

Le cerveau aujourd'hui

Une brève histoire des neurosciences

Michel Imbert, le 17 septembre 2008



Le but des neurosciences

Comprendre les mécanismes biologiques des comportements, des plus simples aux plus élaborés, y compris l'activité mentale

Comment des réseaux de neurones, assemblés pendant le développement, permettent de percevoir, de mémoriser, d'agir...

Quelles sont les bases biologiques de nos émotions, comment celles-ci colorent-elles notre pensée?

Quelques problèmes concrets dans les sciences du cerveau

Trois questions typiques

Que se passe-t-il dans notre cerveau lorsqu'on reconnaît un visage?

Lorsqu'on saisit un crayon?

Lorsqu'on évite un obstacle?

Deux façons d'aborder le cerveau :

- 1) comme un objet matériel, fait de molécules, de cellules, de circuits, d'aires.....
- 2) comme un dispositif pour traiter de l'information

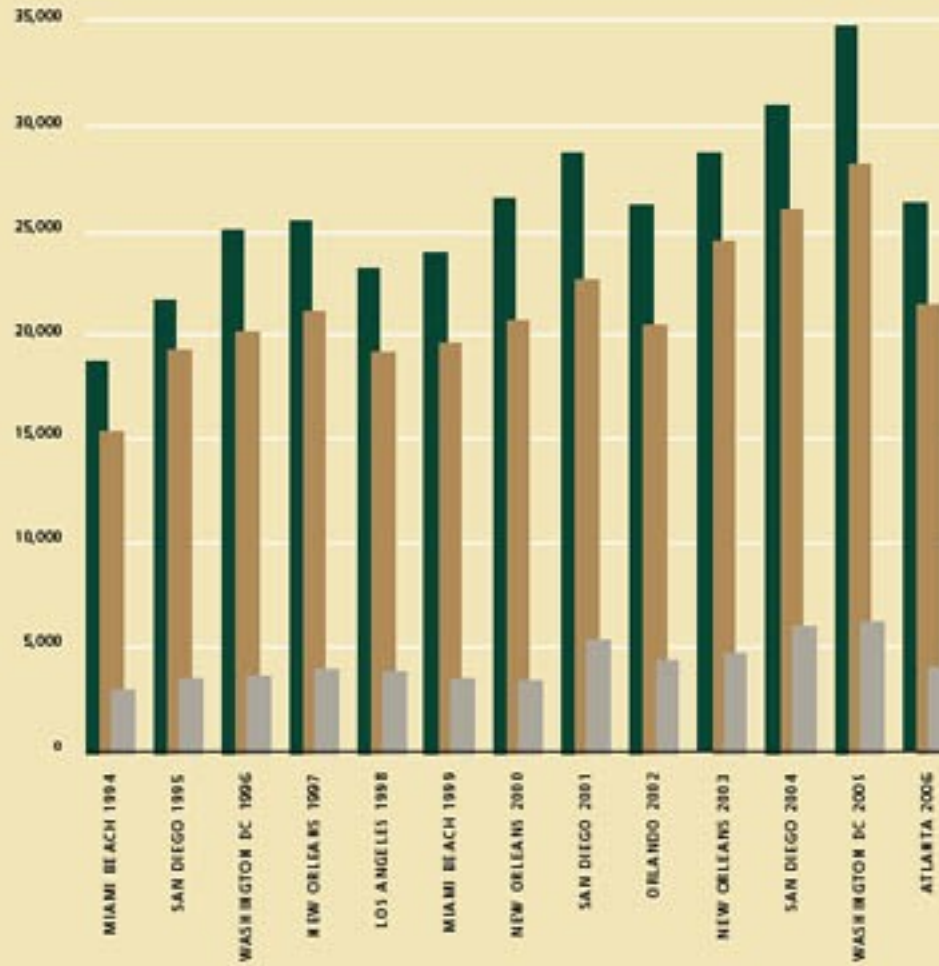
DEVELOPPEMENT INSTITUTIONNEL

- ↵ Vers le milieu des années 1950: David McKenzie RIOCH fonde le **Walter Reed Army Institute of Research**
Deux équipes de disciplines différentes: étude du comportement; étude anatomique du cerveau;
établit un pont entre la recherche psychiatrique (stress, anxiété) et les bases anatomiques et physiologiques du SN
- ↵ En 1962, établissement au MIT du **Neuroscience Research Program (NRP)** par FO SCHMITT: *the new synthesis*
- ↵ En 1967, création à Harvard du *premier département* de Neurobiologie par Stephen KUFFLER: *two brain boys* Hubel et Wiesel et *two membrane boys* Ed FURSHPAN et David POTTER, plus un enzymologiste, Ed KRAVITZ
- ↵ En 1968, création de la **Society for Neuroscience** par Neil MILLER, psychologue, Ralph GERARD, biochimiste et Vernon MOUNTCASTLE anatomiste et neurophysiologiste
1^{re} réunion à Washington, DC: 600 personnes
1990, 20.000; croissance constante
- ↵ En 1978, création à Munich de **European Neuroscience Association (ENA)** qui deviendra quelques années plus tard **FENS**
- ↵ En 1978, première publication des **Annual Review of Neuroscience**
consacre non seulement la synthèse kufflerienne, mais proclame la nouvelle période:
émergence des neurosciences moléculaires, application des technologies de DNA recombinant et de génétiques moléculaires à des problèmes de neurobiologie; marque l'unification dans un cadre intellectuel commun des neurosciences avec le reste des sciences du vivant
- ↵ En France, création en 1988 de la **Société des Neurosciences**, 2445 membres; diverses activités
- ↵ A partir des années 1980s, confluence des neurosciences intégratives et de la psychologie cognitive; création de séminaires de **Cognitive Neuroscience**, par Michael GAZANIGGA et Patricia GOLDMAN-RAKIC notamment

SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ANNUAL MEETING

PREVIOUS NEUROSCIENCE ANNUAL MEETING ATTENDANCE

- Total Attendance
- Scientific Attendance
- Non-scientific Attendance



Introduction historique

- ✧ Incorporation dans un cadre intellectuel cohérent de disciplines autonomes
- ✧ 1950-1960 neuro-anatomie- physiologie- pharmacologie- biochimie COLE & CURTIS, HOGKIN & HUXLEY, FATT & KATZ, ECCLES, PALADE, PALAY, de ROBERTIS, BENNETT, NAUTA- GYGAX, COHEN (NGF), SPERRY ✧.
- ✧ 1960-1980 intégration de la biologie moléculaire, de la génétique impact important sur la neurologie et la psychiatrie PATRICK & LINSTROM (1973)
- ✧ 1980 -aujourd'hui modélisation, IA, connexionnisme -Imagerie cérébrale

Dans le climat positiviste de la fin du XIX^{ème} siècle, deux découvertes majeures fondent les neurosciences modernes :

1) les localisations cérébrales

2) la théorie neuronique

Les localisations cérébrales

Broca (1961)- langage - intelligence :

“les facultés cérébrales les plus élevées, celles qui constituent l’entendement proprement dit, comme le jugement, la réflexion, les facultés de comparaison et d’abstraction, ont leur siège dans les circonvolutions frontales, tandis que les circonvolutions des lobes temporaux, pariétaux et occipitaux sont affectés aux sentiments, aux penchants et aux passions“

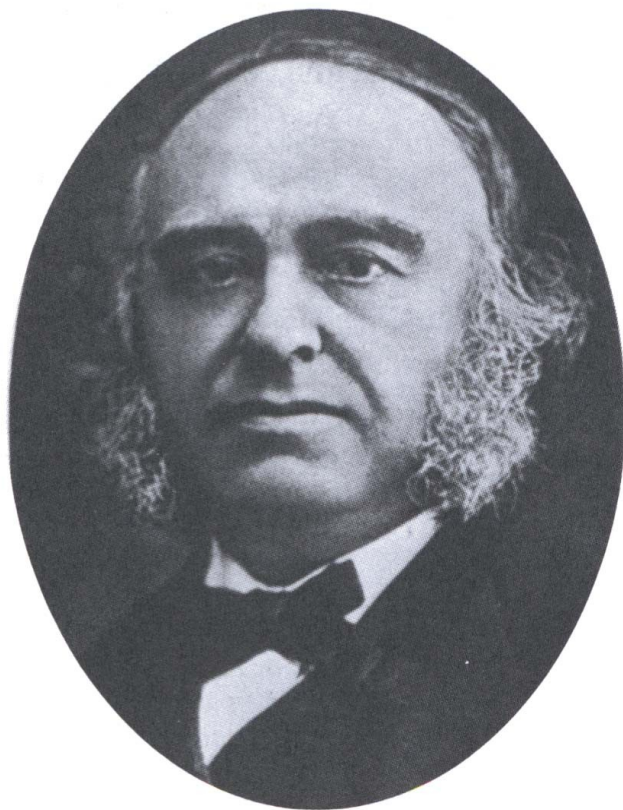
Franz Joseph **GALL**
Johann Christoph **SPURZHEIM**

Recherches sur le système nerveux en général et sur celui du cerveau en particulier : mémoire présentée à l'Institut de France, le 14 mars, 1808

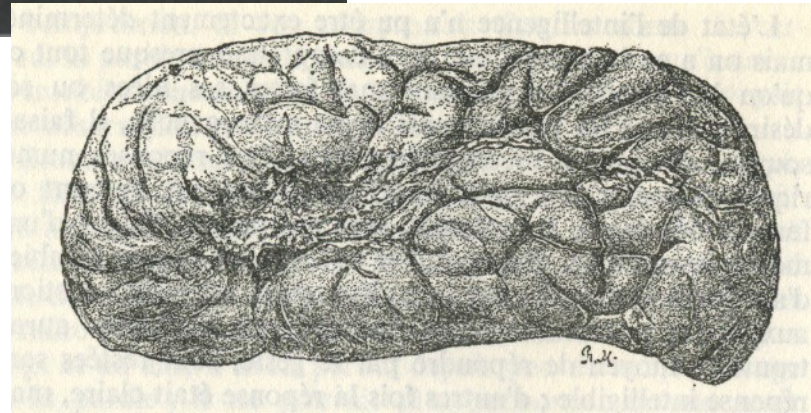
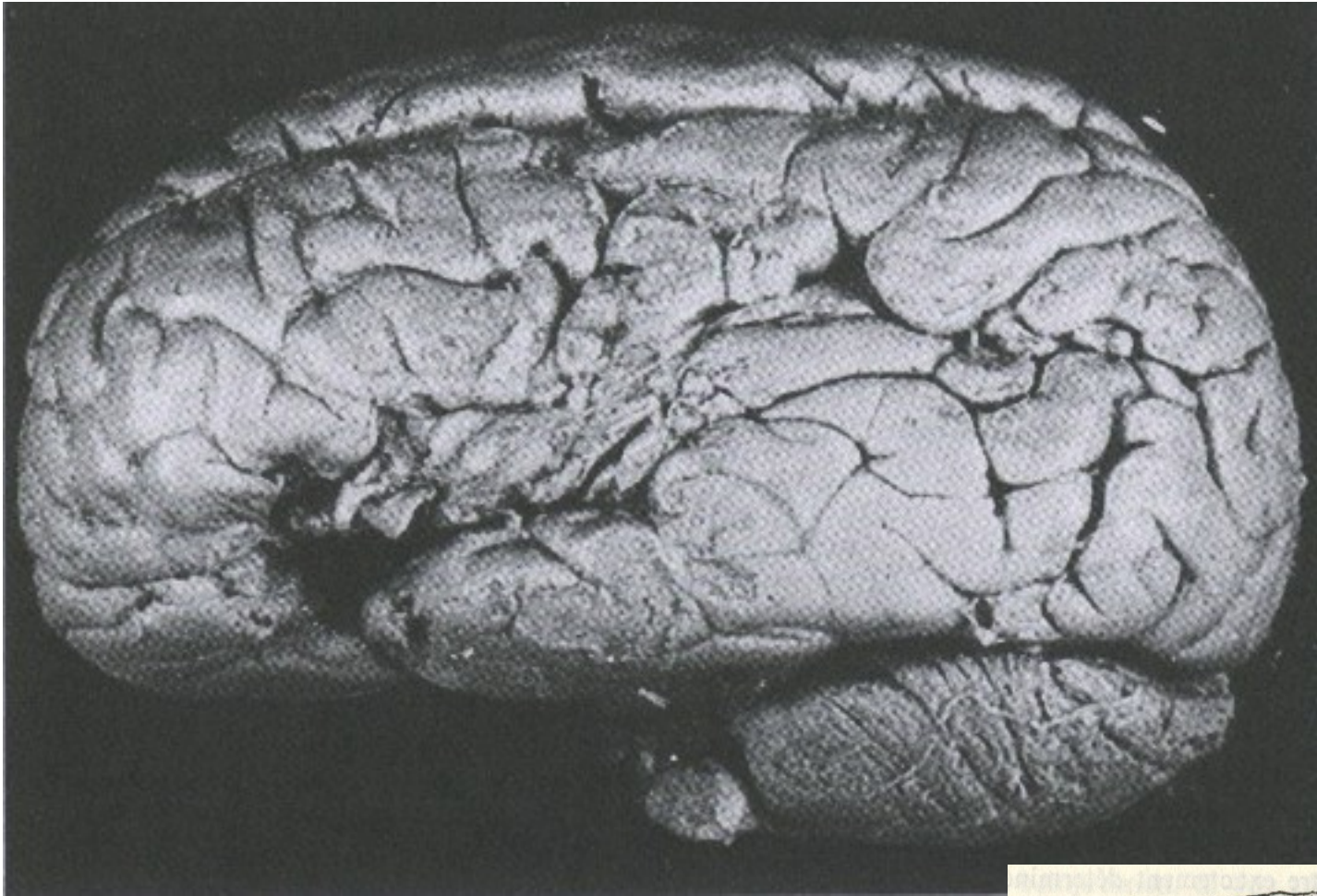
Anatomie et physiologie du système nerveux en général et du cerveau en particulier avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur tête

Paris, 1920

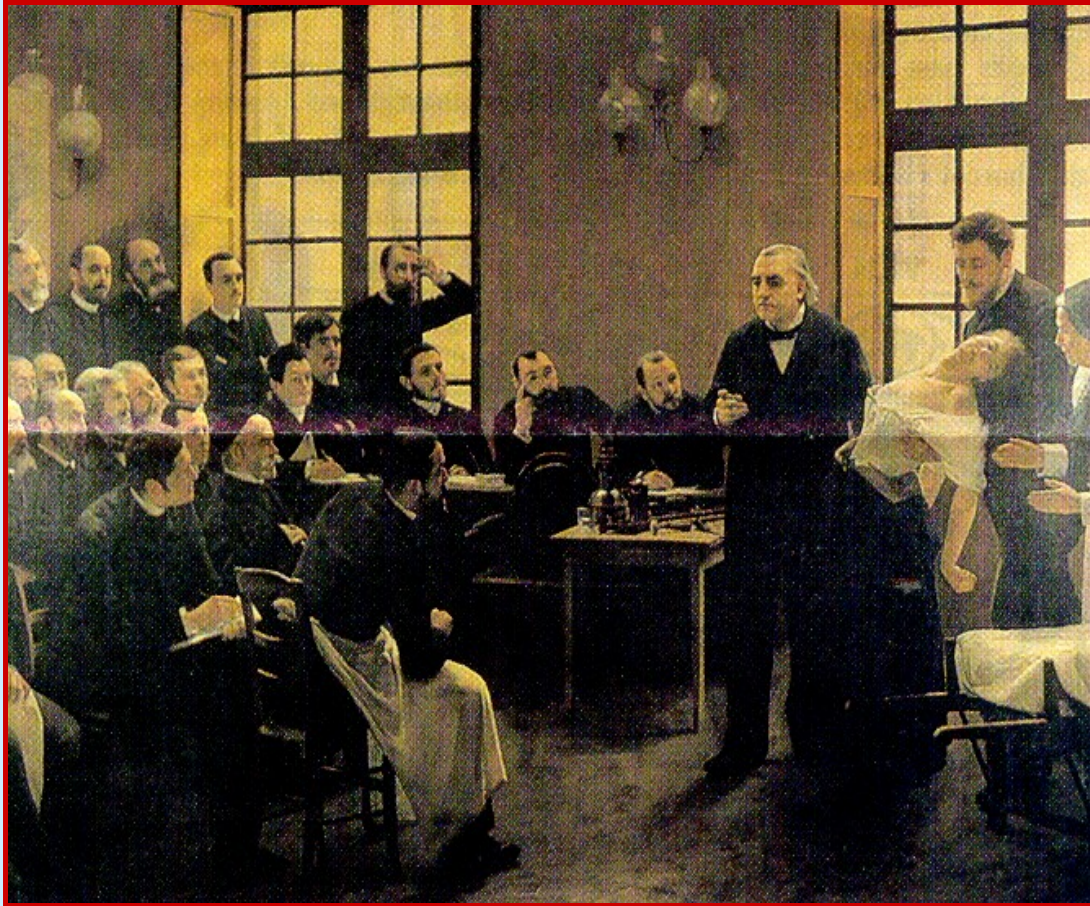




Pierre-Paul Broca



Discussions à la Salpêtrière sur la doctrine localisations cérébrales



Jean Martin Charcot (1825 - 1893)

Le point de vue pragmatique de la
neurologie !

