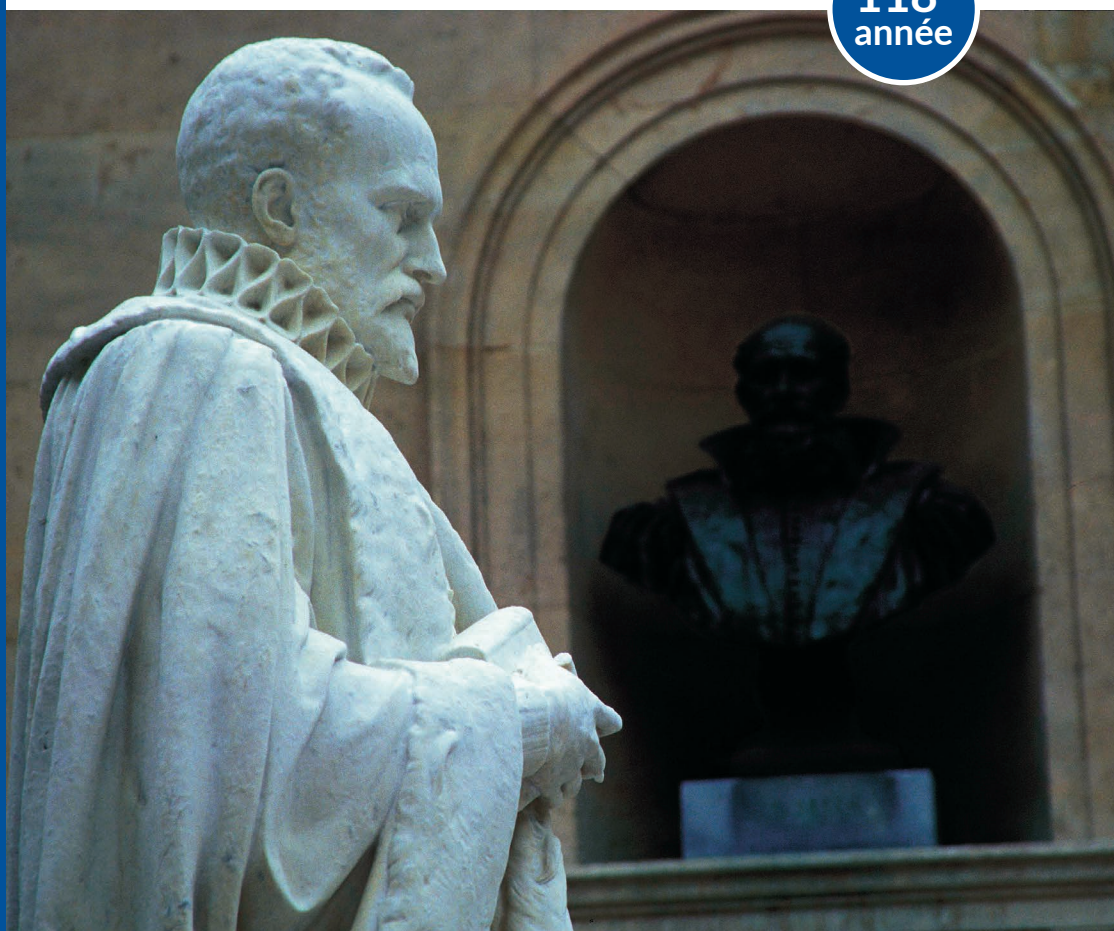


# ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2017 - 2018

Résumé des cours et travaux

118<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, *sapiens*, évolution, génétique, langage

---

La série de cours « Le mythe des 1,23 % » 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-2017-2018.htm>), ainsi que les colloques « Le rêve des formes : arts, sciences et Cie » (<https://www.college-de-france.fr/site/alain-prochiantz/symposium-2017-2018.htm>) et « *Morphogens on the move* » ([https://www.college-de-france.fr/site/alain-prochiantz/symposium-2017-2018\\_\\_1.htm](https://www.college-de-france.fr/site/alain-prochiantz/symposium-2017-2018__1.htm)).

