires cultivées *in vitro* à sa purification et à sa cristallisation. Ils ont ensuite imagé la protéine par diffraction des rayons X et révélé la position et l'organisation de chacun des acides aminés qui composent sa structure.

Ce résultat permet de mieux comprendre le fonctionnement du récepteur, la manière dont il fixe la sérotonine et dont il transmet les signaux neuronaux. Il ouvre la voie à la conception de nouveaux médicaments susceptibles de lutter contre la nausée, un des principaux effets secondaires des chimiothérapies et des anesthésies. Élaborer une molécule directement à partir de la structure du récepteur permettrait de trouver rapidement un médicament capable de s'y fixer et d'y former des interactions¹. Ce récepteur est également une cible potentielle pour d'autres troubles touchant le système

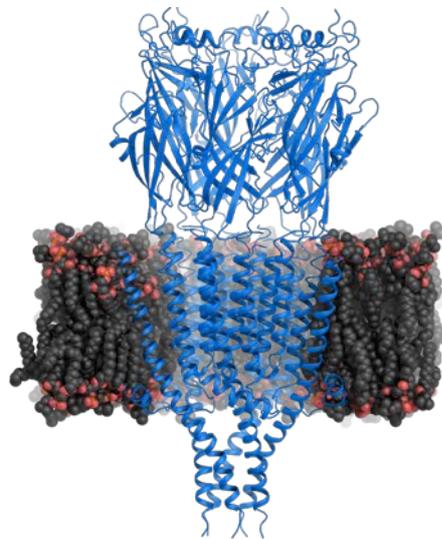
¹ Habituellement, dans l'industrie pharmaceutique, les médicaments sont obtenus par criblage : des grandes quantités de molécules sont testées avant de pouvoir en trouver une capable de lier des interactions avec le récepteur.



www.cnrs.fr



nerveux digestif (le syndrome du côlon irritable par exemple) ou le système nerveux central (comme certains types de dépression).



Structure 3D du récepteur de la sérotonine (rubans bleus) enchâssé dans une membrane lipidique (boules noires et rouges)
© Hugues Nury - Institut de biologie structurale (CNRS/CEA/Université Joseph Fourier)

Bibliographie

X-ray structure of the mouse serotonin 5-HT₃ receptor. Ghérici Hassaine, Cédric Deluz, Luigino Grasso, Romain Wyss, Menno B. Tol, Ruud Hovius, Alexandra Graff, Henning Stahlberg, Takashi Tomizaki, Aline Desmyter, Christophe Moreau, Xiao-Dan Li, Frédéric Poitevin, Horst Vogel and Hugues Nury. *Nature*, en ligne le 3 août 2014. DOI : 10.1038/nature13552

Contacts

Chercheur CNRS | Hugues Nury | T 04 57 42 85 93 / 06 52 45 17 79 | hugues.nury@ibs.fr
Presse CNRS | Alexiane Agullo | T 01 44 96 43 90 | alexiane.agullo@cnrs-dir.fr