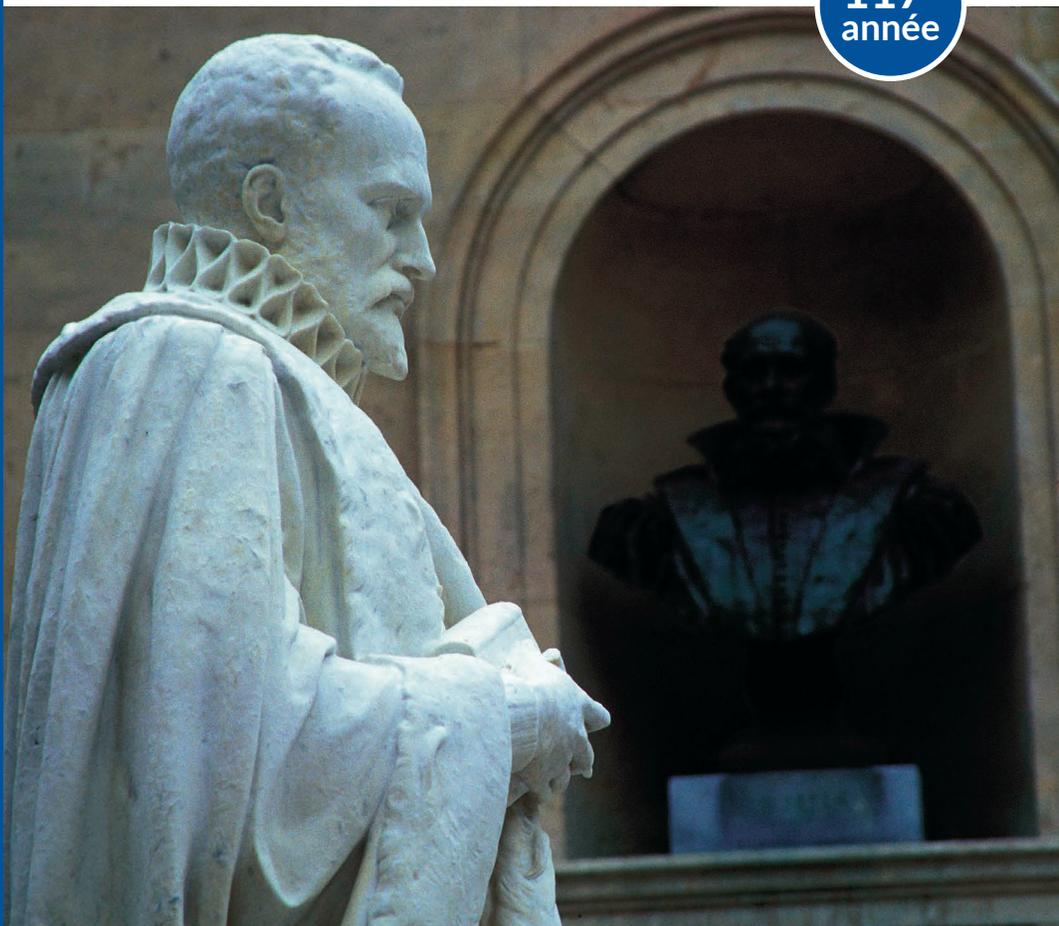


# ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2016 - 2017

Résumé des cours et travaux

117<sup>e</sup>  
année



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

# PROCESSUS MORPHOGÉNÉTIQUES

Alain PROCHIANTZ

Membre de l'Institut (Académie des sciences),  
professeur au Collège de France

---

Mots-clés : primates, évolution, génétique, anatomie, comportement

---

La série de cours « Bases génétiques et cellulaires de l'évolution du cortex cérébral chez les primates » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/alain-prochiantz/course-2016-2017.htm>).