"Il existe certainement dans l'encéphale, des régions dont la lésion entraîne fatalement l'apparition de même symptômes."

"Je vois des lésions constantes et des phénomènes constants; je m'en tiens là!" (1876)

La fièvre localisationniste

Meynert ; Brodmann ; Vogt :

cartes cytoarchitectoniques

Wernicke ; Charcot :

diagrammes associationnistes

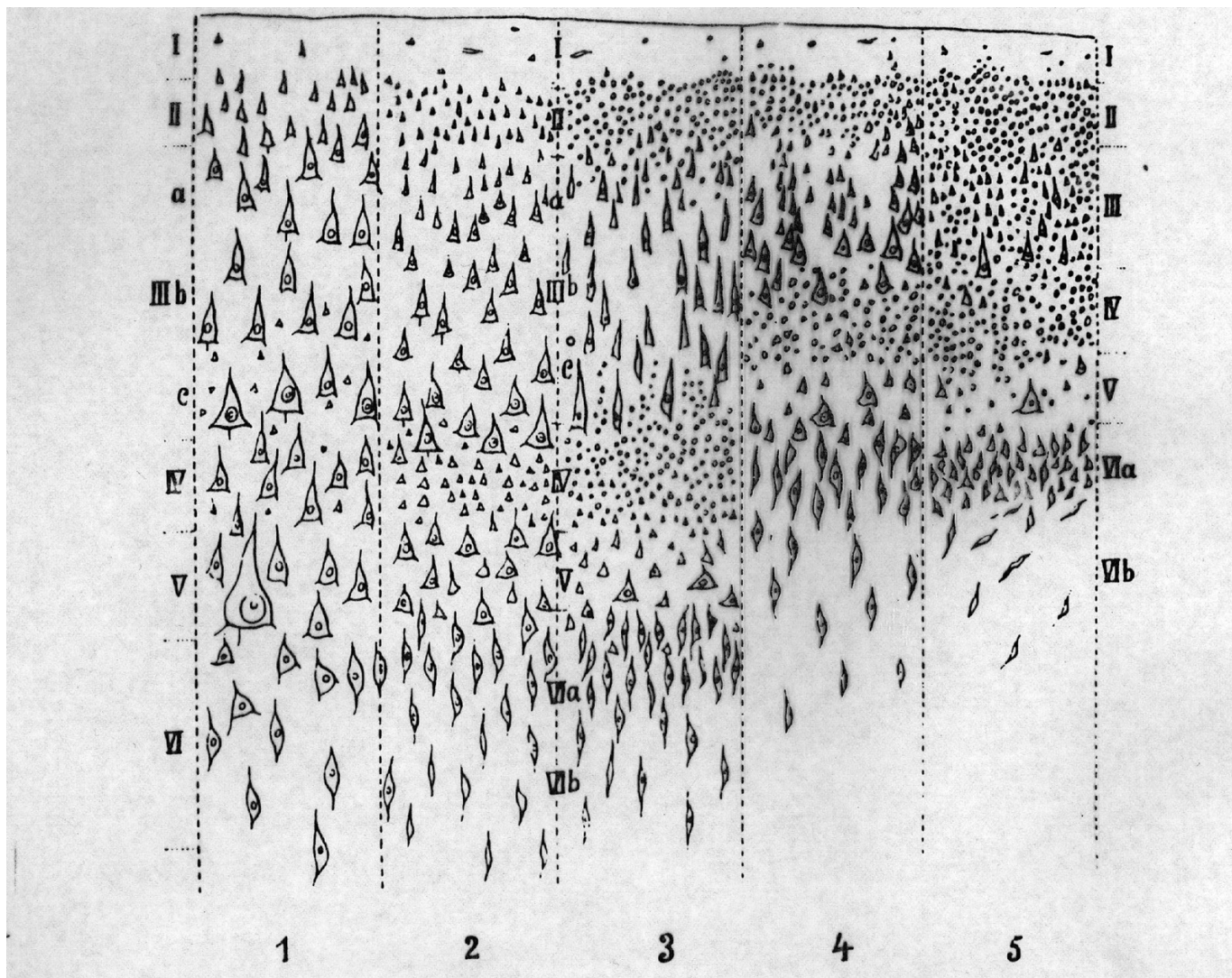
La réaction molaire

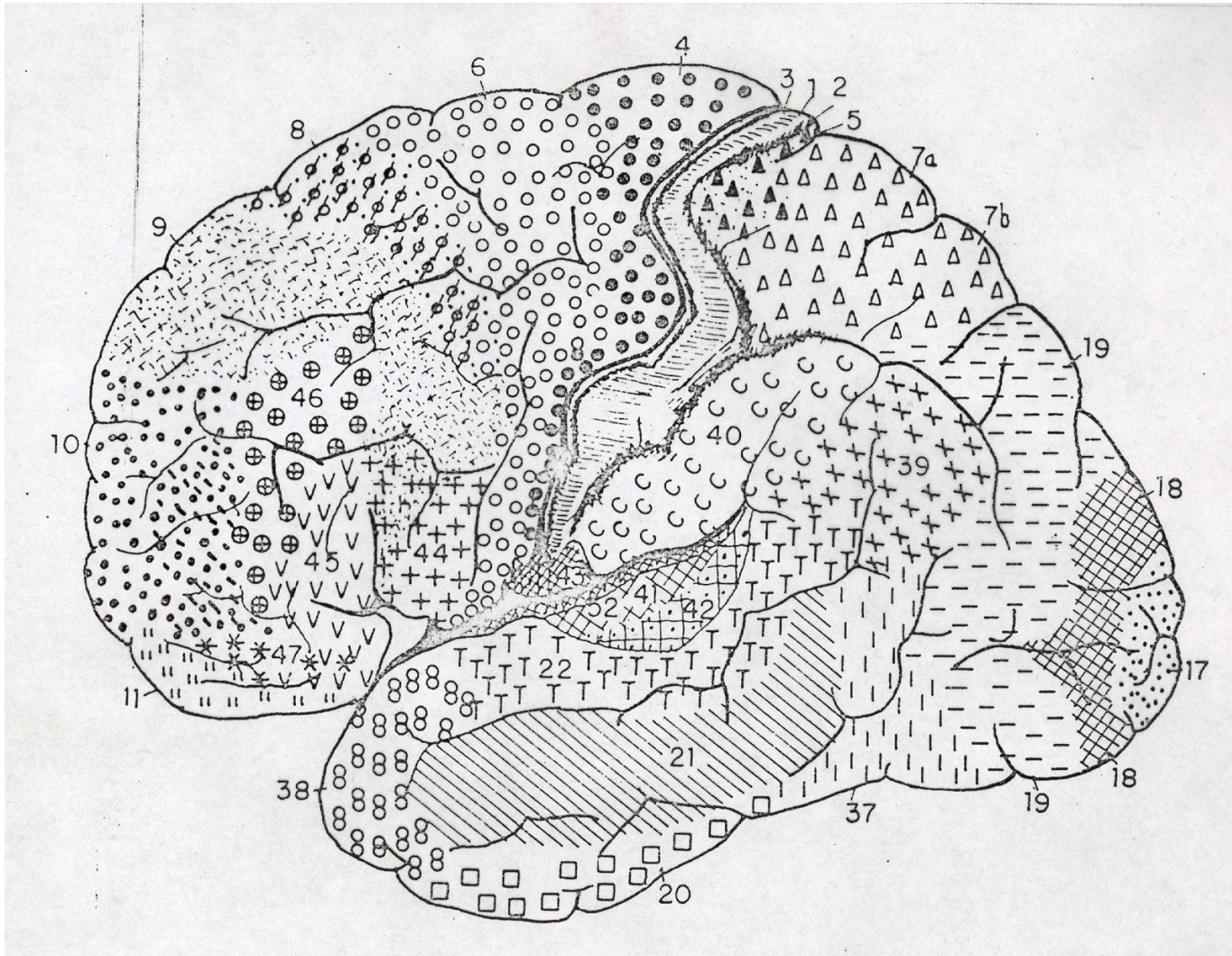
Gestaltpsychologie appliquée à la pathologie cérébrale :
von Monakov, Gelb et Goldstein

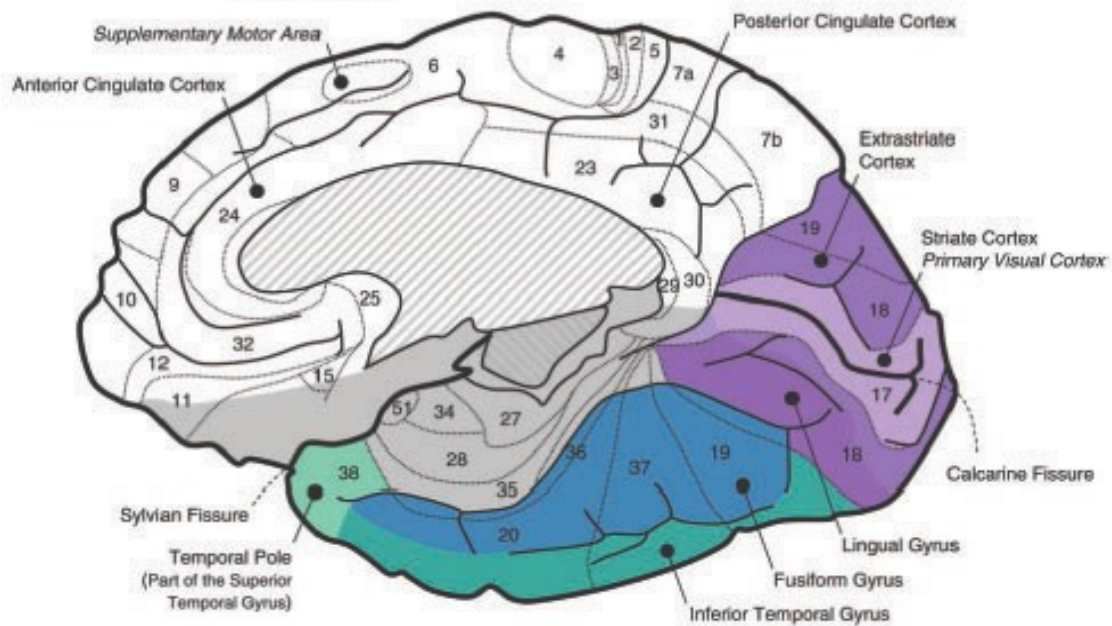
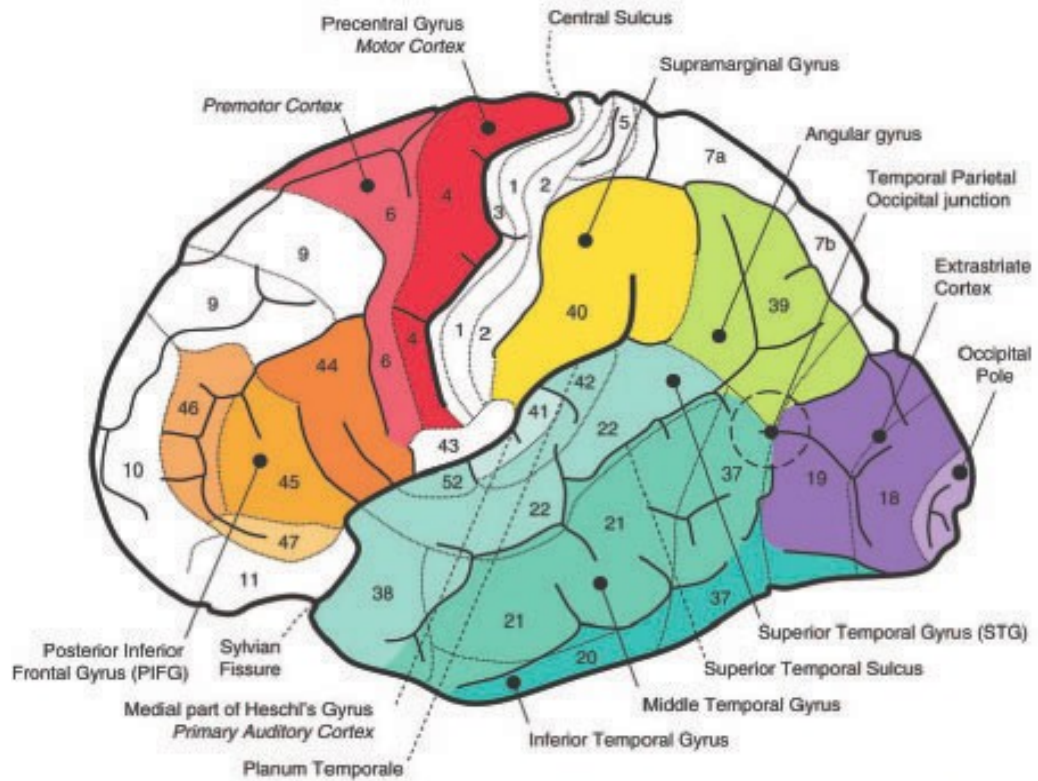
Aphasie : Hughlings Jackson et Sir Henry Head publication
de *Aphasia and Kindred disorders of speech* (1926) qui se
refuse localiser le langage

Pierre Marie : “ la troisième circonvolution frontale gauche
ne joue aucun rôle spécial dans la fonction du langage “ (1906)

Lashley *Brain mechanisms and intelligence* (1929)









