



Interaction dynamique entre inné et acquis dans le câblage neuronal du cerveau

Carla Shatz



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/lettre-cdf/1354>

DOI : [10.4000/lettre-cdf.1354](https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.1354)

ISBN : 978-2-7226-0157-4

ISSN : 2109-9219

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 octobre 2011

Pagination : 33-34

ISSN : 1628-2329

Référence électronique

Carla Shatz, « Interaction dynamique entre inné et acquis dans le câblage neuronal du cerveau », *La lettre du Collège de France* [En ligne], 32 | octobre 2011, mis en ligne le 01 avril 2012, consulté le 17 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/lettre-cdf/1354> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.1354>

Ce document a été généré automatiquement le 17 août 2022.

Tous droits réservés

Interaction dynamique entre inné et acquis dans le câblage neuronal du cerveau

Carla Shatz

NOTE DE L'ÉDITEUR

Les expériences décrites dans ces conférences ont été financées par des Subventions de *National Institute of Health* (NIH) EY02858, MH071666, *Mathers Charitable Foundation* et *Ellison Medical Foundation*.

NOTE DE L'AUTEUR

La Pr Carla Shatz, de l'université de Stanford (États-Unis), a été invitée par l'Assemblée des professeurs, sur la proposition des Prs Christine Petit et Alain Prochiantz



Pr Carla Shatz

© P. Imbert, Collège de France

- 1 Dans cette série de trois conférences, le Pr Carla J. Shatz a envisagé comment l'activité neurale, d'abord spontanée, puis issue de la stimulation sensorielle, contribue à l'élaboration et l'optimisation des circuits neuronaux pendant les périodes critiques du développement cérébral. Ces conférences ont porté sur le développement du système visuel des mammifères, et plus particulièrement sur les connexions entre la rétine, le corps genouillé latéral (CGL) du thalamus, et le cortex visuel primaire. Ces connexions commencent à se former *in utero* dans de nombreuses espèces, et de toute façon bien avant l'apparition de la vision. Un premier câblage neuronal est d'abord établi entre l'œil et le cerveau, en utilisant des signaux de guidage axonal. Cette période est suivie par une phase prolongée de développement dépendant de l'activité, dans laquelle les connexions synaptiques, d'abord diffuses, sont affinées pour aboutir aux circuits précis du cerveau adulte. Ce processus se produit vraisemblablement partout dans le cerveau pendant le développement, dotant celui-ci d'une formidable capacité d'adaptation à l'environnement et d'apprentissage durant toute leur vie.
- 2 Dans le système visuel, les cellules ganglionnaires de la rétine se connectent aux neurones du CGL en formant une alternance de couches successives spécifiques de chaque œil. Les neurones du CGL représentant chaque œil se projettent à leur tour sur des neurones situés dans la couche IV du cortex visuel primaire pour former l'alternance des colonnes de dominance oculaire (DO). Mais pendant le développement, les projections neuronales issues des deux yeux sont entremêlées. L'apparition de l'alternance de couches dans le CGL, ou des colonnes dans le cortex, s'accompagne d'un remodelage des connexions neuronales. Ce remodelage nécessite des signaux issus des cellules ganglionnaires de la rétine : le blocage des potentiels d'action de ces cellules empêche en effet la formation des couches du CGL (Shatz et Stryker, 1988 ; Sretavan et al, 1988), et perturbe également celle des colonnes de DO.

1. Ondes cérébrales et restructuration des synapses dans le développement du système visuel

- 3 Cette conférence a présenté la mise en évidence d'une activité spontanée de la rétine qui existe bien avant le début de la vision. Des cellules ganglionnaires voisines produisent des potentiels d'action synchrones, constituant des « vagues » d'excitation régionale dans la rétine (Meister *et al.*, 1991 ; Wong *et al.*, 1993 ; Feller *et al.*, 1996). Ces ondes rétinienne sont nécessaires pour que les axones des cellules ganglionnaires ségrègent en une alternance de couches spécifiques de chaque oeil dans le CGL du thalamus : bloquer ces vagues d'activation neuronale empêche la ségrégation, et en modifier le profil spatio-temporel perturbe cette ségrégation (Penn *et al.*, 1998 ; Stellwagen et Shatz, 2001). Tout se passe comme si l'œil « sondait » le cerveau par intermittence, plusieurs semaines avant le début de la vision, afin de s'assurer que les connexions neuronales sont correctement organisées. Ainsi le cerveau est-il le siège, tôt dans le développement, d'une activité neuronale coordonnée, avant toute stimulation sensorielle.

2. Un échafaudage transitoire pour la construction des circuits neuronaux : neurones de la sous-plaque corticale et cortex cérébral