## ENSEIGNEMENT

COURS – BASES GÉNÉTIQUES ET CELLULAIRES DE L'ÉVOLUTION  
DU CORTEX CÉRÉBRAL CHEZ LES PRIMATES

### Introduction

Le cours aborde la question de la place des humains dans l'histoire des espèces animales et, tout particulièrement, celle de leur parenté avec les autres primates. Pour tout darwinien, *sapiens* est le résultat d'une évolution sans finalité et nous entretenons donc un lien de parenté avec les singes, particulièrement les deux espèces *Pan troglodytes* (les chimpanzés) et *Pan paniscus* (les bonobos). Les considérations idéologiques sont très présentes quand on aborde ce thème, les uns faisant des humains une espèce complètement à part, voire divine, les autres répétant à l'envie que les chimpanzés, terme utilisé pour englober les deux espèces de *Pan*, sont si proches de nous qu'on devrait les considérer comme des humains. Il s'agit de fournir les faits qui permettront d'apprécier à la fois ce qui nous rapproche, mais aussi ce qui nous sépare de nos cousins. On verra que nos connaissances restent parcellaires et que, comme toujours en science, il n'y a pas de vérité absolue ou, ici, de mesure qui pourrait se prétendre exacte de cette distance entre les espèces. Pour prendre un exemple très simple, même si nous savons que l'ancêtre commun entre les espèces *Pan* et la nôtre a vécu il y a entre 6 et 8 millions d'années, cela ne dit rien du temps biologique qui se mesure, pour une part, en nombre de mutations qui se sont accumulées le long des deux lignages, mais pour une autre par la nature des

sites mutés. Bref, le temps physique et le temps biologique ne recouvrent pas les mêmes réalités. Cette année et sans doute l'année prochaine seront donc consacrées à l'étude des spécificités génétiques, anatomiques et culturelles de *sapiens* comparées à celles des autres grands primates.

### **Cours 1 – Qu'est-ce que le singe ?**

Le premier cours rappelle les grands repères chronologiques de l'évolution du vivant et ouvre sur le concept de « culture chimpanzé ». Il compare les performances des primates non humains et des humains à différents stades de leur développement et s'efforce de définir ce qui peut être le propre de chaque espèce. Il marque la supériorité des humains pour les tâches nécessitant une théorie de l'esprit, même à un âge précoce. Il s'intéresse à des spécificités humaines, comme l'importance des aspects sociaux de l'éducation collective des petits et donne une première ouverture sur quelques différences génétiques entre *sapiens* et les chimpanzés.

### **Cours 2 – Repères anatomiques, cognition**

Ce cours est essentiellement consacré à l'élargissement du cortex et à celui d'aires spécifiques. Des mécanismes seront proposés dans les cours suivants, mais ici il s'agit de schémas théoriques et de correspondances anatomiques entre humains et singes (macaques) fondées sur des tâches physiologiques. Sur le plan théorique, il est proposé qu'un agrandissement de la surface corticale puisse s'accompagner de l'agrandissement d'aires ou de l'insertion de nouvelles aires avec, c'est fondamental, un remaniement des connexions. Sur le plan fonctionnel, l'imagerie IRM permet de comparer les aires qui sont actives chez les singes et les humains confrontés à une épreuve identique, par exemple visionner un film de Sergio Leone. Cela conduit à établir des correspondances anatomo-fonctionnelles et à identifier des recrutements ou pertes d'aires et de circuits neuronaux liés à l'évolution depuis l'ancêtre commun aux deux espèces étudiées.

### **Cours 3 – Compartiments corticaux**

Le cours commence par l'analyse des deux mutations ponctuelles qui dans *FOXP2* distinguent les humains récents (*Homo sapiens*, Néandertaliens et Dénisoviens) des chimpanzés et pourraient être impliquées dans le contrôle moteur du langage articulé chez *sapiens*. L'introduction de ces mutations chez la souris modifie de façon importante la physiologie des ganglions de la base, ce qui renvoie au contrôle moteur. Puis, on s'attaque à la question du mécanisme de la formation des territoires dans le neuroépithélium cortical avec un accent sur la formation des bords entre territoires corticaux et sur la migration des cellules de Cajal-Retzius. Le rôle non autonome cellulaire des facteurs de transcription de la classe des homéoprotéines dans la formation/stabilité des bords et dans la migration des cellules de Cajal-Retzius, donc la formation des bords et la neurogenèse, est discuté.