Camillo Golgi

1843-1926

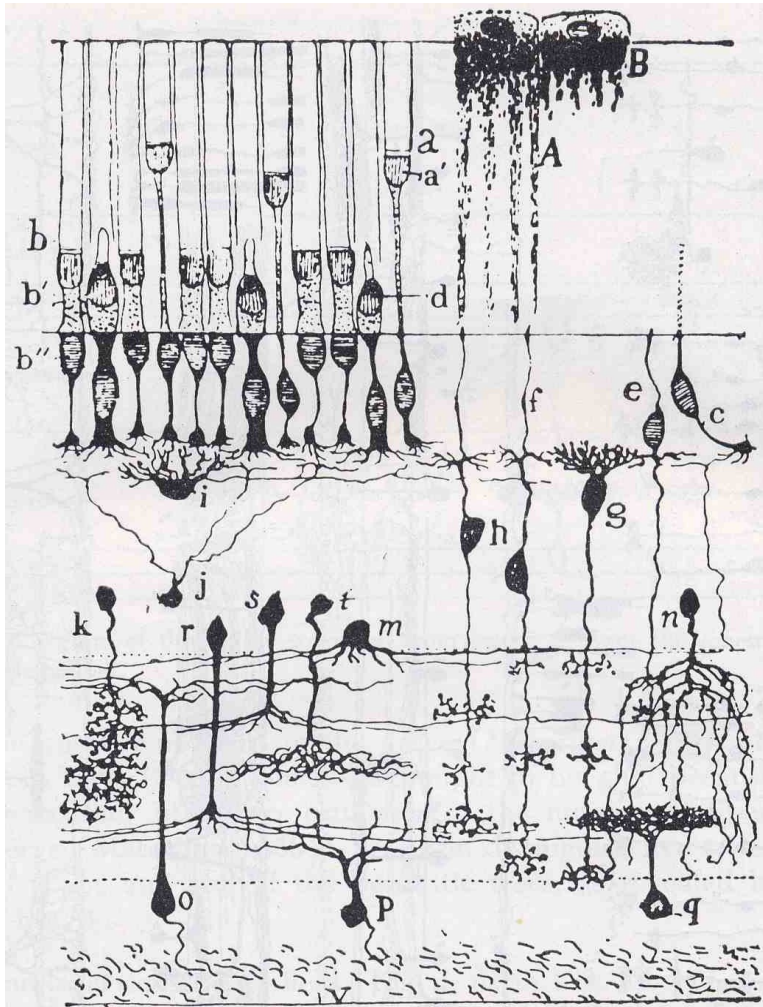


Santiago Ramón y Cajal

1852-1934

« Neuronismo o reticulismo ? » 1933

Prix Nobel de Médecine 1906



**Ramon y Cajal, *Histologie du
Système Nerveux, Paris, Maloine.
1909-1911***

Rétine de grenouille

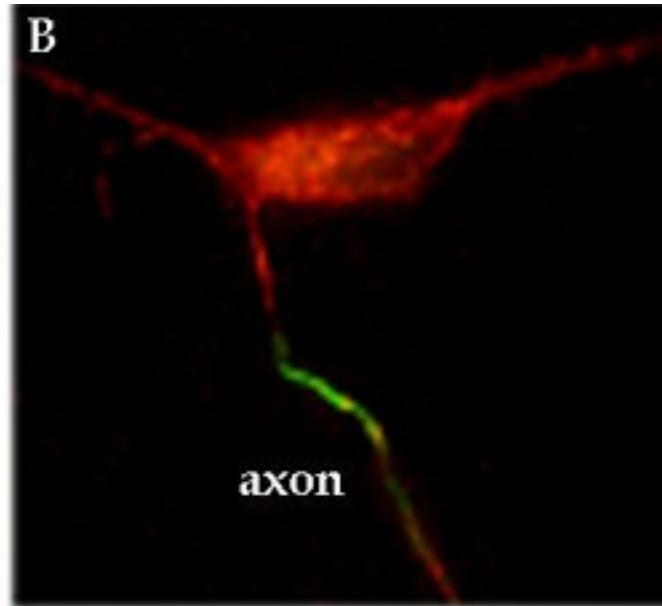
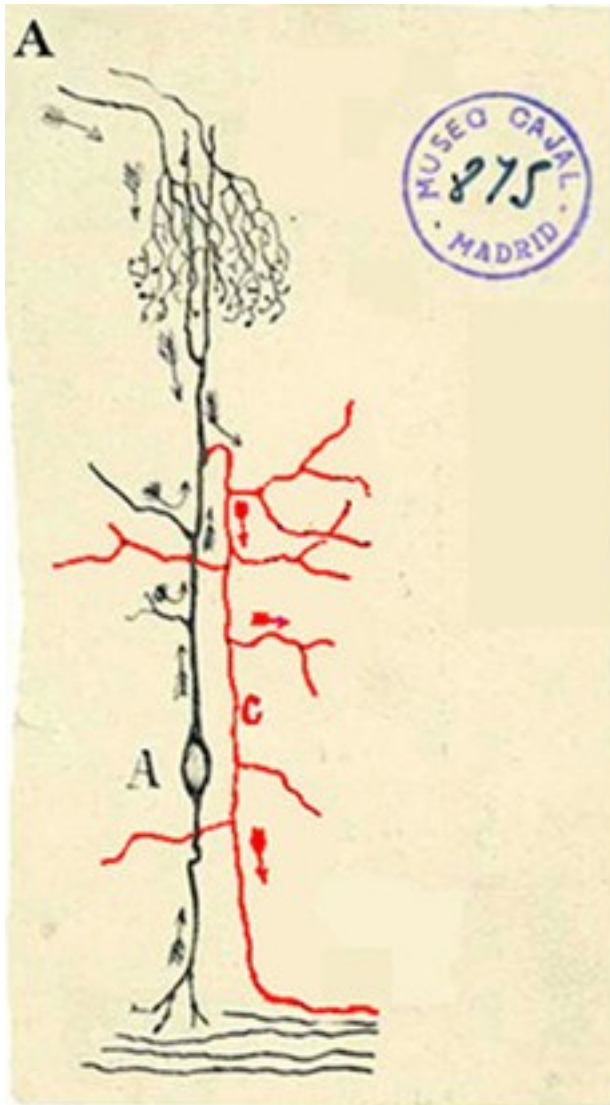
LA THEORIE CELLULAIRE NEURON DOCTRINE

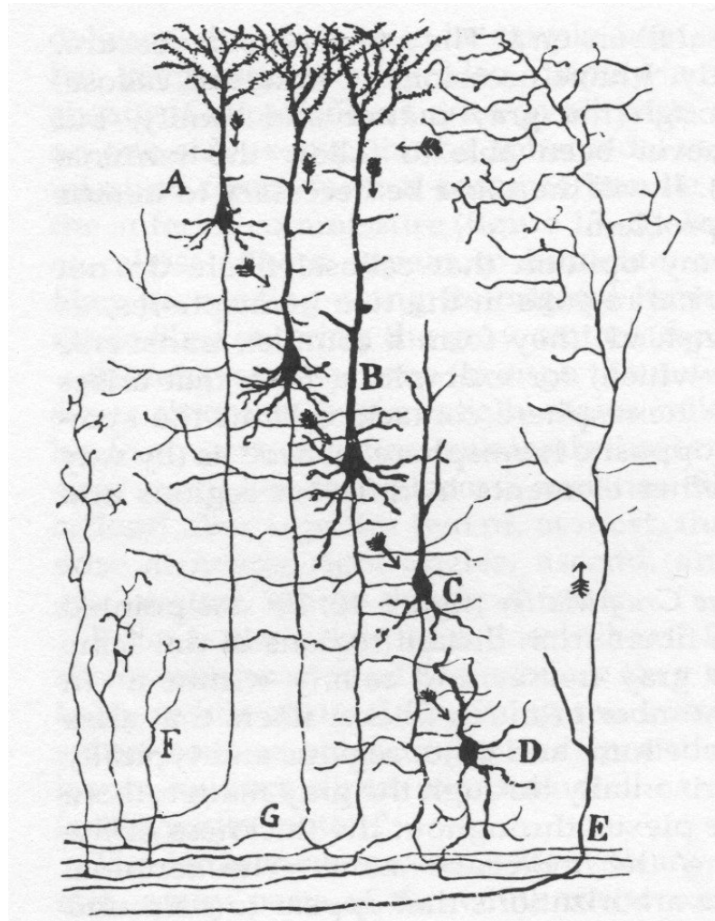
- 1) axones & dendrites appartiennent-ils à une cellule singulière ? pour la plupart des anatomistes du XIX^eme siècle (Gerlach, Deiters, Golgi) les cellules nerveuses échappent à la théorie cellulaire de Schleiden et Schwann, selon laquelle la cellule est l'unité fonctionnelle de tous les tissus de eukaryotes
- 2) on ne peut voir la membrane plasmique, en conséquence le cytoplasme de deux cellules adjacentes est continu au points de contact et forme un syncytium → théorie *reticulariste* développée notamment par Golgi

La solution, la théorie *neuronique*, est apportée intuitivement par Ramon y Cajal en 1889, mais n'est véritablement établie que dans les années 1950s avec la microscopie électronique Palay et Palade.

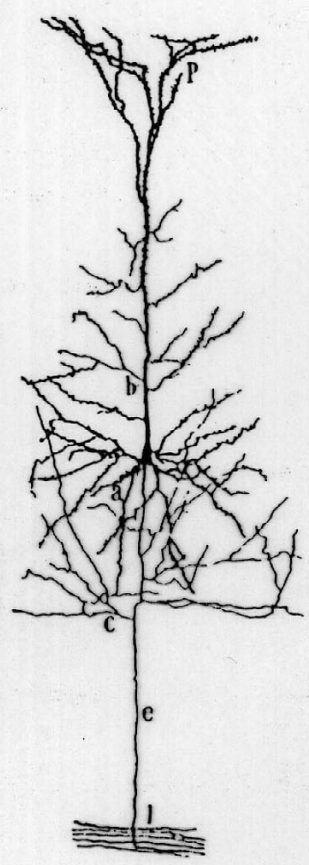
Ramon y Cajal, par la coloration dite de Golgi, *reaction noire* (les pièces de tissu nerveux sont successivement traitées par le bichromate de potassium diammoniaque et par le nitrate d'argent) étudie le développement chez le nouveau-né où la densité des neurones est faible et les prolongements cytoplasmiques modestes

Une intuition profonde de Ramon y Cajal → principe de ***polarisation dynamique***

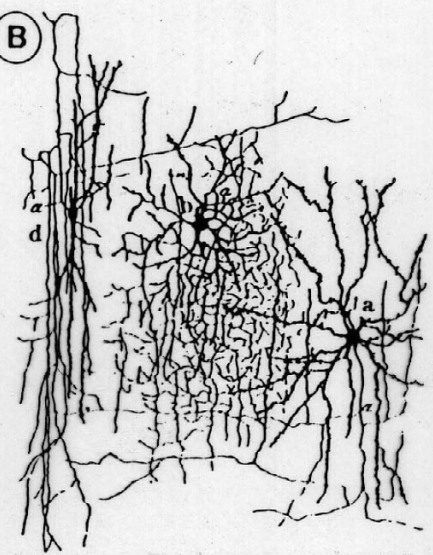




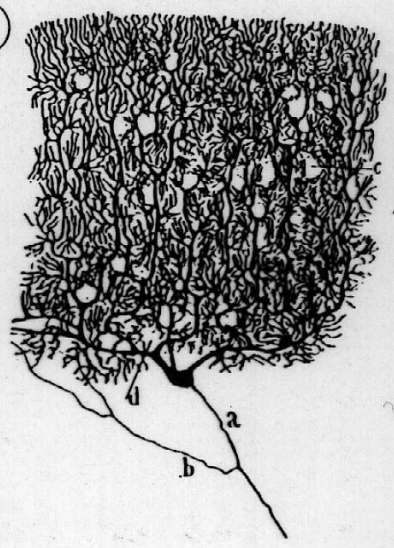
(A)



(B)

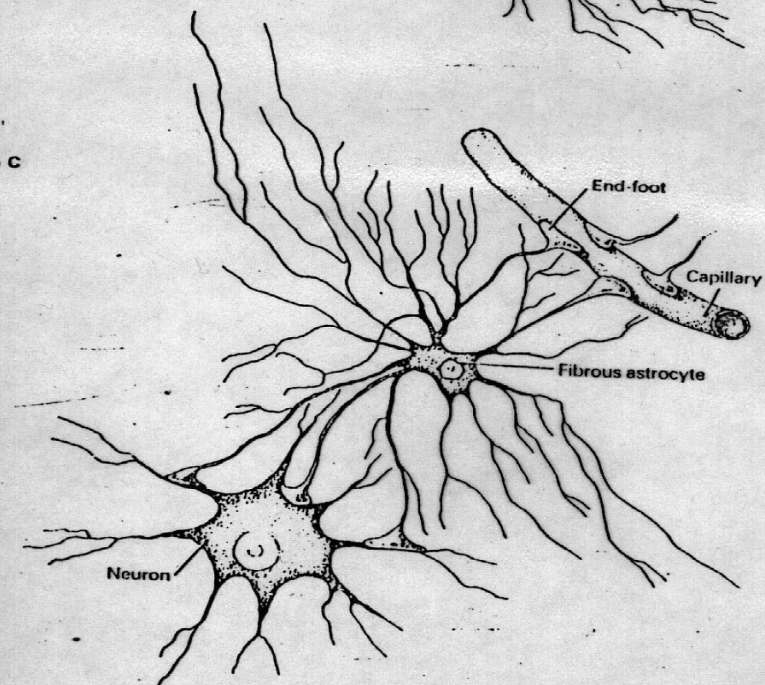
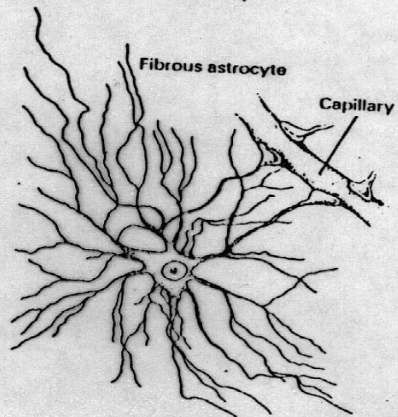
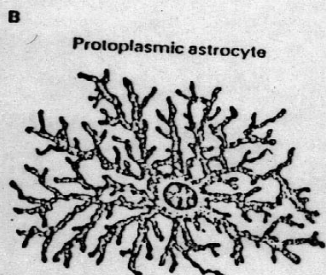
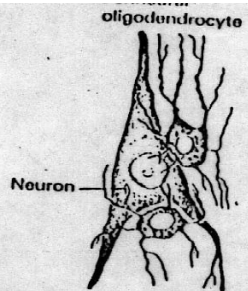


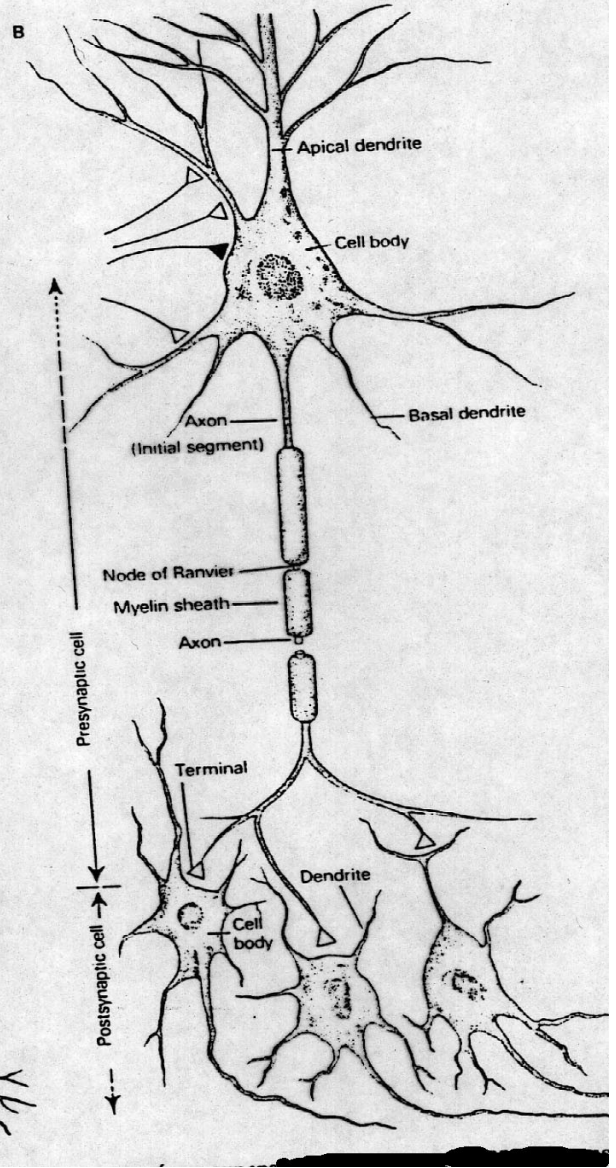
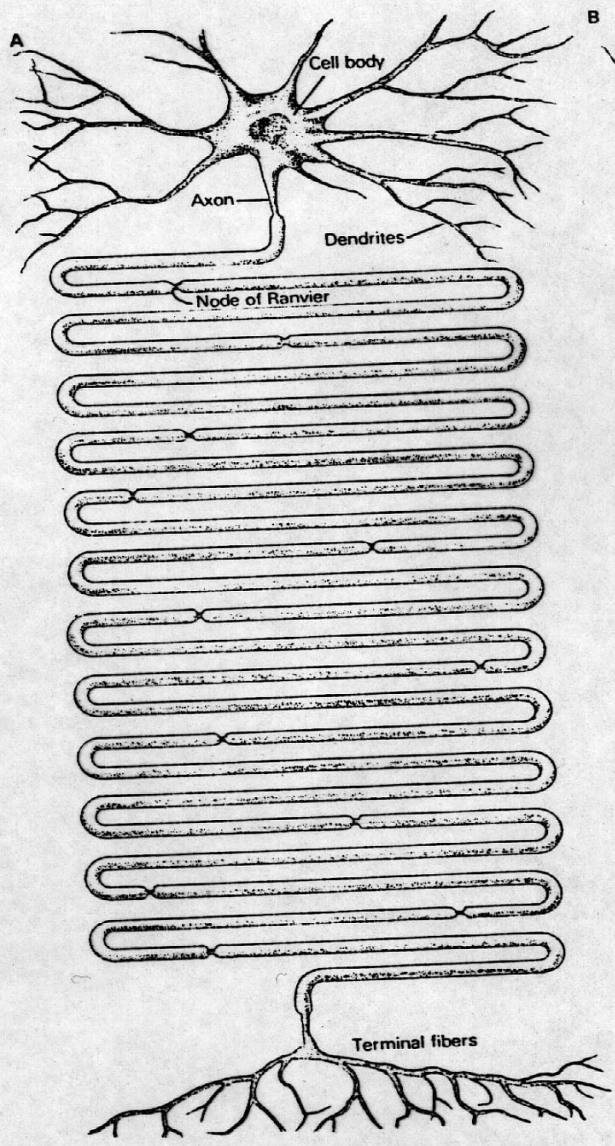
(C)