## ENSEIGNEMENT

COURS – LE MYTHE DES 1,23 %

### Introduction

Le cours de l'année 2017-2018 prolonge et complète celui de 2016-2017 qui avait permis d'aborder la question importante de la place des humains dans l'histoire des espèces animales et, tout particulièrement, de leur parenté avec les autres primates. Même si je suis réticent devant les conceptions animalistes, voire antispécistes, qui considèrent que le combat pour les droits des animaux s'inscrit dans la lignée des luttes antiracistes et antisexistes, il va sans dire que, pour tout darwinien, *sapiens* est le résultat d'une évolution sans fin et sans finalité et que nous entretenons un lien de parenté proche avec les singes, tout particulièrement avec les deux espèces *Pan troglodytes* (les chimpanzés) et *Pan paniscus* (les bonobos), puisque ce sont bien là deux espèces différentes, même très différentes.

### Cours 1 – La place des *sapiens* dans l'évolution

Ce premier cours s'ouvre sur la découverte par une équipe codirigée par Jean-Jacques Hublin et Abdelouahed Ben-Ncer d'un squelette de *sapiens* vieux de 300 000 ans, faisant reculer de 100 000 ans l'âge des premiers *sapiens* que rien ou

presque ne distingue des *sapiens* actuels. Il insiste sur l'originalité des techniques de datation mises en œuvre. Il se poursuit par l'analyse d'articles de revues consacrées à l'évolution du cortex, en insistant non seulement sur la taille du cortex et le nombre de cellules qui le composent (sans oublier, par-delà les neurones, les cellules gliales et vasculaires) sur les nouvelles connexions et sur la complexité des arborisations axonales et dendritiques. Sont décrits les différents types de mutations qui ont conduit à ces modifications : mutations ponctuelles, insertions et délétions de grands fragments d'ADN, duplications géniques, apparition de gènes nouveaux. L'accent est mis sur les régions régulatrices qui occupent plus de 98 % du génome. Les techniques récentes d'analyse des génomes et des épigénomes sont décrites. La notion de néoténie du développement cérébral humain est introduite, avec ses conséquences sur la place de l'environnement sociétal culturel sur le développement du cortex cérébral.

## Cours 2 – Néoténie développementale

Ce cours s'ouvre sur l'identification de gènes dont l'expression postnatale montre un retard par rapport à celle observée chez les chimpanzés, bonobos et macaques. Le point essentiel est que nombre de ces gènes régulent l'ouverture, la durée et la fermeture des périodes critiques d'apprentissage marquées par une grande plasticité du cortex cérébral. Ces périodes ne sont pas synchrones, ce qui est particulièrement important quand on considère les fonctions cognitives dont la plasticité reste « ouverte » jusque très tard chez *sapiens*, parfois jusqu'à l'adolescence tardive. S'ensuit l'analyse morphologique avec la description de la synaptogenèse, elle aussi très retardée, en tout cas pour le cortex préfrontal, chez *sapiens*. Les mécanismes moléculaires, en particulier ceux impliquant des éléments régulateurs et des ARN non codants sont décrits. Tous ces éléments sont mis en rapport avec la question de la théorie de l'esprit, particulièrement développée chez les humains et qui leur permet de prendre en compte dans leurs comportements des pensées et des intentions qu'ils attribuent aux autres membres de leur communauté. Un lien est proposé avec des maladies considérées comme le « propre de l'homme », spécifiquement les maladies psychiatriques. Dans le cadre des cultures animales, un développement est proposé sur l'utilisation d'outils par les chimpanzés et les corvidés