### **Cours 4 – Neurogenèse et surface du cortex**

La taille du cortex dépend pour une part importante du nombre de cellules souches neurales et de celui de leurs divisions avant la différenciation en neurones. Le cours

s'est donc intéressé aux mécanismes cellulaires et génétiques permettant l'amplification du nombre de progéniteurs. Cette amplification s'accompagne de la création d'un compartiment d'amplification dont la taille culmine chez *sapiens* et qui porte le nom de oSVZ pour *outside subventricular zone*. Parmi les mécanismes impliqués un exemple intéressant a été discuté qui consiste en la capacité d'un ARN non-codant de longue taille (lncRNA) de complexer, comme une éponge, des micro-RNA dont l'action est d'inhiber la traduction d'une protéine (Notch) qui maintient les progéniteurs dans un état prolifératif non différencié. De ce fait, l'expression de ce lncRNA (lncND) augmente le nombre de progéniteurs comme cela a été vérifié par électroporation *in vivo* chez l'embryon de souris. Un deuxième exemple discuté est celui de TBC1D3 dont 17 copies sont présentes chez *sapiens*, *versus* une chez les chimpanzés et dont l'expression chez la souris augmente la taille de l'oSVZ et induit la formation de circonvolutions.

### Cours 5 – Aspects génétiques

La discussion des aspects génétiques initiée dans le cours 4 a été prolongée par un exemple de duplication génique suivie d'une évolution d'un élément dupliqué. Il s'agit du gène *SRGAP2A* pour *Slit-Robo Rho-GTPase activating protein*, une protéine qui joue un rôle dans la migration des cellules et la morphogenèse des arborisations. Chez *Homo sapiens* et *Homo neanderthalensis* (mais pas chez les chimpanzés, orangs-outans ou gorilles), *SRGAP2A* présente deux duplications qui génèrent des formes tronquées, *SRGAP2B*, et *C* très proches dont l'expression joue sur la vitesse de migration des neuroblastes (formation des six couches corticales) et la formation des épines dendritiques avec un ralentissement de la maturation (néoténie cellulaire). Le cours s'est poursuivi par la description de modules de co-expression génétiques spécifiquement présents dans le cortex humain du fait d'un pourcentage élevé de réarrangements génomiques. Un module cortical humain, quasiment absent chez les chimpanzés, contient un grand nombre de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, de gènes de la synaptogenèse et de gènes de régulation du cytosquelette. On peut en inférer que l'augmentation spectaculaire du pouvoir d'analyse en parallèle des données, liée à l'augmentation de la taille du cortex, a imposé une augmentation concomitante de la demande énergétique. Il faut donc lier les deux paramètres d'explosion de la « circuiterie corticale » et de la demande métabolique et insister une fois de plus sur le rôle que l'évolution de la nutrition a pu jouer dans la capacité des humains à développer un cerveau qui consomme 20 % de leur énergie quotidienne. Le cours se clôt sur une discussion sur le temps excessivement prolongé du développement cortical chez *sapiens* et sur les conséquences de cette maturation postnatale quant aux performances cognitives de notre espèce.

#### COLLOQUE – CEREBRAL CORTEX PLASTICITY: IN AND AROUND FAST-SPIKING INHIBITORY INTERNEURONS

Une sous-population des interneurons de la couche 4 du cortex cérébral exprime la parvalbumine et est entourée d'une matrice extracellulaire organisée en filet perineuronal ou *perineuronal net* (PNN). Ces neurones sont particulièrement importants dans la régulation de la plasticité corticale au cours du développement et

chez l'adulte. Ce colloque avait pour objet de réunir un certain nombre de spécialistes internationaux de ces cellules afin de discuter leur fonction de régulation de la plasticité et, par-là, de leur rôle dans les processus cognitifs et les maladies qui les affectent.

## RECHERCHE

### Éléments génétiques mobiles

Le travail sur les éléments génétiques mobiles s'inscrit dans le cadre des études sur les maladies neurodégénératives, tout particulièrement la maladie de Parkinson. Nous avons observé que dans le modèle EN1-het (perte d'un allèle *Engrailed-1*), les neurones dopaminergiques mésencéphaliques (mDA) dégèrent progressivement et surexpriment les rétrotransposons des trois familles LINE1. À la suite de cette observation, nous avons proposé que les cassures de l'ADN qui précèdent la mort neuronale sont causées en partie par une surexpression de l'activité endonucléase portée par Orf2p (une protéine encodée par LINE1). Cela a conduit à démontrer qu'*Engrailed* réprime l'expression des LINE induite par le stress oxydatif et que cette répression sauve les neurones mDA.