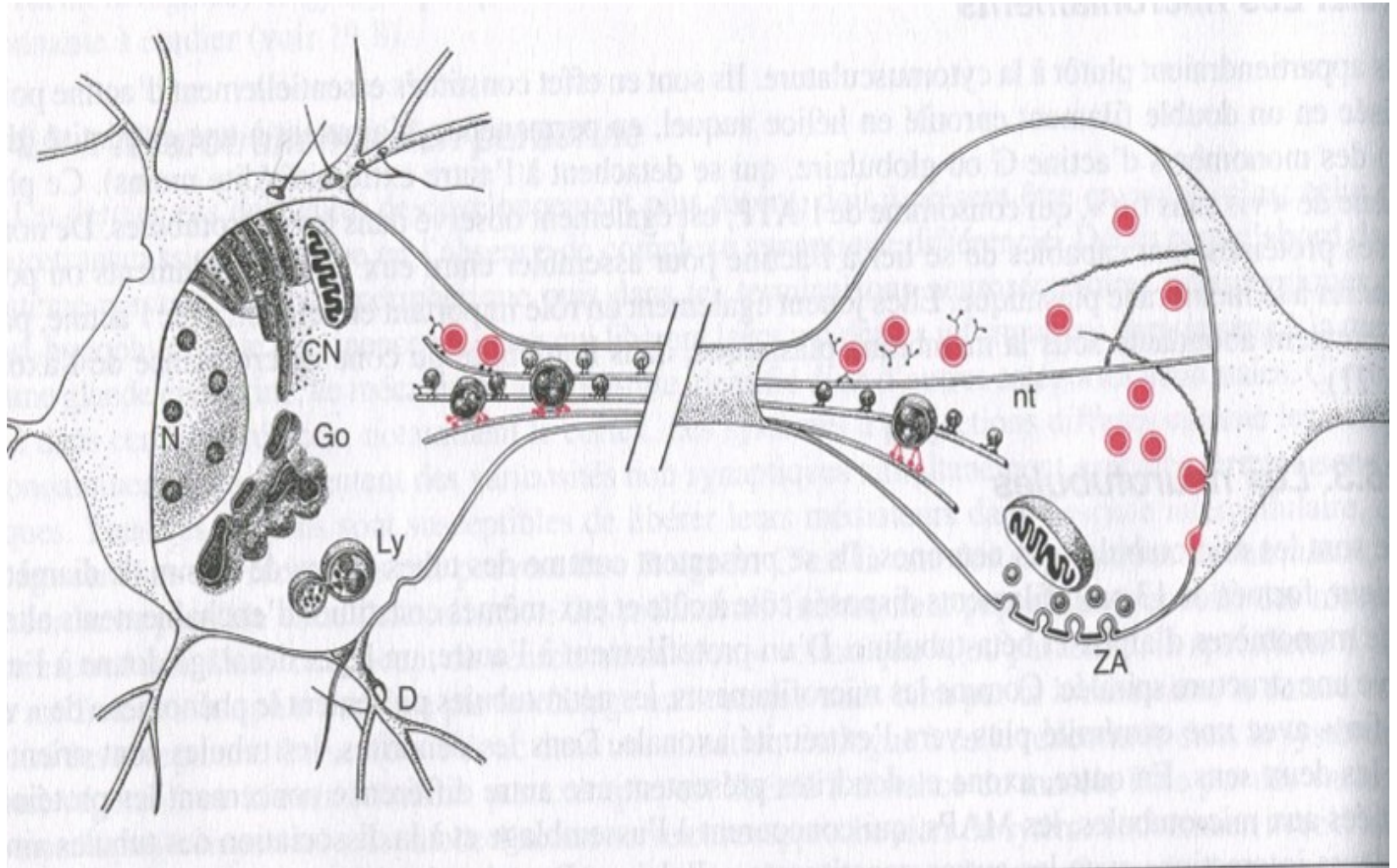


Revenons au neurone

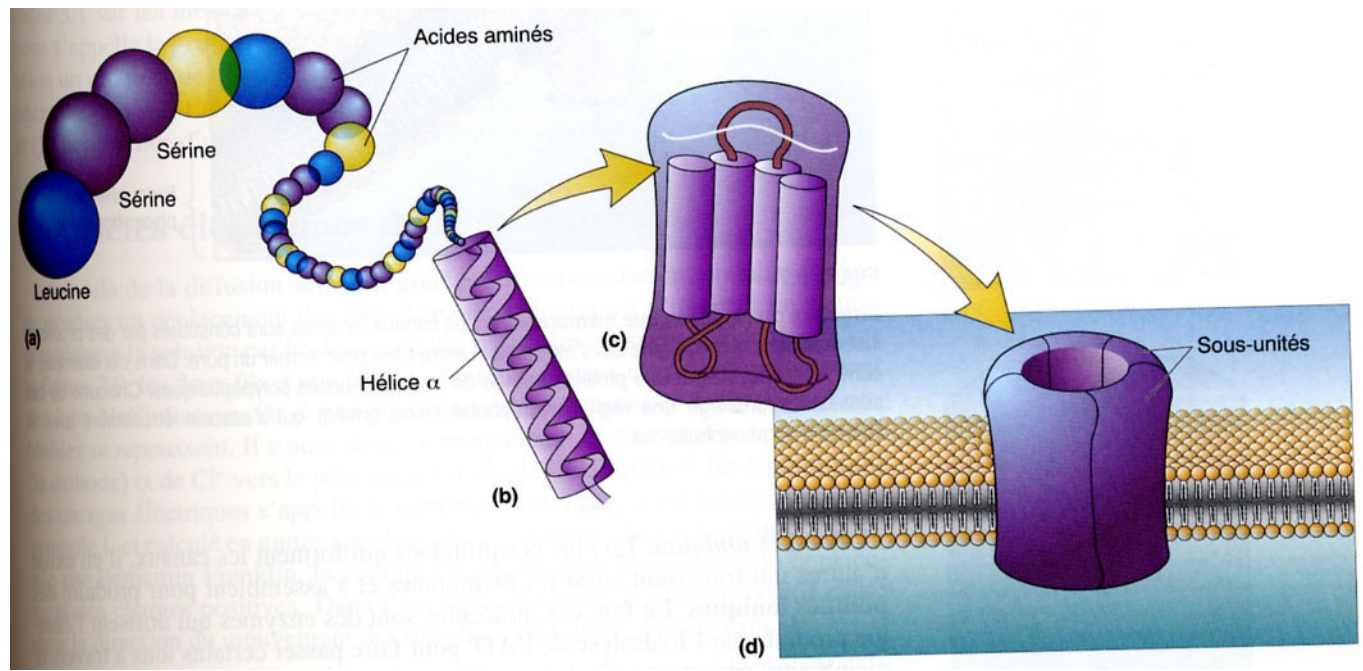
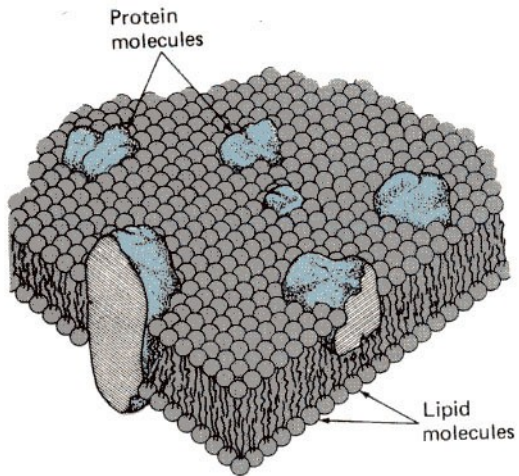
et au fonctionnement du tissu nerveux

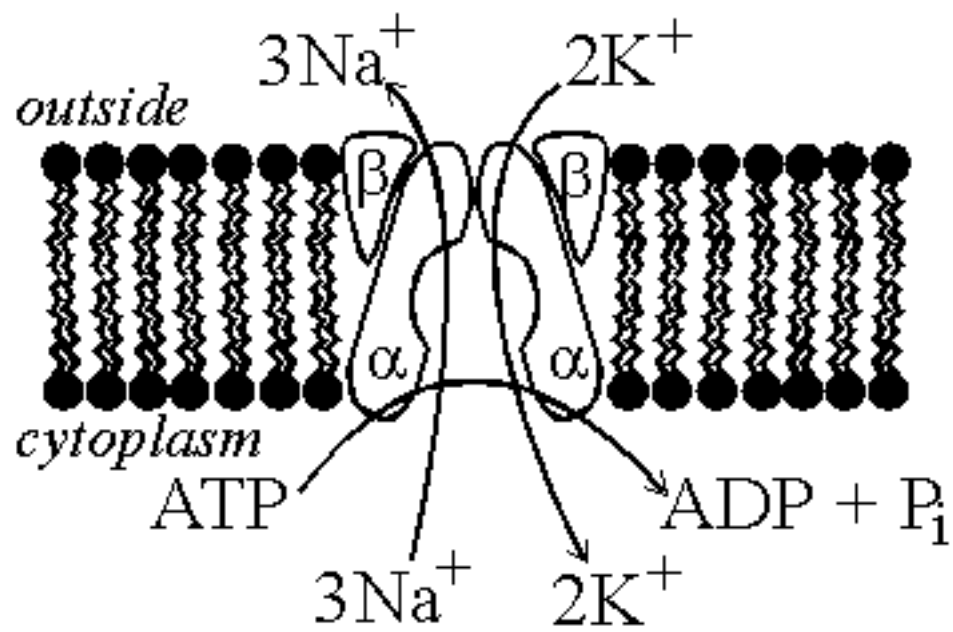


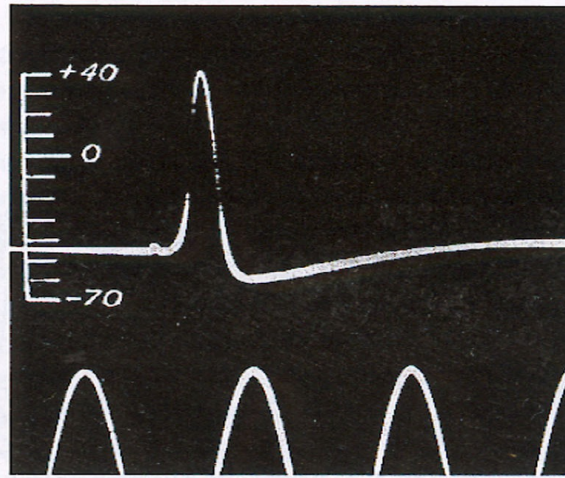
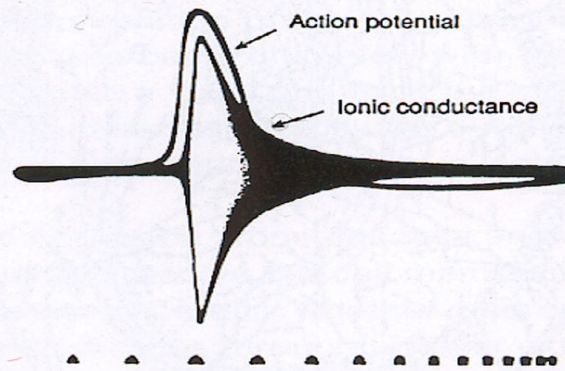
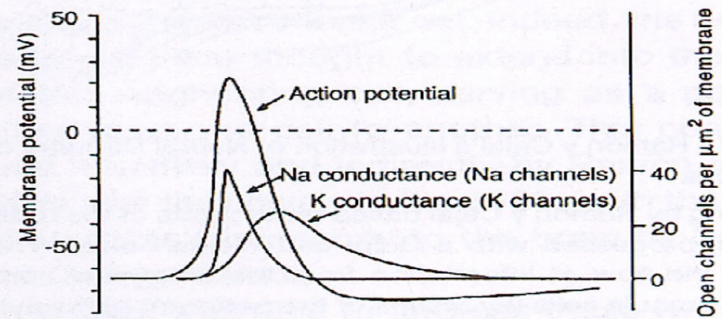


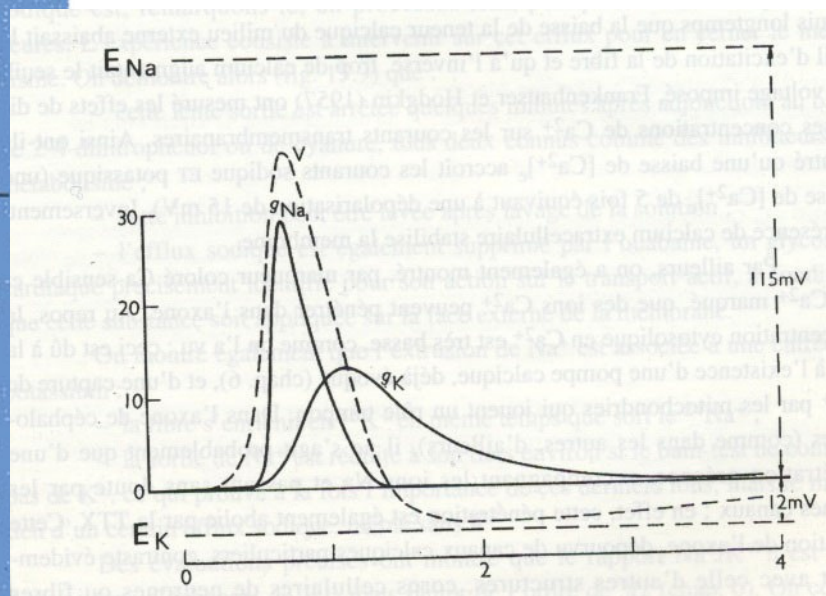
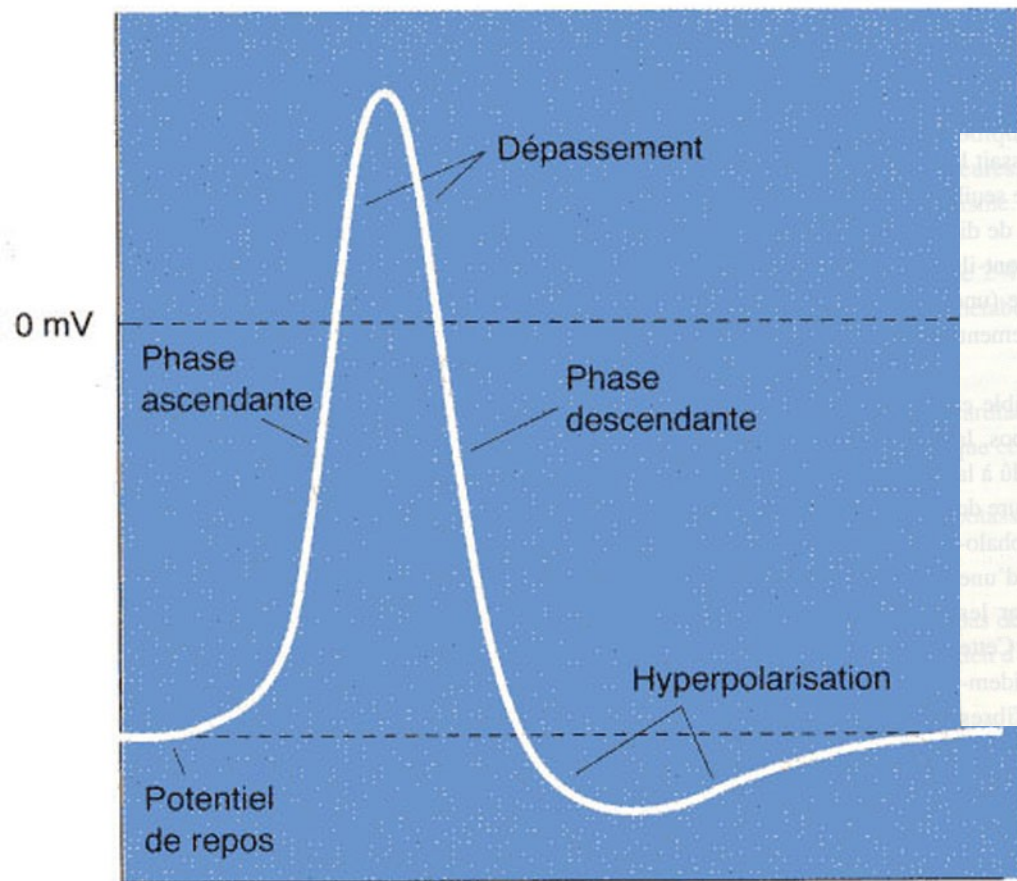


Canaux et Transporteurs





A**B****C**



L HYPOTHESE IONIQUE

Hodgkin, Huxley et Katz (1952)

Axone géant du Calmar, découverte majeure

Exprime le potentiel de repos en termes de canaux *voltage-activated* (nongated ou canaux de fuite) essentiellement pour le K^+ et la génération et la propagation des potentiels d'action en termes de deux canaux discrets, autonomes, *voltage-dependent*, un sélectif pour le Na^+ , l'autre pour le K^+ .

