



HAL
open science

Cartographie cellulaire du cerveau

Jean-Gaël Barbara

► **To cite this version:**

Jean-Gaël Barbara. Cartographie cellulaire du cerveau. Encyclopaedia universalis, 2024. hal-04818983

HAL Id: hal-04818983

<https://hal.science/hal-04818983v1>

Submitted on 4 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cet article est la version auteur de : J.G. Barbara, 2024, « Cartographie cellulaire du cerveau » in *Encyclopædia Universalis*, ISSN 1285-9524, en ligne.

Cartographie cellulaire du cerveau

Longtemps, les neurobiologistes ont seulement pu placer les indices des diverses activités cérébrales sur des cartes anatomiques du cerveau dont la résolution atteignait tout juste l'échelle des petits réseaux de neurones et celui des liens qui existent entre eux. Pourtant de très nombreuses données cellulaires précises existaient mais obtenues par des techniques très diverses, et de fait a priori difficiles à exploiter ensemble. Il fallait pouvoir intégrer ces très nombreuses données dans un cadre anatomique : c'est ce vers quoi tend la production d'atlas génomiques cellulaires du cerveau.

Un florilège de techniques d'observation du cerveau

Depuis la décennie 2010, les neurosciences ont été marquées par une série d'innovations technologiques d'observation du cerveau et de son activité : l'optogénétique permet de visualiser l'activité des réseaux de neurones ; l'électrophysiologie et l'imagerie de l'activité de grandes populations de neurones, méthodes pas vraiment neuves mais sans cesse améliorées ; l'IRM de diffusion qui visualise les voies de circulation des influx nerveux, et donc celle de l'information entre neurones ; l'imagerie microscopique par ultra-sons *in vivo* ou encore l'imagerie nanoscopique par fluorescence pour visualiser les mouvements de récepteurs membranaires de neurones isolés. S'y ajoutent les transcriptomes, c'est-à-dire l'analyse des gènes exprimés dans des neurones précisément identifiés et dans une situation physiologique ou pathologique donnée. L'ensemble de ces nouvelles technologies constitue une véritable métamorphose des méthodes des neurosciences. Mais celle-ci demeurerait incomplète si ne se réalisait pas en parallèle une révolution informatique du traitement des données biologiques, telle qu'on la connaît dans les *Big data*, ces ensembles de données caractérisés par leur variété et leur grand volume, et qui sont en permanence en cours d'acquisition et d'utilisation. Cette évolution s'applique désormais aux neurosciences pour gérer les immenses ensembles de données caractérisant le fonctionnement des différents types de neurones du cerveau selon leur position et leurs relations, l'expression des leurs gènes, leurs morphologies, et leurs propriétés physiologiques et pathologiques.

Cette tâche est en cours de réalisation avec la construction d'atlas génomiques cellulaires du cerveau de la souris et de l'homme. Comme pour tous les atlas de ce type en cours de constitution, leur réalisation requiert que les ensembles de données récoltées soient, pour chacun d'entre eux, (1) *alignés* pour des comparaisons dans un même espace borné anatomique, (2) *agrégés* pour créer des bases de données synthétiques analysables par de nouveaux outils informatiques dédiés, (3) et complémentés avec de nouveaux types de données le plus souvent de nature génomique.