### Ontogenèse corticale

Une étape importante de l'ontogenèse corticale est la définition précoce des compartiments du cortex cérébral qui donneront naissance plus tard aux différentes aires cérébrales. Nous nous sommes intéressés au rôle non autonome cellulaire de la protéine PAX6 dans la migration des cellules de Cajal-Retzius et le positionnement du bord entre les aires visuelles et auditives primaires. En collaboration avec les groupes d'Alessandra Pierani (Institut Jacques Monod, Paris) et de Shen-Ju Chou (Academia sinica, Taipei), nous avons démontré que le blocage de PAX6 extracellulaire (i) modifie la migration des cellules de Cajal-Retzius générées au niveau du septum et du *cortical hem* et (ii) diminue la surface de l'aire sensorielle primaire.

### Plasticité du cortex cérébral

Nous avons établi que le transport d'OTX2 depuis les plexus choroïdes vers les interneurons à parvalbumine (PV-cells) est nécessaire et suffisant pour ouvrir la plasticité corticale à P20 (20 jours après la naissance) dans le cortex visuel de la souris et la clore à P40. Par ailleurs, le maintien d'un état non plastique chez l'adulte nécessite le transfert constant de la protéine OTX2. De ce fait, la diminution de ce transfert rouvre une période de plasticité corticale chez l'adulte. Cette observation a maintenant été étendue au cortex auditif et au cortex préfrontal médian (collaboration avec l'équipe de Takao Hensch). Cela place OTX2 en régulateur général possible de la plasticité du cortex cérébral.

Une autre étude développée au laboratoire concerne l'identification des cibles transcriptionnelles directes et indirectes d'OTX2 dans les PV-cells. Une cible directe identifiée est GADD45b, protéine dont une des activités est la diminution de la méthylation de l'ADN. Nous avons observé que l'expression de GADD45b dans le

cortex visuel est suffisant pour rouvrir la plasticité chez l'adulte. Cette observation suggère que l'action d'OTX2 se fait *via* l'activation directe de la transcription de GADD45b et implique, en aval, des modifications de la méthylation de l'ADN.

## PUBLICATIONS

BERNARD C. (co-first), VINCENT C. (co-first), TESTA D., BERTINI E., RIBOT J., DI NARDO A.A., VOLOVITCH M. et PROCHIANTZ A., « A mouse model for conditional secretion of specific single-chain antibodies provides genetic evidence for regulation of cortical plasticity by a non-cell autonomous homeoprotein transcription factor », *PLoS genetics*, vol. 12, n° 5, 2016, e1006035, DOI : 10.1371/journal.pgen.1006035.

LEE H.H.C. (co-first), BERNARD C. (co-first), YE Z., ACAMPORA D., SIMEONE A., PROCHIANTZ A., DI NARDO A.A.\* et HENSCH T.K.\*, « Genetic Otx2 mis-localization delays critical period plasticity across brain regions », *Molecular Psychiatry*, vol. 22, n° 5, 2017, p. 680-688, DOI : 10.1038/mp.2017.1.

APULEI J. (co-first), KIM N. (co-first), TESTA D. (co-first), RIBOT J., MORIZET D., BERNARD C., JOURDREN L., BLUGEON C., DI NARDO A.A.\* et PROCHIANTZ A.\*, « Non-cell autonomous Otx2 homeoprotein regulates visual cortex plasticity through Gadd45b/g », *Cerebral Cortex*, vol. 29, n° 6, 2019, p. 2384-2395, DOI : 10.1093/cercor/bhy108.

BLAUDIN DE THE F.-X. (co-first), REKAIK H. (co-first), PEZE-HEIDSIECK E., MASSIANI-BEAUDOIN O., JOSHI R.L., FUCHS J.\* et PROCHIANTZ A., « Engrailed homeoprotein blocks degeneration in adult dopaminergic neurons through LINE-1 repression », *The EMBO journal*, vol. 37, n° 15, 2018, DOI : 10.15252/embj.201797374.

---

\*. *Corresponding authors*