Grande généralité de l'hypothèse et fort pouvoir prédictif, elle fournit un cadre commun toutes les membranes excitables

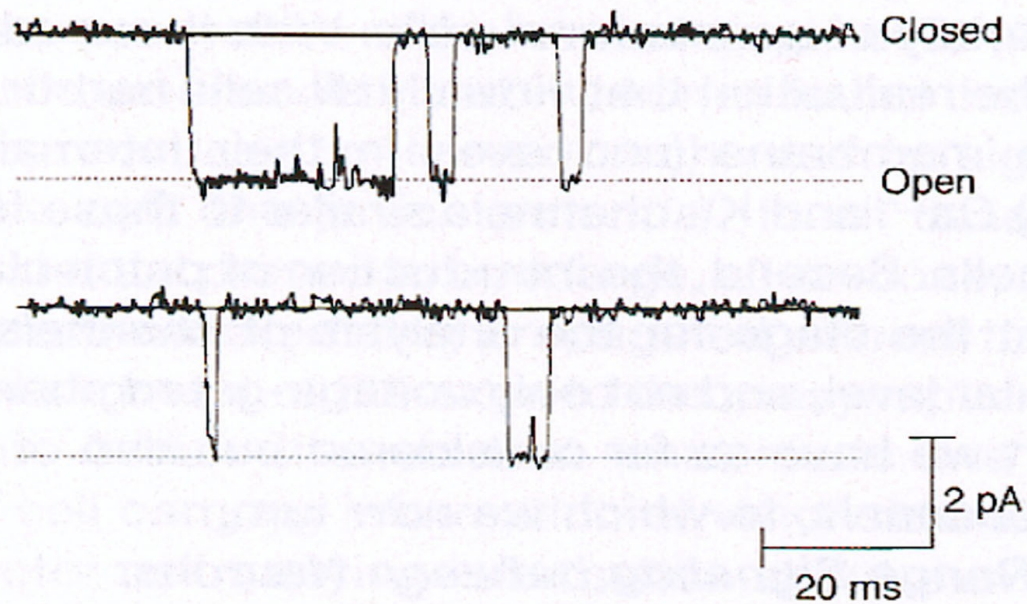
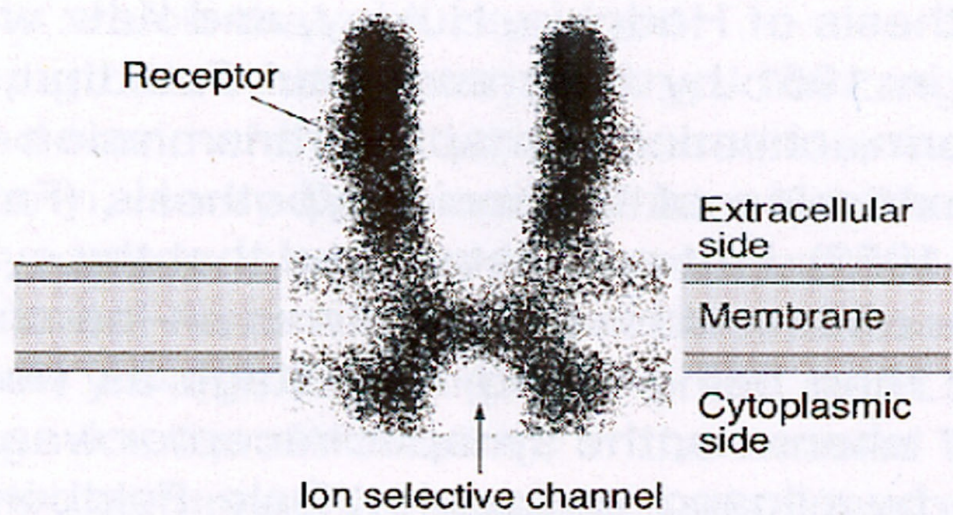
Alors que le PAP est spécifique aux axones et aux cellules musculaires, la perméabilité ionique de la membrane cellulaire est générale.

Jusqu'à dans les années 1970 la mesure du flux de courant était effectuée par la technique du *voltage-clamp*.

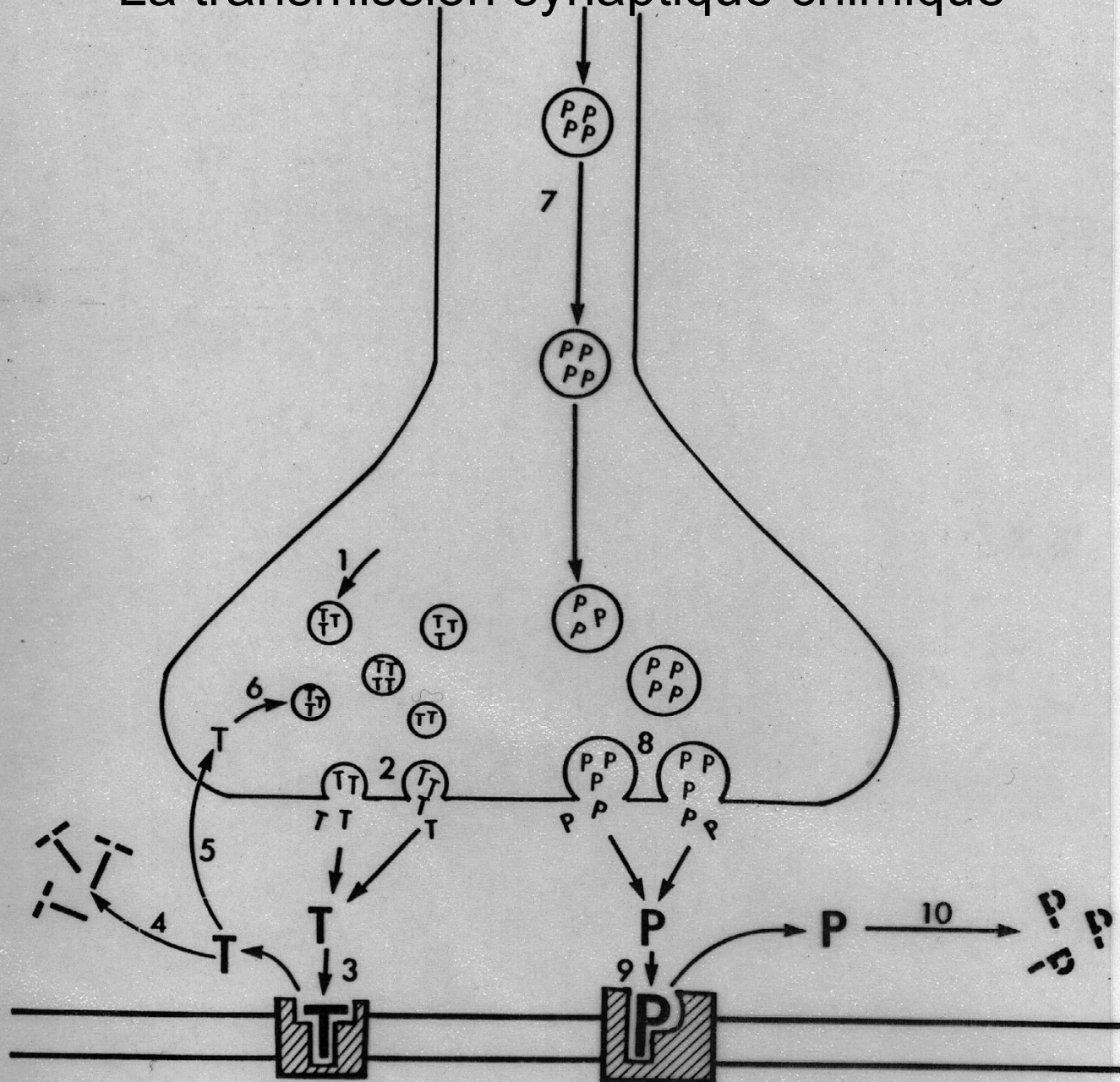
Mise au point des techniques de *patch-clamp* par Erwin NEHER et Bert SAKMANN (1976) permettent de caractériser les courants élémentaires qui passent quand un seul canal ionique subit un changement de conformation de fermé à ouvert

Cette technique permet de mesurer les courants à travers les membranes de petites cellules (de 2 à 5 microns) et de nombreuses cellules cibles aussi bien que des cellules non nerveuses : toutes les cellules ont des canaux K^+ et Ca^{2+} analogues à ceux décrits dans les cellules nerveuses.

Le patch-clamp a permis l'analyse des canaux au niveau moléculaire, pas seulement les canaux *voltage-dependent*, mais également les canaux *ligand-dependent*.

A**B**

La transmission synaptique chimique



Les transmetteurs

- *acides aminés* : GLU; GABA; GLY
- *monoamines*
 - catécholamines : DA; NA
 - une indolamine : 5-HT
 - un dérivé de l'histidine : histamine
- *acétylcholine* (dérivée de la choline)
- *neuropeptides* -opioïdes
 - facteurs de libération hypophysaires
 - peptides hypophysaires
 - hormones neurohypophysaires
 - hormones circulantes
 - hormones du tractus gastro-intestinal
- *purines* : adénosine; ATP

récepteurs-canaux

récepteurs ionotropiques

récepteur nicotinique

récepteur 5-HT₃

récepteur GABA_A

récepteurs de la glycine

récepteurs purinergiques P2X

récepteurs canaux du glutamate : AMPA, kaïnate, NMDA

récepteurs couplés aux G-protéines

récepteurs métabotropiques

famille la plus nombreuse des récepteurs connus

modulation du canal par le neurotransmetteur

selon trois modes principaux :

- *formation d'une « second messenger » et phosphorylation du canal*
- *liaison directe d'un second messenger nucléotidique AMPc ou GMP_c*
- *liaison directe d'une sous-unité de la G-protéine*

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

1

Bernhard KATZ Paul FATT 1951

La transmission synaptique chimique est une extension de l'hypothèse ionique

FATT, KATZ et TAKEUCHI & TAKEUCHI montrent que l'ACh, à la jonction N-M, est lié à un récepteur-canal dont l'ouverture permet le passage *la fois* du K^+ et du Na^+

Aux synapses inhibitrices, le transmetteur, par exemple le GABA (acide γ-αminovalérique) ou la glycine, ouvre des canaux perméables au Cl^- et au K^+

En 1930 et 1950, on se demandait : le récepteur ou le canal ionique ?

Au début des années 60, θοη ΕΧΧΛΕΣ :

Enregistrements simultanés de la réponse des motoneurones : la transmission synaptique est excitatrice et inhibitrice, au même endroit, à la fois, est chimique.

En 1960 et 1970, les auteurs décrivent des propriétés de la transmission synaptique chimique : ACh, GABA, glycine, etc. sont des neurotransmetteurs

θεον-Πιερρε ΧΗΑΝΓΕΥΕ et Αρτηρ ΚΑΡΛΙΝ : le récepteur est un canal ionique.

La technique du patch-clamp a permis, pour la première fois, de caractériser le canal ionique qui s'ouvre en permanence dans la membrane plasmique de la jonction N-M. Le canal ionique s'ouvre en permanence, et donne naissance à un courant continu de 20.000 ions par seconde par canal. Le courant est dû à l'ouverture de canaux ioniques, et le courant est dû à l'ouverture de canaux ioniques. Le courant est dû à l'ouverture de canaux ioniques. Le courant est dû à l'ouverture de canaux ioniques.

Χεπενδοντ

Εδωιν ΦΥΡΣΗΓΙΑΝ et Δαβιδ ΠΟΤΤΕΡ, εν 1957, οι νιώσαν δεσφβρεσ γαντες & λ χρωσσε : λατρωμι ισσιον εστ λεχτρθνε.

Μιχαελ ΒΕΝΝΕΤΤ (1972) et δε νομβρευξ ωπρασωευρσ Ροδολφ ΜΙΝΑΣ : λα τρωμι ισσιον λεχθνε εστ λργεμ εντ διστριβνε δανσλε ΣΝ δεσς ερτ βρ σετ δεσ Ιντερ βρ σ.

Αυφωρδ ηνι : δευξ ημπεδε τρωμι σσιον αμπαθνε, λεχθνε ετλημι θνε.

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

2

Clonage des canaux

Dans les années 1980s : Shosaky NUMA, Lily Yeh JAN, Yuh Nung JAN, William CATTERALL, Steven HEINEMAN, Peter SEEBURG, Heinrich BETZ, et d'autres clonent et expriment les canaux voltage-dépendants Na^+ , Ca^{2+} , et K^+ ainsi que les canaux récepteurs ligand-dépendants de l'ACh, du GABA, de la glycine, et du glutamate

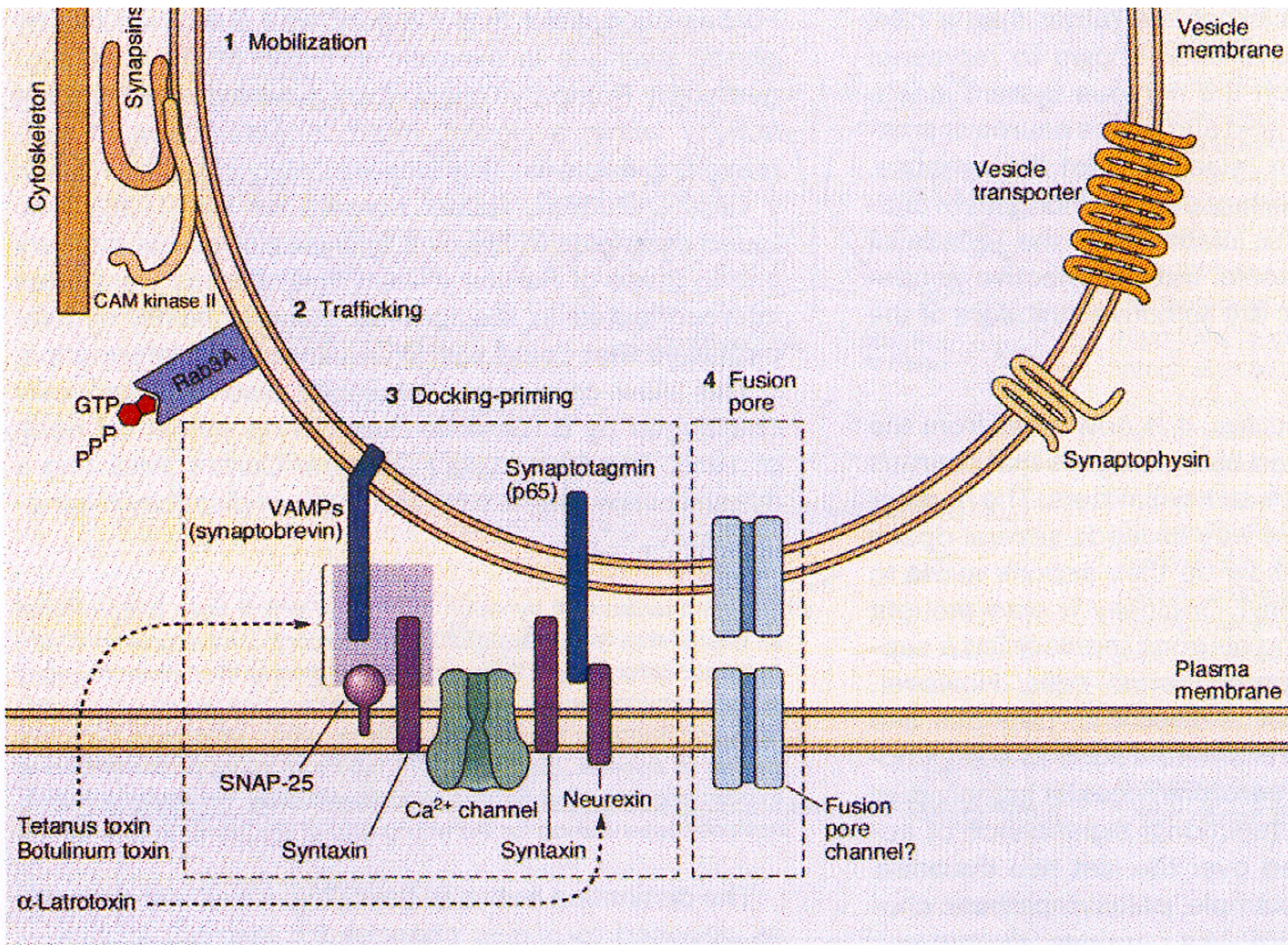
Le clonage moléculaire révèle que tous les canaux ligand-dépendants ont une structure globalement commune, structure qui partage de nombreux traits communs avec celle des canaux voltage-dépendants

Les canaux ligand-dépendants se subdivisent en deux super familles :

- 1) les récepteurs du glutamate de la classe des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartate) et de la classe des récepteurs non-NMDA
- 2) les récepteurs pour les autres transmetteurs petites molécules : R nicotinique de l'ACh, 5-HT, GABA, glycine, et ATP

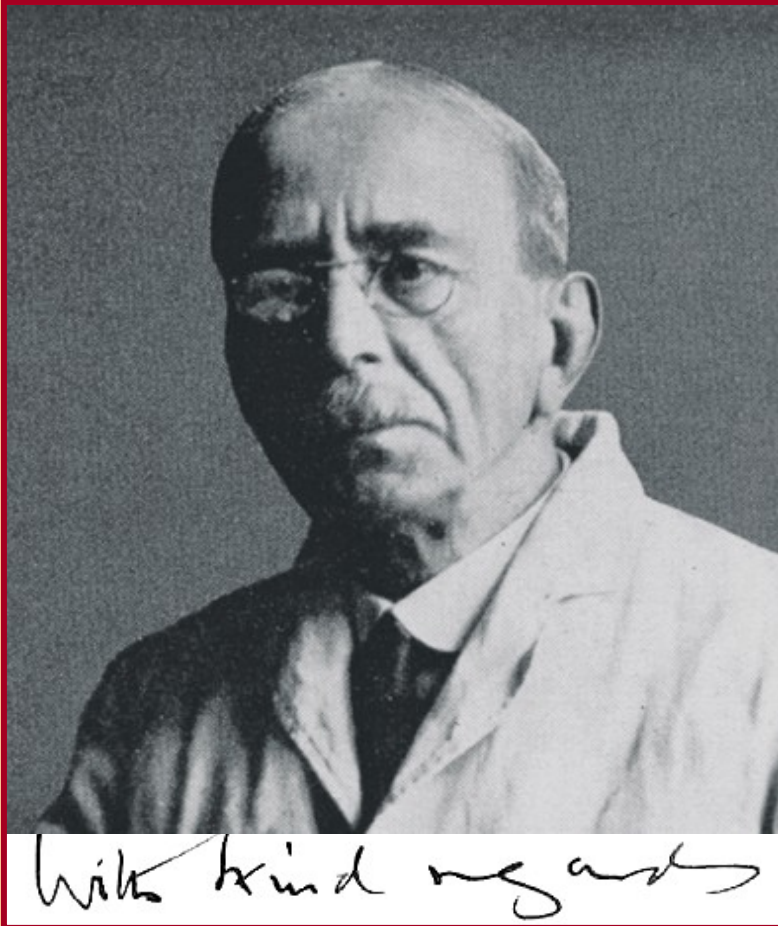
Le plus étudié le récepteur nicotinique de l'ACh