Les grands projets d'atlas génomiques du cerveau à l'échelle cellulaire combinent d'abord des données anatomiques comme celles de l'atlas *BigBrain* de 2013 ou du projet européen HBP SGA3 du portail EBRAINS de l'initiative européenne *Human Brain Project*. Ces données sont ensuite agrégées avec des données génomiques que sont les profils d'expression quantifiée des gènes, réalisés dans des coupes de cerveau de localisation précise. Ces atlas sont ainsi en réalité des systèmes d'informations tels que ceux utilisés par toutes les sciences quantitatives utilisant des *Big data*. Dans tous les cas, l'alignement de bases de données hétérogènes, dynamiques, utilisées et alimentées en ligne en continu, est réalisé en établissant des correspondances entre des ensembles distincts. Pour les atlas cellulaires, ces correspondances portent à la fois sur des données anatomiques (utilisation d'un repère commun, Figure 1), physiologiques et génomiques (correspondance entre des classes de types de neurones identifiés définis par des correspondances d'indices morphologiques, physiologiques et génomiques). Les indices quantitatifs génomiques utilisés pour les cartographies 3D de l'expression des gènes dans les neurones individuels représentent l'analyse de 80% du génome pour l'atlas du cerveau de souris. Les indices morphométriques des neurones peuvent concerner leurs morphologies propres (corps cellulaire et dendrites), leurs trajets neuroniques (par exemple le projectome défini la répartition de l'arborisation axonique des neurones) ou encore les densités neuroniques des populations de neurones. Ils sont encore physiologiques, en ce sens qu'à chaque neurone d'une certaine coupe d'un cerveau, il est possible d'associer aux données génomiques et anatomiques, des données sur les propriétés électriques intrinsèques des neurones, ou éventuellement des propriétés observées dans certaines conditions de stimulation.

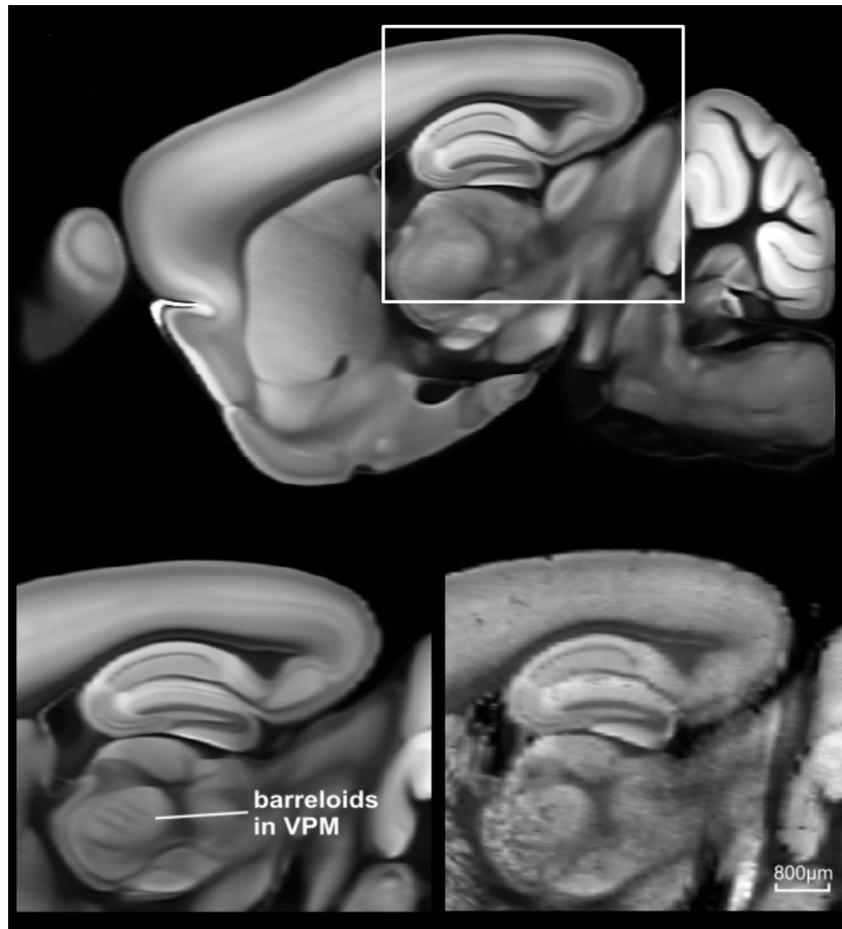


Figure 1. Section sagittale dans le modèle moyenné du cerveau de souris (Haut). Bas, à gauche, Une section moyenné réalisée à partir de nombreuses coupes histologiques provenant d'un seul cerveau. Bas, droite, exemple d'une coupe individuelle.