## Cours 3 – Retour sur le langage

Ce cours, à la suite de modifications du plan initial, revient sur des aspects importants de l'évolution du cortex et des mécanismes à l'œuvre dans cette évolution. Il donne aussi une part importante aux nouvelles technologies, dont l'utilisation des cellules souches induites (iPS) dérivées à partir de cellules somatiques de chimpanzés, de bonobos et de *sapiens*. Toujours dans le champ technologique sont exposées les nouvelles techniques d'édition du génome, principalement la technique CRISPR/CAS. Enfin et pour en finir avec cette partie technique, les cultures d'organoïdes cérébraux sont décrites qui permettent de « fabriquer » des structures cérébrales *in vitro* à partir d'iPS de primates. Pour ce qui est du langage, le cours revient sur le gène *FOXP2* et l'importance de deux mutations de l'exon 7 apparues un peu avant notre séparation d'avec les Néandertaliens et qui jouent un rôle important dans le contrôle moteur des mouvements des muscles de la cavité oro-buccale nécessaires au langage articulé des hominines récents. Le cours s'engage alors sur la comparaison des épigénomes des Néandertaliens et de *sapiens*. En s'appuyant sur les travaux de

l'équipe du laboratoire d'anthropologie de Leipzig dirigé par Svante Pääbo, il décrit des régions différentiellement méthylées responsables de l'expression de gènes qui contrôlent le développement de tissus osseux et cartilagineux impliqués dans la morphologie du squelette, dont le « squelette » facial. Ces travaux suggèrent des différences importantes entre *sapiens* et *neanderthalensis* tant sur la posture que sur les capacités langagières des deux espèces d'hominines.

#### **Cours 4 – Structure spatio-temporelle du génome**

Ce cours développe les questions épigénétiques en entrant dans le détail des différences de méthylation dans les régions promotrices de l'expression de certains gènes entre *sapiens* et *neanderthalensis*. Cela permet de décrire les mécanismes de méthylation de l'ADN et d'engager une discussion sur le rôle des éléments mobiles (transposons) dans la structure générale du génome et dans son évolution. Par-delà la question des rôles respectifs des histones et des méthylations dans les structurations épigénétiques, le cours s'intéresse à la façon dont les éléments répétés dérivés des éléments mobiles permettent des repliements dynamiques des génomes et la formation de structures topologiques à l'origine de la régulation coordonnée d'ensembles génétiques. Par dynamisme, il doit être compris que ces structures topologiques sont non seulement distinctes selon les tissus mais aussi au sein d'un même tissu, entre les différentes cellules qui le composent. Plus crucialement pour ce qui concerne les neurones dont la vie est parfois aussi longue que celle des individus, la structure spatiale du génome évolue avec le temps et avec l'activité physiologique, point développé à la fin du cours avant d'être repris dans le cours suivant.

#### **Cours 5 – Instabilité et mémoire génétique**

Ce dernier cours reprend plusieurs points abordés dans les quatre premiers en se concentrant essentiellement sur les éléments mobiles, la description des différentes familles de ces éléments, leur évolution et leurs fonctions en physiologie et en pathologie. Sont principalement décrits les SINE (Alu) et les LINE, deux familles d'éléments mobiles impliquées dans l'évolution des grands primates. Il est proposé que les SINE ont joué un rôle évolutif majeur et que leur accumulation le long de notre lignage au cours des sept derniers millions d'années a contribué à l'éloignement des hominines de leurs cousins chimpanzés et bonobos. Les LINE jouent aussi là un rôle essentiel, non pas d'un point de vue quantitatif, mais par leur évolution et l'apparition de nouvelles sous-familles, en particulier la famille Ta. Un autre intérêt des LINE est qu'ils sont nécessaires à l'activation des SINE. Bref, l'accent mis sur les éléments mobiles est justifié quand il s'agit de comparer les différents groupes de primates humains et non-humains. Un dernier aspect abordé est celui du rôle neurophysiologique des éléments mobiles. En effet, les séquences (45 % du génome) souvent tronquées fournissent des ARN et des sites régulateurs mais, quand elles sont intactes, encodent aussi des éléments mobiles actifs. De ce fait, 3000 LINE peuvent encore sauter d'une région du génome à une autre chez la souris, contre une centaine chez *sapiens*. Ces transpositions induisent des mutations par insertion et, de plus, modifient fortement la structure du génome et son expression. Cela peut se produire dans la lignée germinale avec des effets héréditaires, comme dans les cellules somatiques avec des conséquences physiologiques. Qui dit physiologie dit aussi pathologie, et le cours s'est penché sur différentes pathologies du système nerveux, d'ordre neurologique et psychiatrique, liées à une expression anormale, en plus ou en moins, de ces éléments.