Egalement le canal voltage-dépendant Na^+



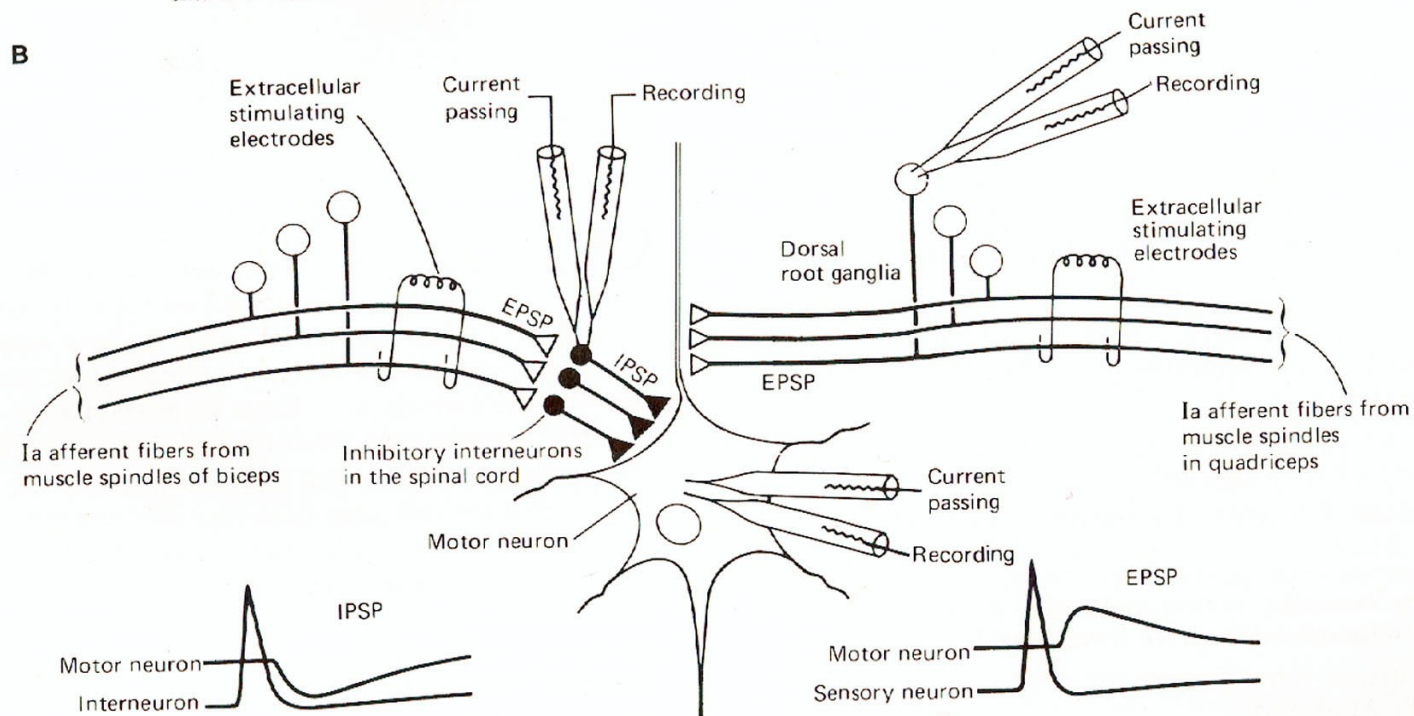
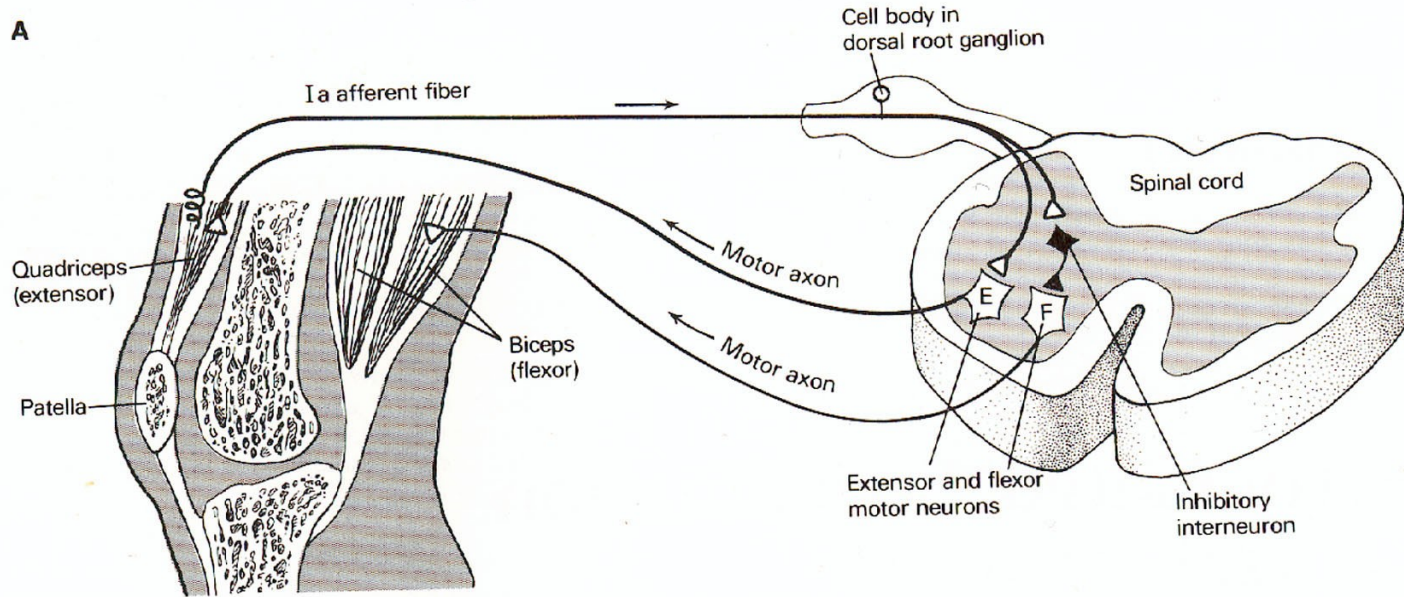
La neurophysiologie « classique »

Sir Charles Scott Sherrington
1857 - 1952

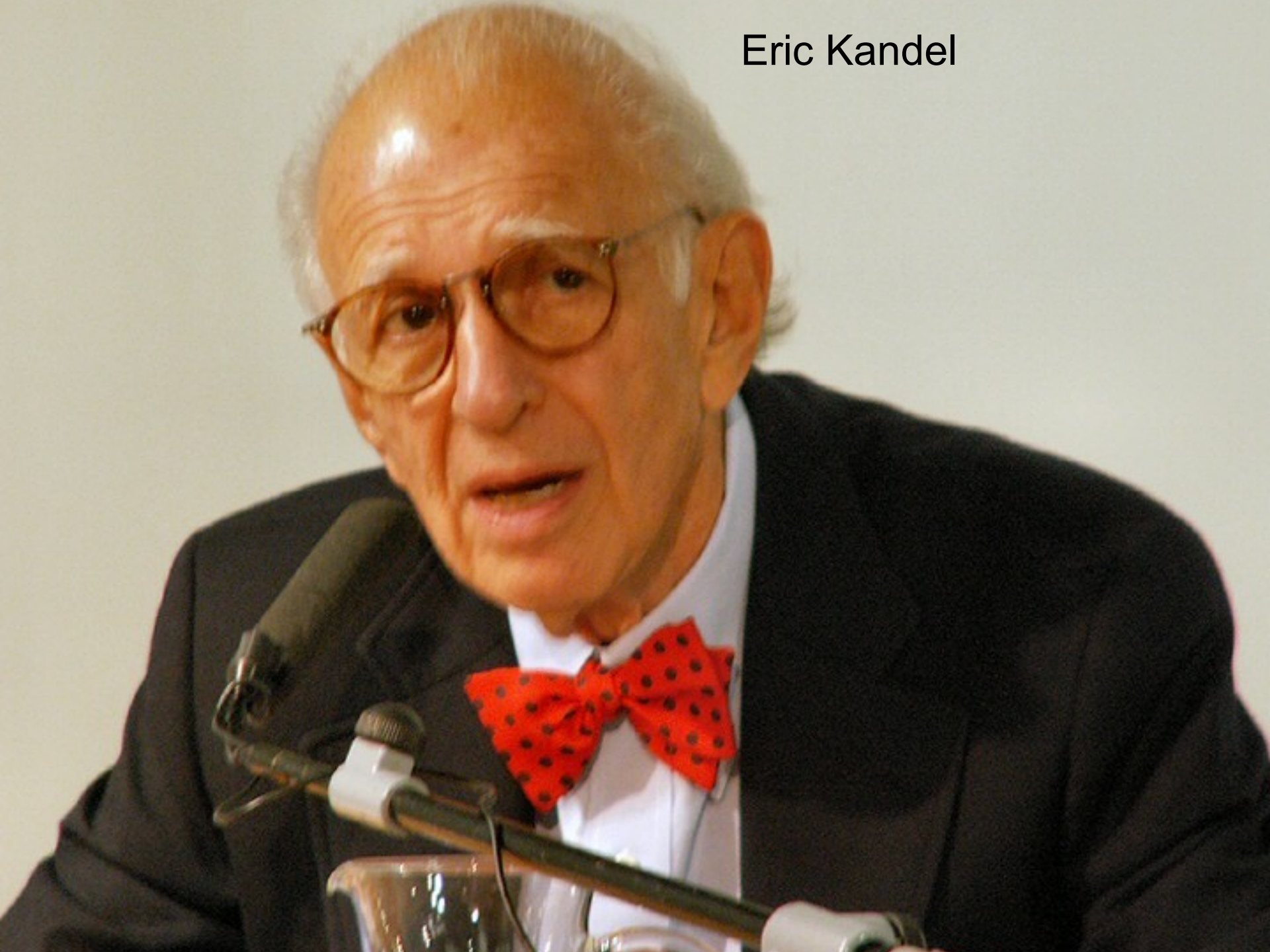


"The Stretch reflex of the antigravity muscles is a fundamental element in the reflex posture of standing".

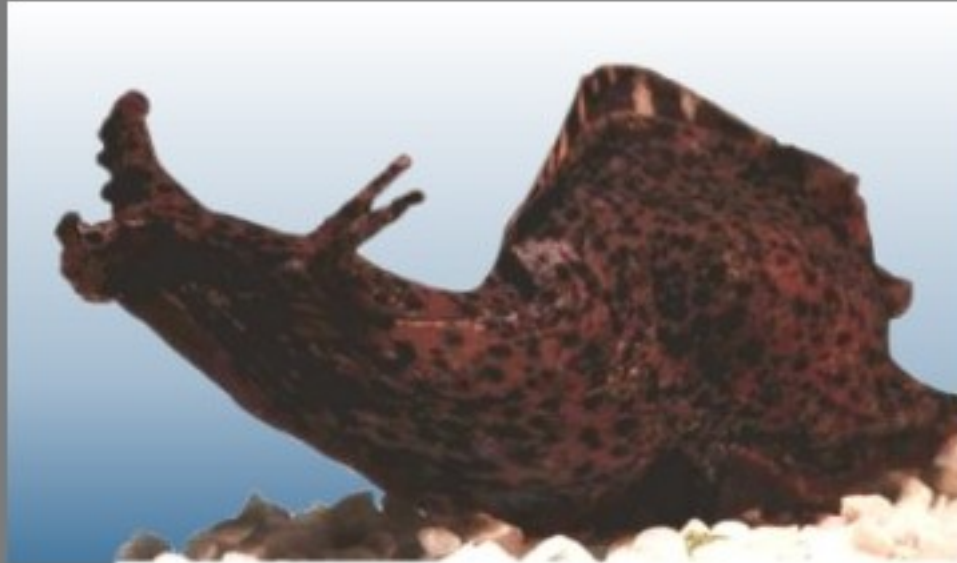
The Integrative Action of the Nervous System, 1906



Eric Kandel



Aplysia californica



"This sea-slug [Aplysia] is about five inches long; and is of a dirty-yellowish colour, veined with purple.... It feeds on the delicate seaweeds.... This slug, when disturbed, emits a very fine purplish-red fluid, which stains the water for the space of a foot around."

CHARLES DARWIN, *Voyage of the Beagle*

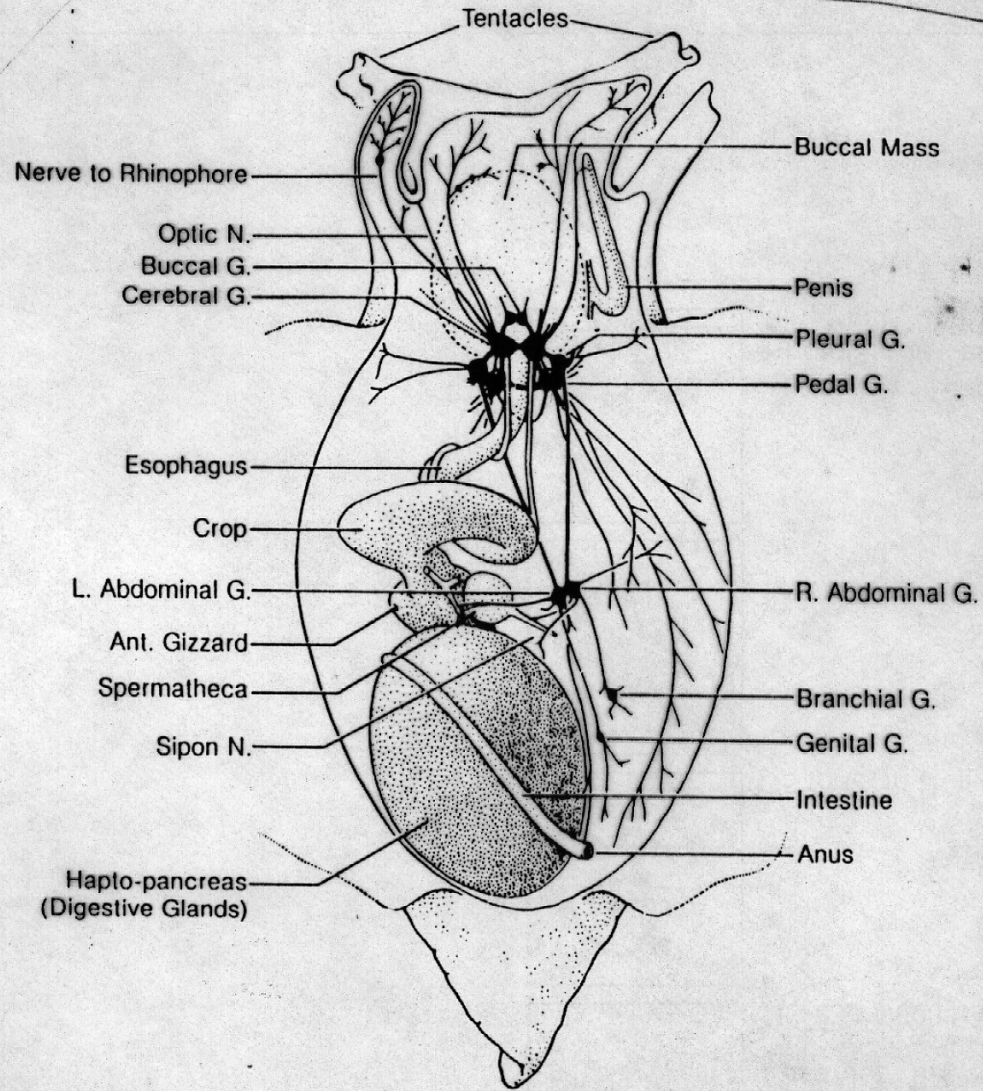
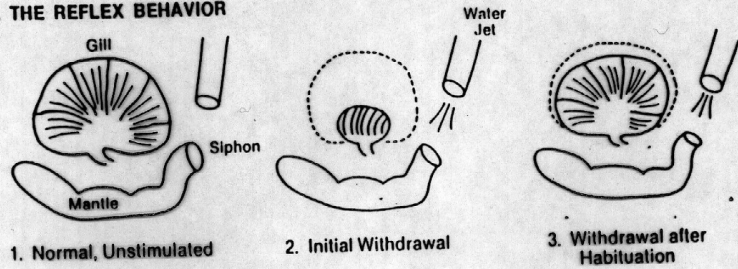
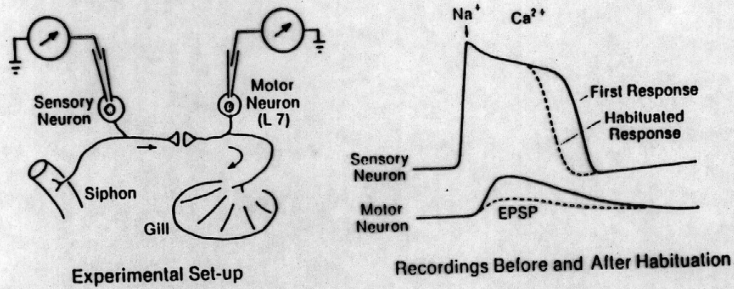