Ainsi pour le chercheur en neurosciences, il devient possible de définir une sélection de données pour réaliser une recherche dans un atlas cellulaire, pour identifier, par exemple, une certaine population de neurones disposés en un certain circuit fonctionnel, en choisissant des critères de sélection relatifs aux profils d'expression de certains gènes (profilage moléculaire) et des caractères morphologiques et fonctionnels, dans le but d'établir des corrélations et de formuler des hypothèses sur l'implication de certains réseaux de neurone dans une fonction, une pathologie ou un mécanisme cérébral particulier (comme le rôle d'une structure particulière dans la mémorisation).

Ces nouveaux atlas n'en sont donc plus en réalité, car ils se présentent comme des bases de données complexes qui peuvent être utilisées pour générer des coupes et des reconstructions 3D de structures cérébrales comme proposée par les atlas, mais d'une manière personnalisée pour chaque projet de recherche, ou d'enseignement universitaire. Avec ces atlas, les neurosciences épousent le mouvement de la *Big science*, et désormais seuls de très grands investissements financiers de plusieurs états permettent aux communautés scientifiques d'interagir dans des projets communs.

Premiers développement des atlas génomiques

Un premier projet d'atlas génomique à l'échelle cellulaire a débuté en 2003 avec la création d'un institut dédié, l'institut Allen du cerveau de Seattle (État de Washington), financé en majeure partie par le philanthrope américain Paul Allen. L'objectif était alors d'automatiser la numérisation de 3000 coupes de cerveau par jour d'une certaine souche de souris, sur lesquelles les ARN messagers présents dans chaque cellule étaient révélés par hybridation avec des sondes spécifiques fluorescentes. Cette technique a permis d'identifier les zones d'activité de 21 000 gènes dans le cerveau de la souris. Elle avait déjà servi en 2002 pour la réalisation de l'atlas génétique *Drosophila Standard Brain*, combinée à la microscopie confocale et à des outils informatiques de visualisation 3D.

Pour les cerveaux de souris et de l'homme, autrement plus complexes, ce n'est qu'au fil des années, en fait en 2023, que l'application de cette technologie à la production d'un atlas génomique cellulaire a pu être finalisée, grâce à de nombreuses collaborations gérées par l'institut Allen par la direction d'un consortium (*The Brain Initiative Cell Census Consortium*) financé par le NIH (*National Institute of Health, Brain Initiative Cell Census Network*, États-Unis) dans le cadre de son projet *The BRAIN Initiative*®. Le consortium comprenait initialement l'Institut Allen, les universités de Brandeis, Harvard, Californie (Berkeley, Los Angeles, San Diego, San Francisco), Yale, le *Cold Spring Harbor Laboratory* et le *Salk Institute for Biological Studies*. La zone minimale d'analyse est de la taille d'un cube de 10 µm de côté, soit la taille d'un corps cellulaire de neurone : l'atlas est donc bien réalisé à l'échelle cellulaire. La numérisation entière du cerveau de souris présentée en 2023 n'est en réalité qu'un projet parmi de très nombreux autres, parmi lesquels plusieurs atlas du cerveau humain, un atlas de la souris à différents stades de développement (projet d'atlas européen EUREXPRESS), un atlas plus détaillé de la moelle épinière de l'homme et de nombreux atlas prenant en compte des pathologies mentales.

Des projets similaires ont vu le jour suite à la mise en ligne des premiers atlas Allen, dans d'autres pays que les États-Unis, comme au Japon avec le projet *Brain/MINDS* (*Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies*), ou le projet européen *Human Brain Project* de neurocomputation. Les atlas du cerveau à l'échelle cellulaire se sont développés d'une manière telle qu'ils suscitent à présent d'énormes espoirs quant à la possibilité d'analyser de nouveaux circuits de neurones à partir de ses bases de données accessibles en ligne.