- 4 La conférence a traité du concept selon lequel le développement des connexions entre le thalamus et le cortex implique une étape intermédiaire dans laquelle un circuit neuronal complet est d'abord construit dans la sous-plaque corticale, puis entre en fonctionnement, et est finalement démantelé, laissant peu de traces dans le cerveau adulte. Avant la formation de connexions entre les axones provenant du CGL et les neurones de la couche IV du cortex visuel, il existe une longue période de développement au cours de laquelle les axones thalamiques interagissent avec un contingent transitoire de neurones appelés neurones de la sous-plaque corticale. Il s'agit des premiers neurones post-mitotiques du néocortex, dont les axones inaugurent la connexion du cortex au thalamus (McConnell *et al.*, 1989). Ces neurones servent ensuite de cibles temporaires pour les projections thalamo-corticales, et disparaissent enfin par mort cellulaire. Des expériences d'ablation de ces neurones à différents moments du développement, accompagnées de l'analyse des conséquences pour la formation des connexions thalamo-corticales, ont révélé leur rôle essentiel dans la structuration et le fonctionnement du cortex cérébral. Une suppression précoce des neurones de la sous-plaque empêche les axones issus du CGL d'envahir le cortex visuel, ce qui implique que ces neurones sont requis pour une sélection normale des cibles de ces axones (Ghosh *et al.*, 1990). Une suppression à un stade ultérieur empêche quant à elle la ségrégation de ces axones dans les colonnes de DO (Ghosh et Shatz, 1992), et modifie l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique comme par exemple le gène codant le BDNF, un facteur de croissance connu pour son rôle essentiel dans la formation des colonnes de DO (Lein *et al.*, 1999). Des expériences plus récentes montrent que les neurones de la sous-plaque sont essentiels au renforcement des connexions synaptiques nécessaires pour établir l'organisation colonnaire du cortex cérébral (Kanold *et al.*, 2003), ainsi qu'au contrôle de la plasticité synaptique déclenchée par la privation de vision d'un oeil (Kanold et Shatz, 2006). Ces expériences montrent que les neurones de la sous-plaque jouent un rôle crucial à différentes étapes précoces

de la formation des connexions entre le thalamus et le cortex. On pense actuellement que des atteintes du cerveau fœtal conduisant à la destruction des neurones de la sous-plaque peuvent être responsables de maladies postnatales comme la paralysie cérébrale infantile, l'autisme, ou encore certains troubles de l'apprentissage chez l'enfant.

3. Lever l'inhibition de la plasticité synaptique : des gènes du système immunitaire agissant dans le cerveau

- 5 Cette dernière conférence a présenté la notion selon laquelle il existe des voies de signalisation qui s'opposent à la plasticité synaptique, en plus de celles, déjà connues, qui permettent la plasticité dépendante de l'activité. Un tel « frein » a été découvert lors d'un criblage différentiel par PCR à la recherche de gènes dont l'expression dans le CGL du thalamus est modulée par les « vagues » d'activité neuronale endogène de la rétine. De façon inattendue, des membres de la famille des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I (les gènes HLA chez l'homme) ont été identifiés (Corriveau *et al.*, 1998 ; Goddard *et al.*, 2007). La découverte est particulièrement surprenante car on croyait auparavant que les neurones n'exprimaient pas les gènes du MHC-I dans des conditions normales, notion décrite par le terme de « privilège immunitaire » du cerveau (revue de Boulanger et Shatz, 2004). Pour évaluer le rôle des gènes MHC-I dans le cerveau, le CGL a été examiné chez des souris dépourvues du MHC-I. Chez ces souris, les couches spécifiques de chaque œil ne se forment pas, et l'étape de régression des synapses ne se produit pas. Qui plus est, on observe un renforcement synaptique accru (contrairement à la situation habituelle dans l'inactivation d'autres gènes, où la plasticité synaptique est abolie). En particulier, la plasticité des colonnes de DO est augmentée dans le cortex visuel (Datwani *et al.*, 2009), et le renforcement synaptique à long terme (*long term potentiation*, LTP) dans l'hippocampe adulte est de 150 % supérieur à celui des souris témoins, tandis que le phénomène inverse (*long term depression*, LTD) a disparu (Huh *et al.*, 2000). Ces observations suggèrent que les molécules MHC-I pourraient agir comme des suppresseurs de la plasticité synaptique, et constitueraient une sorte de « frein moléculaire ».
- 6 Dans le système immunitaire, certains membres de la famille MHC-I fonctionnent dans l'immunité à médiation cellulaire en interagissant avec une variété de récepteurs, dont le plus connu est sans doute le récepteur des lymphocytes T. Des récepteurs similaires situés sur les neurones pourraient interagir avec les protéines MHC-I des neurones, sous-tendant des processus synaptiques dépendant de l'activité. Lors d'une recherche systématique de récepteurs connus pour lier des protéines du MHC-I dans le système immunitaire inné, nous avons constaté que l'ARN messager de PirB, un récepteur transmembranaire composé de domaines « de type immunoglobuline », est fortement exprimé par des neurones dans plusieurs régions du système nerveux central de la souris, en particulier le cortex cérébral, les bulbes olfactifs et le cervelet. Nous avons produit des souris mutantes chez lesquelles PirB est inactivé, et avons découvert que chez ces souris, les colonnes de DO occupaient une zone plus étendue dans le cortex visuel que chez les souris non mutantes (Syken *et al.*, 2006). Ainsi, la fonction de PirB, comme celle de ses ligands du MHC-I, semble être de limiter l'étendue de la plasticité synaptique dans le système nerveux central. Les résultats obtenus indiquent que cette famille de molécules que l'on pensait auparavant restreintes au système immunitaire, agit également dans les neurones pour limiter l'intensité, ou peut-être la rapidité du

changement de la « force » des synapses en réponse à de nouvelles expériences (Shatz, 2009). Ces molécules pourraient jouer un rôle crucial dans le contrôle de l'excitabilité des circuits et leur stabilité, dans le cerveau en développement comme dans le cerveau adulte. Un dysfonctionnement de cette signalisation nouvellement identifiée dans les neurones pourrait contribuer à des maladies telles que l'autisme et la schizophrénie.

AUTEUR

CARLA SHATZ

Les travaux de Carla Shatz visent à comprendre comment les circuits neuronaux précoces du cerveau se transforment en circuits « adultes » au cours de périodes critiques du développement. Depuis 1989, elle est professeure de neurobiologie à l'université de Stanford, où elle dirige le programme innovant Bio-X depuis 2007.