Fig. 2.10. The nervous system of a gastropod, the sea hare *Aplysia*, and its relation to other organs.
 (From Kandel, 1976)

A. THE REFLEX BEHAVIOR



B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS



C. CONCEPTUAL MODELS

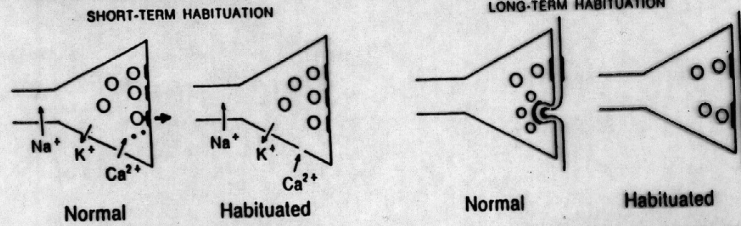
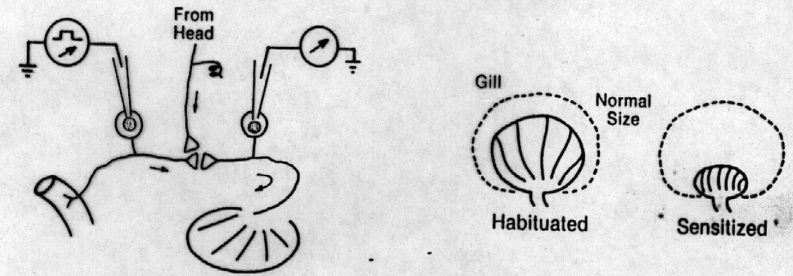
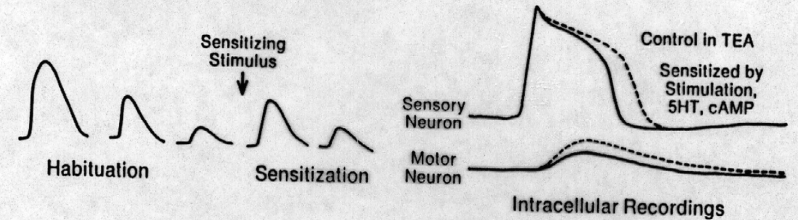


Fig. 30.3. Summary of studies of habituation of the gill withdrawal reflex in *Aplysia*. A. The observed behavior. B. Intracellular recordings showing shortening of sensory action potential and decrement in motoneuron EPSP with repeated stimulation of sensory input. C. Left, simplified model of synapse to account for habituation by depression of inward calcium current at the terminal. Right, changes in structure of synaptic terminals during long-term habituation. (Adapted from Kandel, 1979)

A. EXPERIMENTAL SET-UP DEMONSTRATING SENSITIZATION



B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS



C. CONCEPTUAL MODELS

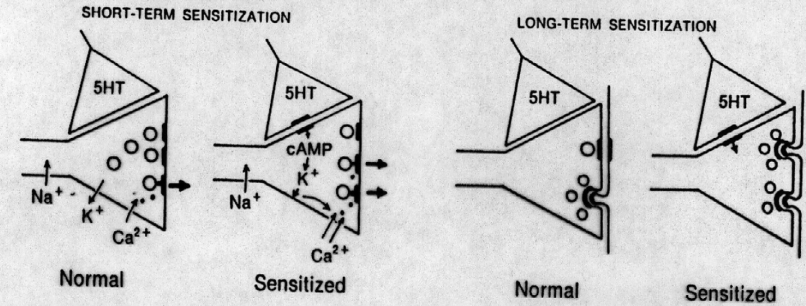


Fig. 30.4. Summary of studies of sensitization of the gill withdrawal reflex in *Aplysia*. A. Intracellular recordings from gill motoneuron, showing habituation to sensory input and sensitization by stimulation of nociceptors from the head. B. Left, amplitude of the gill response during habituation and sensitization. Right, broadening of the sensory action potential and facilitation of the motoneuron EPSP during sensitization of gill reflex. C. Left, simplified model of the synapse to account for sensitization (see text). Right, model of structural changes underlying long-term sensitization. (Adapted from Kandel, 1979, and Shapiro et al., 1980)

De nombreux modèles animaux

Pour étudier la physiologie sensorielle

Le comportement

Les maladies neurologiques

La physiologie sensorielle :

- le fuseau neuromusculaire de la grenouille
- l'œil de la Limule
- la rétine de la grenouille et du chat
- le cortex visuel



Ragnar Granit



**Haldan Keffer
Hartline**

Prix Nobel de Médecine, 1967
(avec George Wald)

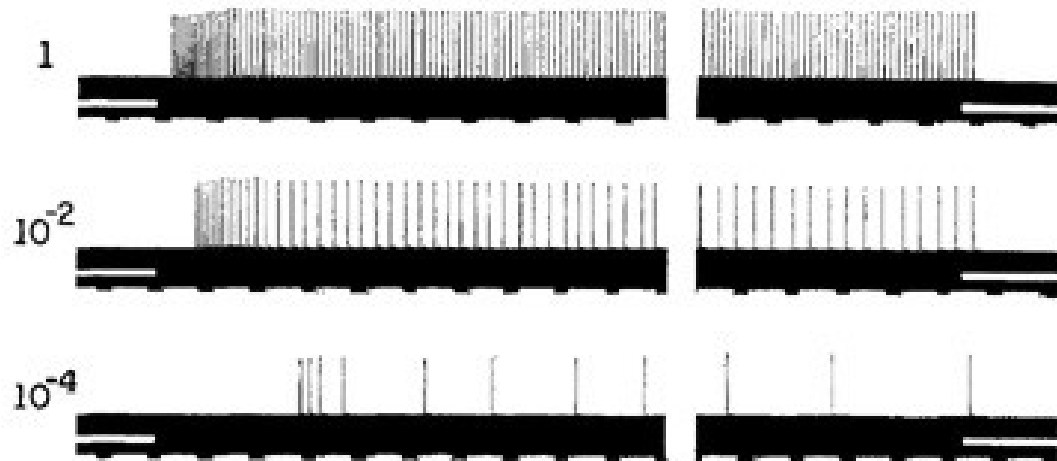
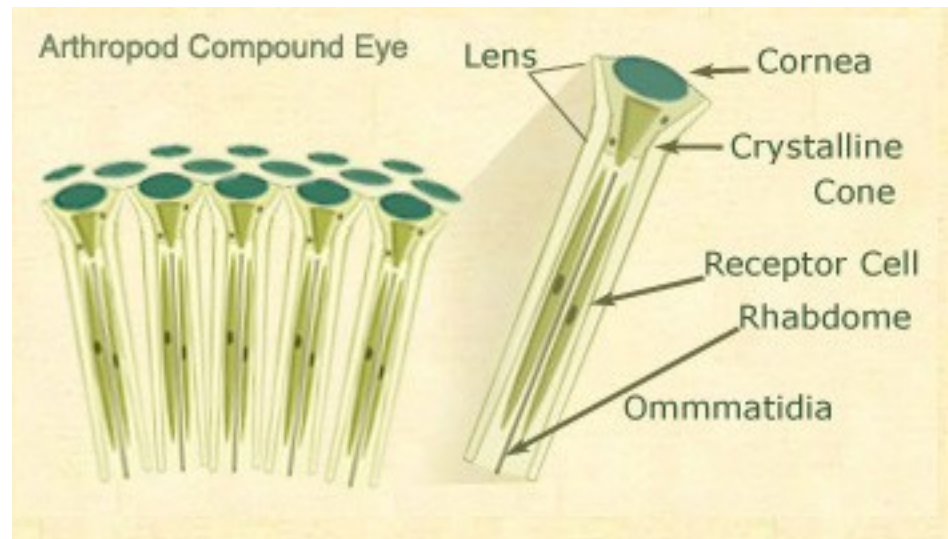
Edgar Adrian (1889-1977)

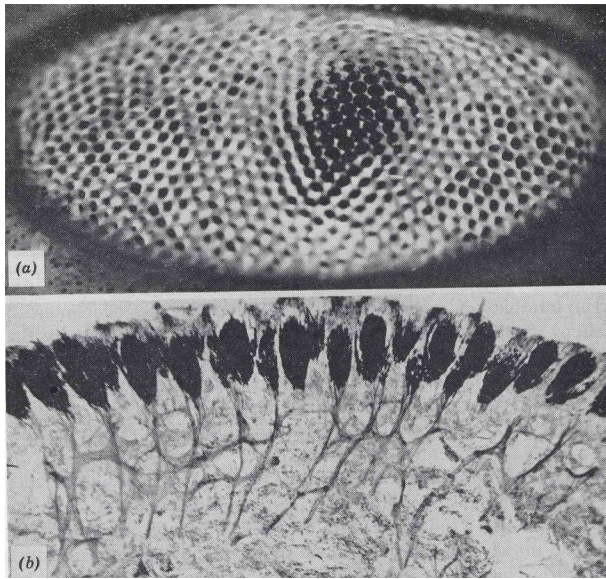
Prix Nobel de Médecine 1932, avec Sir Charles Sherrington