De nouvelles données sont régulièrement agrégées à ces atlas initiaux, qu'il s'agisse de données d'anatomie d'atlas classiques avec marquage des neurones, d'électrophysiologie, de psychologie, ou de comportement. L'agrégation concerne aussi des données anatomiques obtenues *in vivo* avec des technologies d'IRM de diffusion, d'imagerie magnétique ou à ultra-sons qui donnaient précédemment lieu à leurs propres atlas. Les analyses des transcriptomes ont également gagné en précision en évaluant la manière dont les gènes sont utilisés pour la synthèse des protéines (épissages), en réalisant des microdissections laser de neurones individuels sur des coupes, pour séquencer entièrement leurs transcriptomes. Chaque neurone possède désormais une sorte de fiche descriptive de l'ensemble de ses gènes exprimés ou réprimés selon les circonstances, de ses relations avec d'autres neurones ou structures cérébrales et de manière générale de toutes ses caractéristiques.

Heuristique de ces atlas

L'atlas du cerveau de souris permet d'établir des corrélations entre des neurones exprimant certains gènes, leur organisation en circuits et des aspects de leur physiologie et de leur pathologie (fonctions physiologiques, comportements, pathologies).

Le caractère systématique de la collecte de données sur le cerveau de souris permet de classer les types de neurones et de cellules non-neuronales dans un cerveau entier, à partir de la formation de classes de profils d'expression d'ensemble de gènes (*molecular profiling*). Une étude préliminaire de 2005 avait démontré la possibilité d'établir de telles classes en corrélant des populations de neurones ayant des marqueurs génétiques identifiés, avec des types de neurones identifiés par l'anatomie, la physiologie et la pharmacologie. Cette diversité que l'on ne mesure pas encore entièrement, a confirmé et développé certaines études ponctuelles antérieures par exemple concernant la diversité des interneurons hippocampiques impliqués dans la mémorisation. Par ailleurs, une classe de

neurones du cerveau antérieur, celle des interneurons à cholécystokinine à décharge irrégulière, et caractérisés par les marqueurs génétiques *Htr3a* (le gène d'un récepteur à la sérotonine) et *Cnr1* (le gène d'un récepteur aux cannabinoïdes) a été caractérisée. La poursuite au long-terme de ce projet est réalisée dans le cadre d'un repère anatomique commun (*Allen mouse brain common coordinate framework, CCF*). La troisième version de ce repère est un cadre constitué par un cerveau de souris entièrement numérisé, réalisé par moyennage de plus de 1600 cerveaux de souris, avec une résolution de 10 μm (Figure 2).

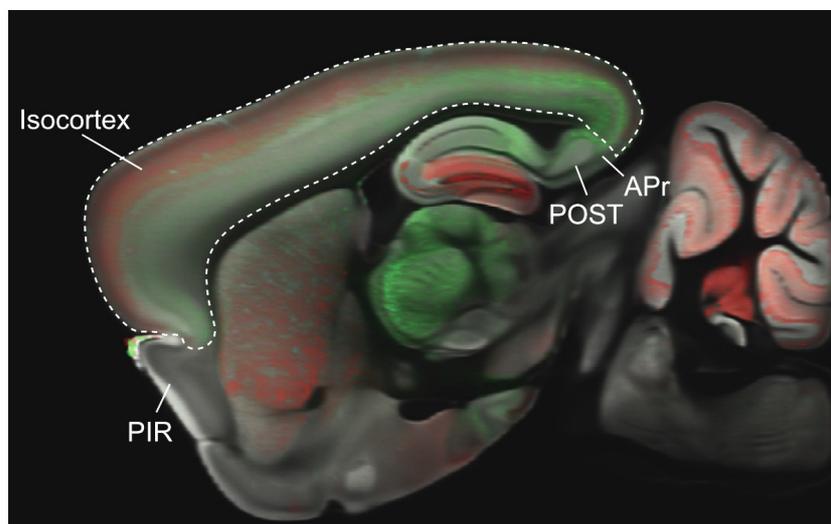


Figure 2. Superposition des images d'autofluorescence des cerveaux de souris transgéniques exprimant *Calb1-T2A-dgCre* (images en rouge des couches neuronales superficielles) ou *Fezf2-CreER* (images d'un autre rouge, représentées en vert, des couches neuronales plus profondes). Cette superposition permet de délimiter les régions anatomiques (voir Figure 3).