## COLLOQUE – MORPHOGENS ON THE MOVE

Depuis quelques années, la question des morphogènes refait surface, possiblement du fait de l'intérêt nouveau porté à l'inventeur du concept, le Britannique Alan Mathissen Turing. Ce colloque a réuni pendant deux journées 14 chercheurs qui ont présenté travaux expérimentaux et modélisation mathématique portant sur différents aspects de la synthèse, de la diffusion et du mode d'action des morphogènes chez plusieurs espèces animales.

## 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 et la maladie de Charcot. Nous avons observé que dans le modèle EN1-het (perte d'un allèle *Engrailed-1*), les neurones dopaminergiques mésencéphaliques (mDA) dégénèrent progressivement et surexpriment les rétrotransposons des trois familles LINE1. À la suite de cette observation, nous avons démontré 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. Nous avons apporté des preuves en faveur d'un mécanisme d'action d'*Engrailed* opérant à deux niveaux, d'une part la restructuration de la chromatine et de l'autre la répression directe de la transcription des LINE.

## 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. Des travaux très récents de notre groupe et de celui d'Alessandra Pierani montrent que ce même blocage extracellulaire de PAX6 a un effet sur la neurogenèse en accélérant transitoirement la production des neuroblastes.

## PLASTICITÉ DU CORTEX CÉRÉBRAL

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. Nous avons maintenant compris une part des mécanismes impliqués en identifiant les gènes cibles d'OTX2, dont GADD45 qui intervient dans la méthylation des CpG. En fait la seule surexpression de GADD45b chez l'adulte rouvre la plasticité corticale *via* l'induction des gènes de plasticité.

## PUBLICATIONS

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 THÉ F.-X. (co-first), REKAİK 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.

PLANQUES A. (co-first), MOREIRA V.O. (co-first), DUBREUIL C., PROCHIANTZ A. et NARDO A.A.D., « OTX2 signals from the choroid plexus to regulate adult neurogenesis », *ENeuro*, vol. 6, n° 2, 2019, DOI : 10.1523/ENEURO.0262-18.2019.

KADDOUR H., COPPOLA E., DI NARDO A.A., LE POUPON C., MAILLY P., WIZENMANN A., VOLOVITCH M., PROCHIANTZ A.\* et PIERANI A.\*, « Extracellular Pax6 Regulates Tangential Cajal-Retzius Cell Migration in the Developing Mouse Neocortex », *Cerebral Cortex*, in press, DOI : 10.1093/cercor/bhz098.

PROCHIANTZ A., « How to navigate counter dogmatic research findings », *The EMBO Journal*, vol. 37, n° 4, 2018, e98945, DOI : 10.15252/embj.201898945.

DI NARDO A.A., FUCHS J., JOSHI R.L., MOYA K.L. et PROCHIANTZ A., « The physiology of homeoprotein transduction », *Physiological Reviews*, vol. 98, n° 4, 2018, p. 1943-1982, DOI : 10.1152/physrev.00018.2017.

TESTA D., PROCHIANTZ A. et DI NARDO A.A., « Perineuronal nets in brain physiology and disease », *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 89, 2018, p. 125-135, DOI : 10.1016/j.semcdb.2018.09.011.

THOMASSON N., PIOLI E., FRIEDEL C., MONSEUR A., LAVAU J., MOYA K.L., BEZARD E., BOUSSEAU A. et PROCHIANTZ A., « Engrailed-1 induces long-lasting behavior benefit in an experimental Parkinson primate model », *Movement Disorders*, 2019, DOI : 10.1002/mds.27714.

\* Corresponding authors