Les coupes histologiques ont été photographiées par la tomographie à deux-photons de l'autofluorescence de cerveaux de deux types de souris transgéniques chez lesquelles on a introduit un gène qui rend fluorescentes les couches superficielles de neurones ou un autre gène qui rend visibles les neurones plus profonds (Figure 2). Le projet implique aussi une nomenclature commune des types définissant des classes de cellules du cerveau en fonction des gènes exprimés. Ces classes se corréleront souvent aux classes de neurones définies anatomiquement et fonctionnellement. Cependant certaines classes peuvent être au départ relativement indéterminées, par exemple lorsqu'un groupe de neurones bien que défini par un marqueur génique spécifique, est peu caractérisé

morphologiquement. C'est ainsi que l'une des premières applications de l'atlas Allen de souris a été de caractériser un nouveau type de cellule de la moelle épinière (des cellules de la glie radiale) se comportant comme des cellules souches et qui pourrait être ciblé pour une réparation physiologique après un traumatisme. Ces classes sont alors évolutives en ce sens qu'elles se précisent au fil des recherches, lorsque davantage de corrélations sont découvertes. Ainsi les classes de neurones définies principalement par des marqueurs deviennent-elles progressivement *robustes*, c'est-à-dire qu'elles passent du statut d'hypothèse d'un nouveau type de neurone à un nouveau type cellulaire défini, caractérisé de manière épistémique comme un nouvel objet biologique particulier, par le croisement des techniques le caractérisant.

D'autant que la caractérisation des types de neurones et de leur organisation en populations ou en réseaux est complétée par des données relatives à leur mise en place au cours du développement en parallèle avec leur différenciation en sous-classes et sous-populations localisées, mais aussi par des données concernant leurs connexions avec d'autres populations de neurones dans un cadre anatomique commun. Ces données peuvent être utilisées dans le cadre de chaque projet scientifique pour générer des atlas en 3D de n'importe quel sous-type de neurone défini par un ensemble de paramètres.

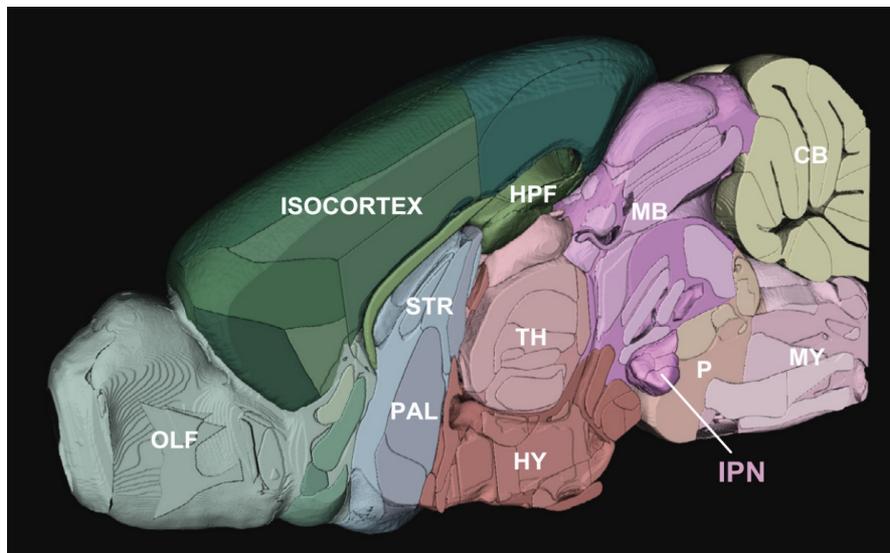


Figure 3. Vue parasagittale du repère CCFv3 montrant les grandes zones anatomiques.

Utilisations en médecine

Les travaux réalisés chez la souris bénéficient de l'existence de souches génétiquement pures de ces animaux, ce qui les rend tous identiques, ainsi que d'un grand nombre de mutants et animaux transgéniques bien caractérisés. Il n'en n'est évidemment pas de même chez l'homme et des précautions particulières doivent être prises lors de l'usage de résultats obtenus sur des individus éventuellement très différents, surtout dans le cas de la sélection de sujets atteints d'une pathologie. Cela posé, certains atlas génomiques cellulaires ont été réalisés à partir de cerveaux humains de sujets sains et malades. Ils concernent pour le moment seulement certaines régions anatomiques restreintes, comme le cortex préfrontal ou la moelle épinière. Il est par exemple possible d'étudier certains neurones moteurs contrôlant des mouvements précis (comme la déglutition) en les caractérisant par une première technique (électrophysiologie ou anatomie), puis en analysant leur répartition en interrogeant un atlas cellulaire par un outil informatique spécifique, avec la possibilité d'analyser l'étendue de leurs populations, leurs profils moléculaires et leurs types cellulaires.

Pour l'étude d'une pathologie particulière, il est possible de partir d'un gène dont l'expression est perturbée dans cette situation, et d'analyser ses profils d'expression, et plus précisément dans les zones cérébrales suspectées en fonction des symptômes connus de la maladie. Ces exemples montrent combien les atlas génomiques cellulaires humains permettent de mettre en relation dans des repères anatomiques fixes, des données biologiques diverses incluant de grande quantités de données génomiques. En mai 2024, le consortium international PsychENCODE2 financé par le NIH a diffusé des atlas génomiques cellulaires humains restreints, relatifs à certaines pathologies mentales ou syndrômes (schizophrénie, spectre autistique). Ces atlas ont été construits à partir de plusieurs milliers de cerveaux avec une résolution cellulaire permettant l'identification des types cellulaires et la détection de corrélations entre les structures des réseaux de neurones et l'ensemble du génome (*genome-wide association studies*, GWASs).

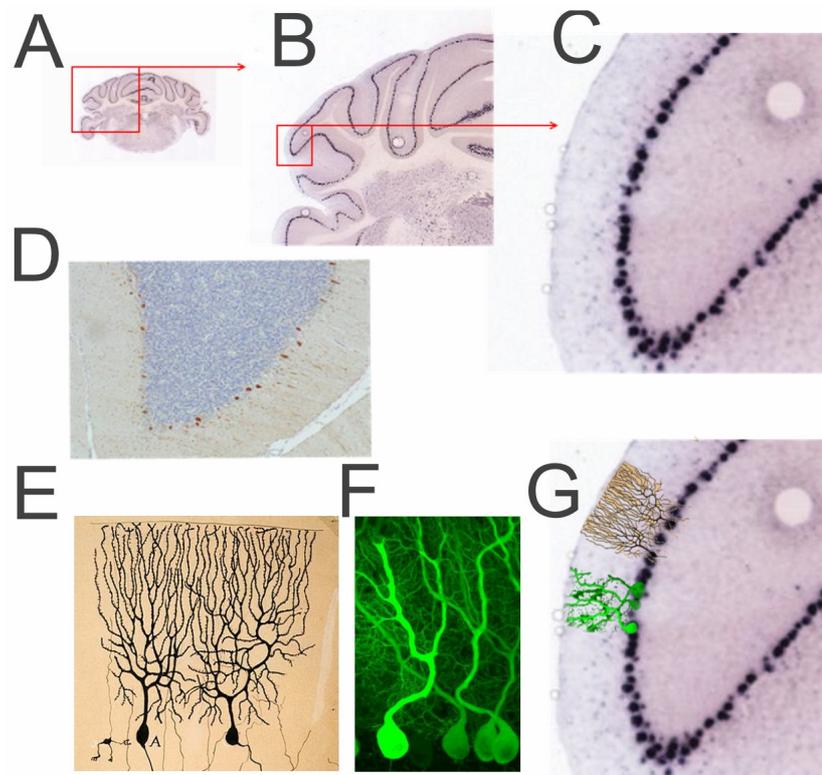


Figure 4. Exemple de visualisation d'un type cellulaire (cellule de Purkinje du cervelet) dans l'atlas Allen de souris réalisée par l'auteur. Il est possible d'observer des cellules de Purkinje sur des images d'hybridation in situ après sélection d'un gène. La recherche a été réalisée en mode « recherche de structure fine », avec la sélection du gène *Grid2* (codant pour un récepteur ionotrope au glutamate) dans le cortex cérébelleux. L'Atlas Allen sélectionne alors les images d'hybridation in situ des ARNm du gène *Grid2* dans le cortex cérébelleux. A, marquage dans une section coronale du cervelet entier de souris. B, Agrandissement montrant les replis d'un lobule où l'on distingue la couche sombre des corps cellulaires exprimant *Grid2* et qui sont les cellules de Purkinje (les plus grosses cellulaires du cortex cérébelleux). C, Agrandissement montrant les corps cellulaires individuels de cellules de Purkinje. D, marquage classique en histochimie d'un replis. On distingue en brun quelques corps cellulaires de cellules de Purkinje. E, cellule de Purkinje selon un dessin de Ramón y Cajal d'après une coloration par la technique de Golgi. F, cellules de Purkinje fluorescentes dans une souris transfectée dans laquelle ces cellules expriment un gène leur conférant cette fluorescence. G, superposition des images E et F sur l'image C, montrant la position des cellules de Purkinje alignées sur la couche de leurs corps cellulaires visible dans l'image de l'Atlas Allen. Montage par l'auteur.

insi ces atlas nous offrent-ils une vision du cerveau de la souris et de l'homme qui paraît désormais tout aussi complexe que notre planète, telle qu'elle est observée, étudiée et interrogée par des portails numériques accessibles à tous, combinant des données satellitaires à toutes autres formes de données, comme par exemple des cartes historiques ou des cartographies par satellites laser ou infra-rouge. La construction de nombreuses grandes bases de données biologiques, analysables et visualisables en ligne en temps réel marque une révolution dans la manière d'étudier et de prévoir les évolutions de ces nouveaux objets scientifiques caractérisés par le concept de *Big data*.

Jean-Gaël BARBARA
CNRS, Paris

Bibliographie

- Barbara J.G., *La naissance du neurone : la constitution d'un objet scientifique au XX^e siècle*, Paris, Vrin, Collection Mathesis, 2010.
- Beyeler, Anna, 2018, « Révéler les circuits de neurones grâce aux innovations technologiques » rubrique, rubrique « nouveautés en neurosciences », *Lettre des neurosciences*, 55, 33-38.
- Carmona, Lina Marcela, 2024, Topographical and cell type-specific connectivity of rostral and caudal forelimb corticospinal neuron populations, *Cell Reports* 43, 113993.
- Meng Zhang, 2023, Molecularly defined and spatially resolved cell atlas of the whole mouse brain, *Nature*, 624, 343-354
- Mahdi Abou Hamdan, Elise Cosenza, Sylvain Miraux, Laurent Petit, Joël Lefebvre. Exploring the Allen mouse connectivity experiments with new neuroinformatic tools for neurophotonic, diffusion MRI and

tractography applications. SPIE BiOS 2023 - Neural Imaging and Sensing 2023, Jan 2023, San Francisco, United States. pp.123650A, 10.1117/12.2649029.

Miller Jeremy A. et al., 2020, Common cell type nomenclature for the mammalian brain, *eLife*, 9 :e59928.

Petit A. et al., 2011, Adult spinal cord radial glia display a unique progenitor, *PLoS ONE*, 6 (9) : e24538. doi:10.1371/pone.0024538.

Sugino K. et al. 2005. Molecular taxonomy of major neuronal classes in the adult mouse forebrain, *Nature Neuroscience*, 9, 99-107.

Takatoh J. 2021. Constructing an adult orofacial premotor atlas in Allen mouse CCF. 3b04e2a. Github. https://github.com/wanglab-neuro/Allen_CCF_reg

Zizhen Yao et al., 2023, A high-resolution transcriptomic and spatial atlas of cell types in the whole mouse brain, *Nature*, 624, 317-332.