The Horseshoe Crab *Limulus polyphemus*



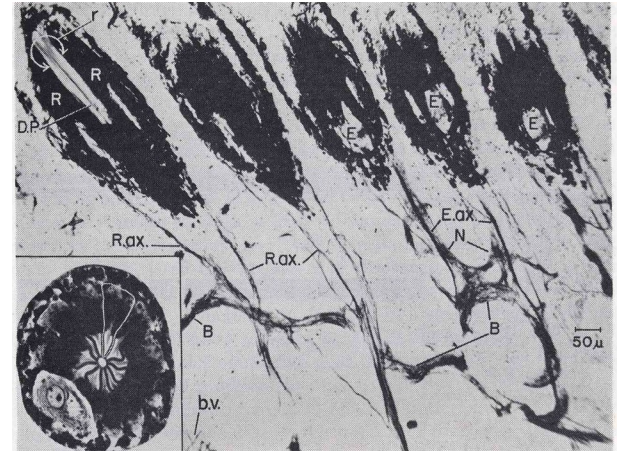
La Limule





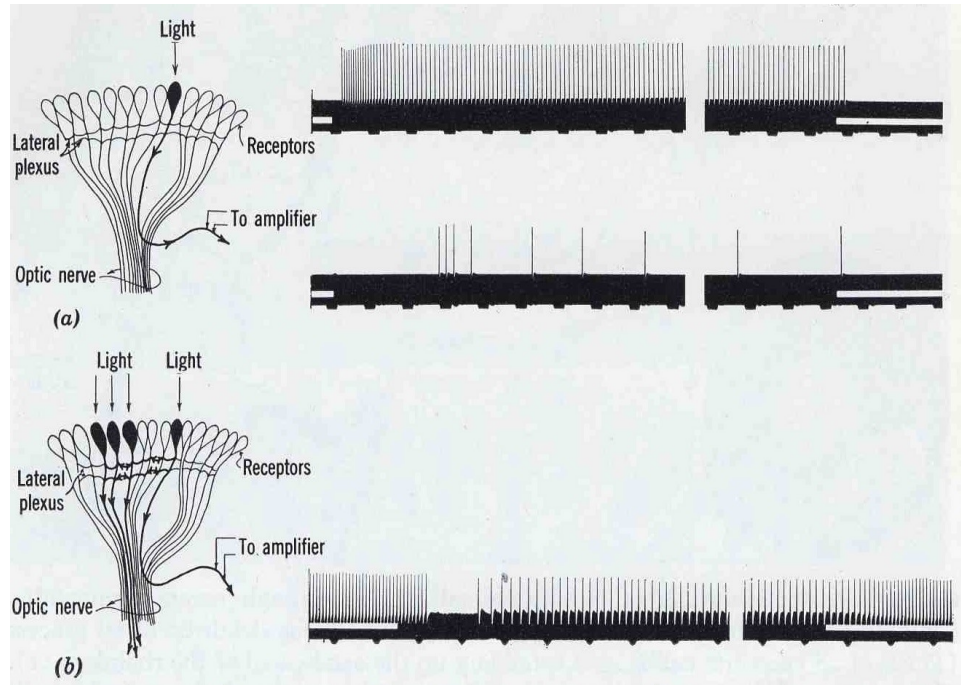
Œil composé

Limule



Inhibition latérale

Hartline *et al.*, 1956

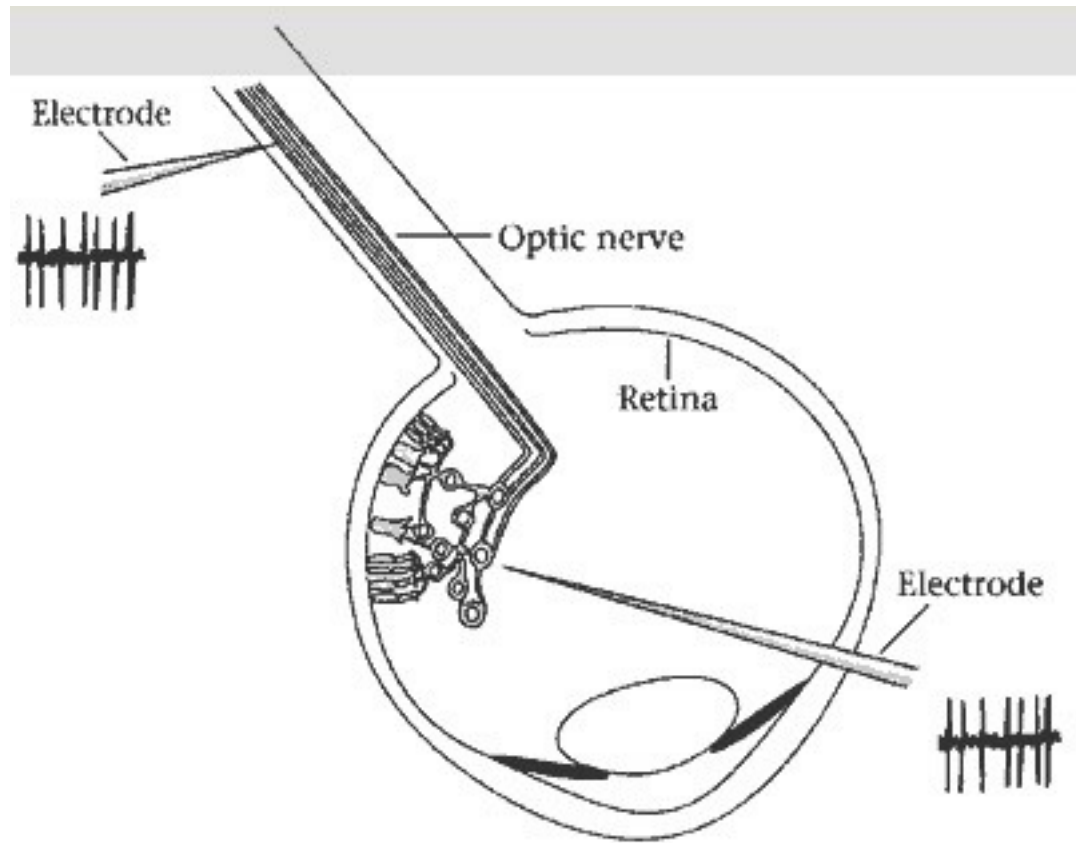




Horace Barlow

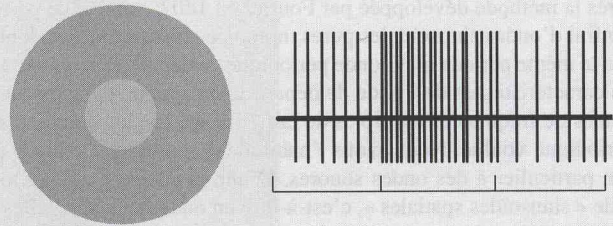


Steve Kuff er

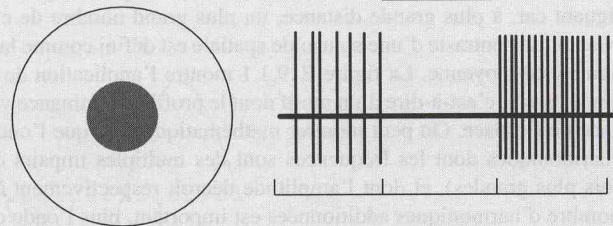


Kuff er 1953

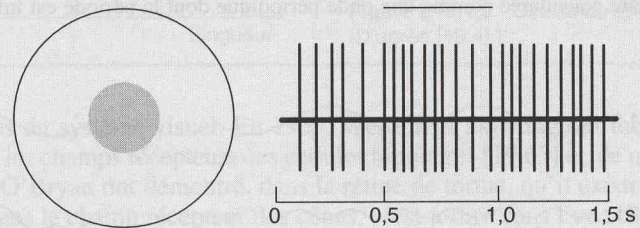
(A) Illumination centrale

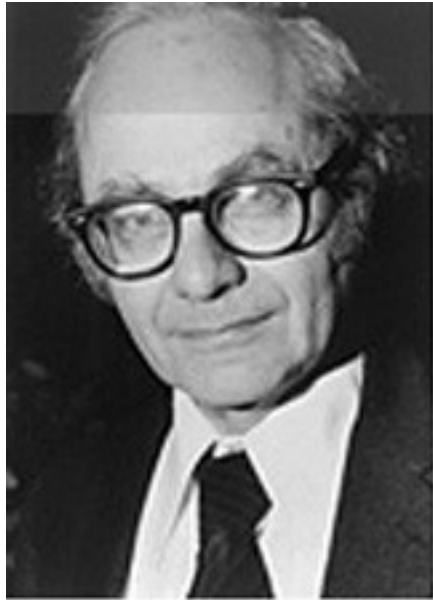


(B) Illumination annulaire



(C) Illumination diffuse



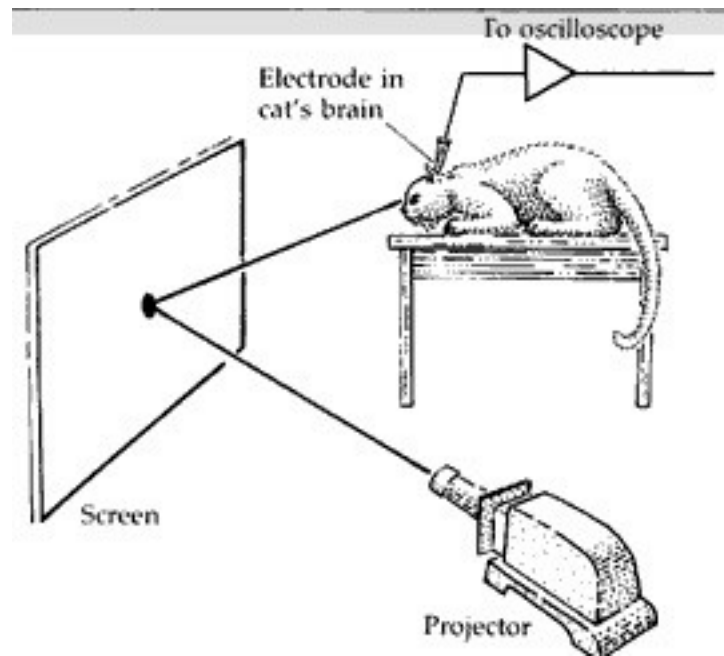


David H. Hubel

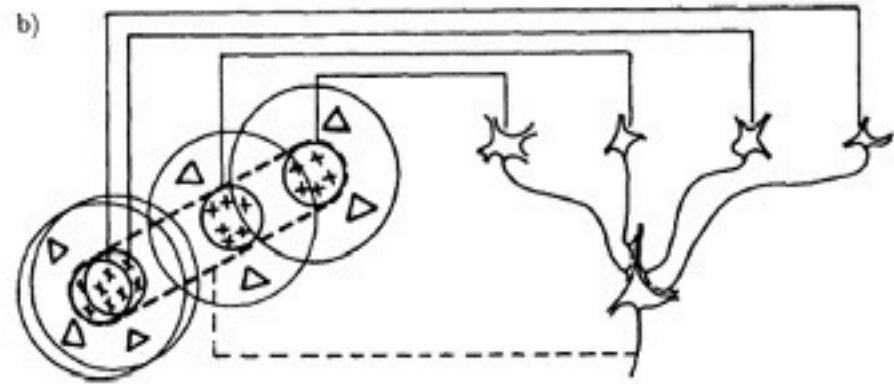
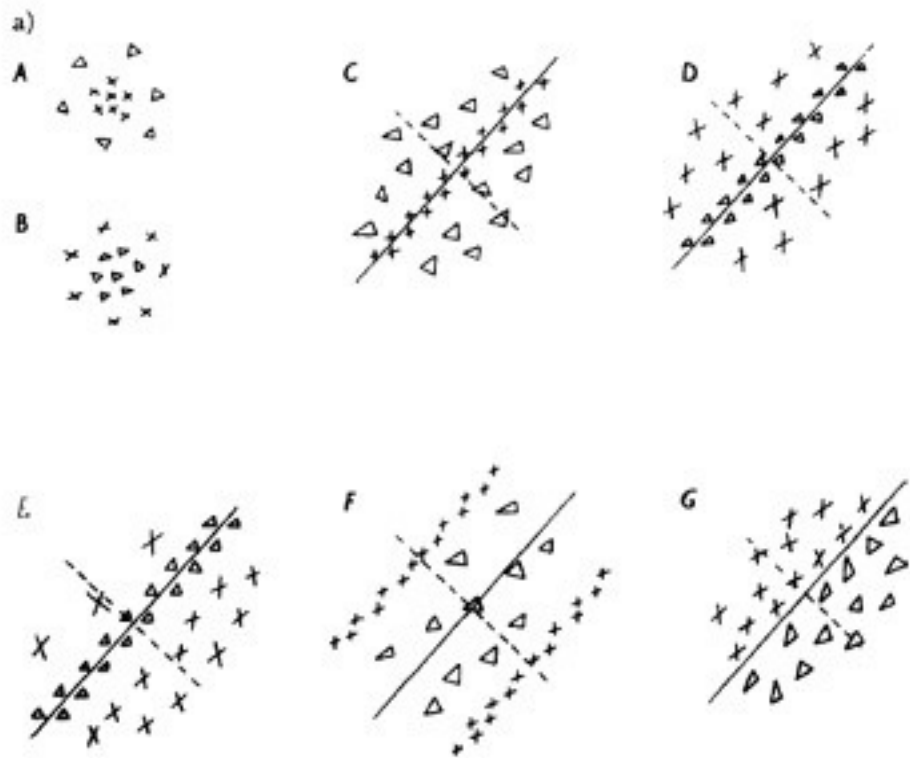


Torsten N. Wiesel

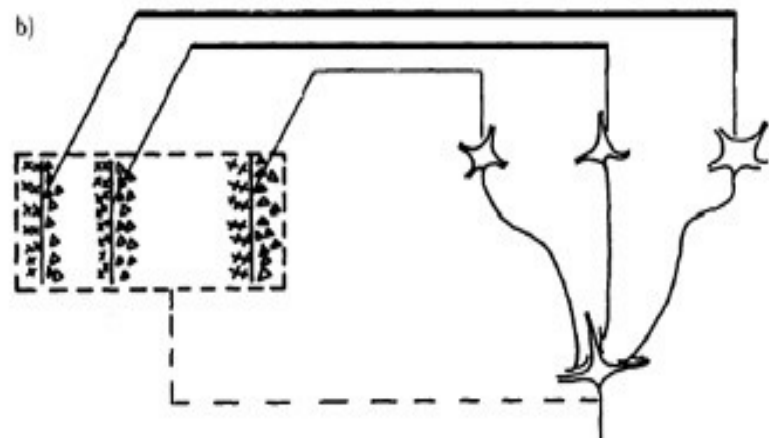
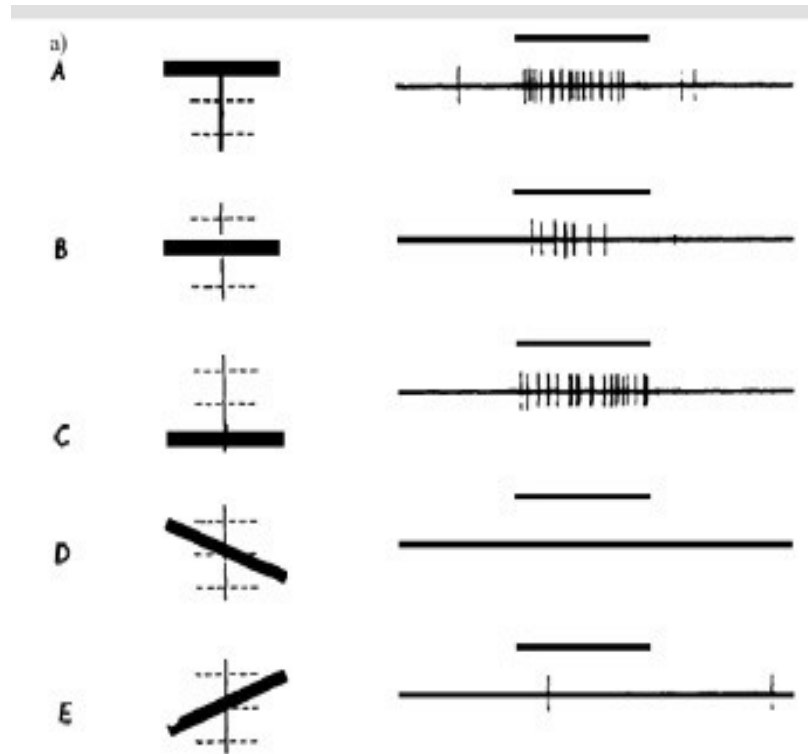
Prix Nobel de Médecine, 1981 (avec Roger Sperry)



Expériences de Hubel & Wiesel



Cellule simple

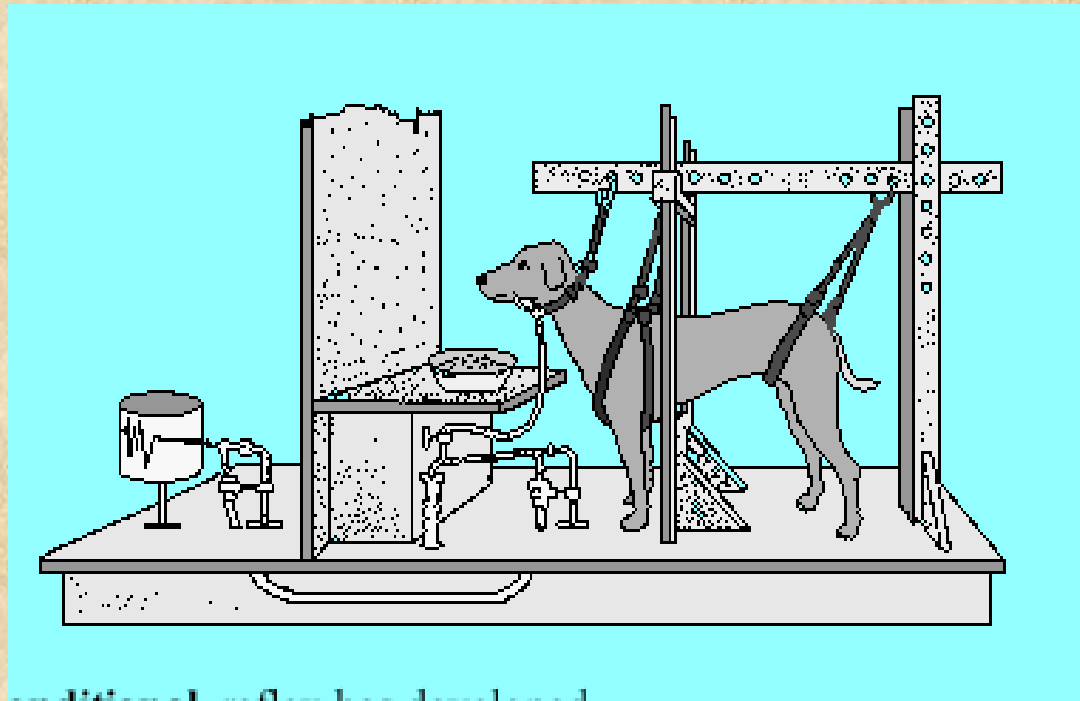


Cellule complexe

Étudier le comportement

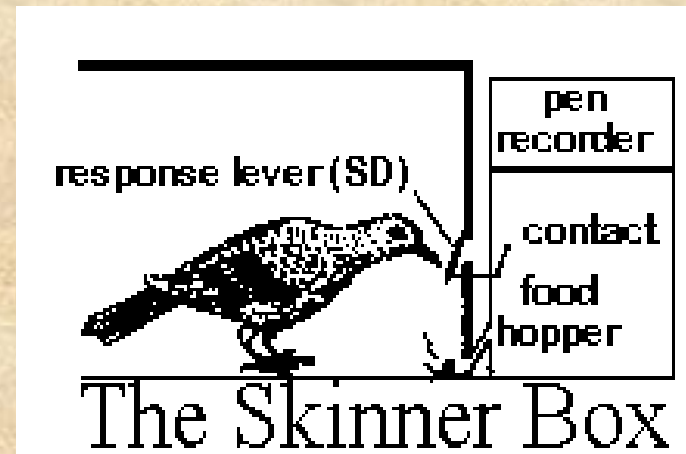
I. P. PAVLOV

- Conditionnement classique



B. F. SKINNER

Le conditionnement opérant



Critiques du Behaviorisme

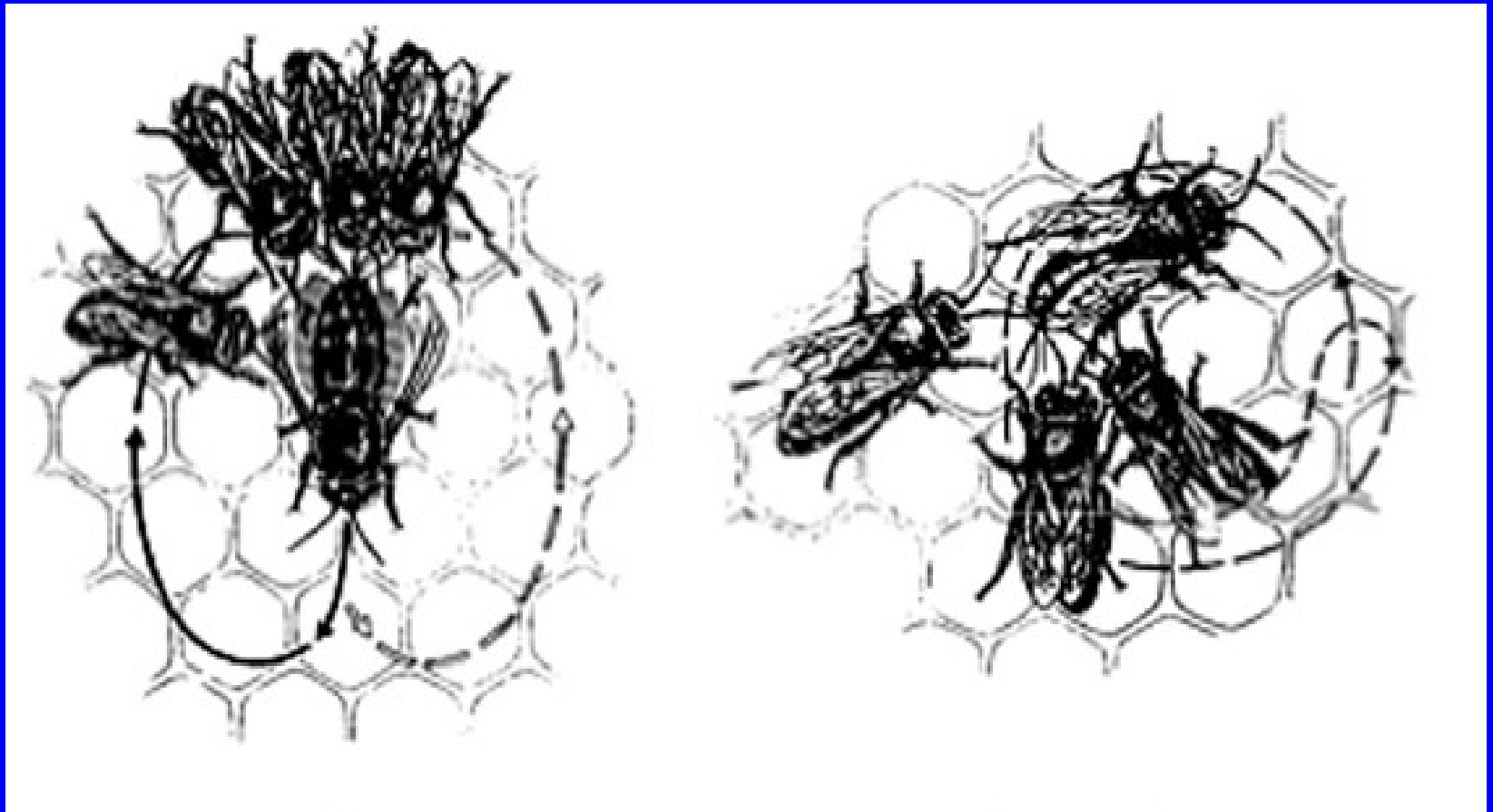
Ethologistes : von Frisch; K. Lorenz

Gestalt : W. Köhler

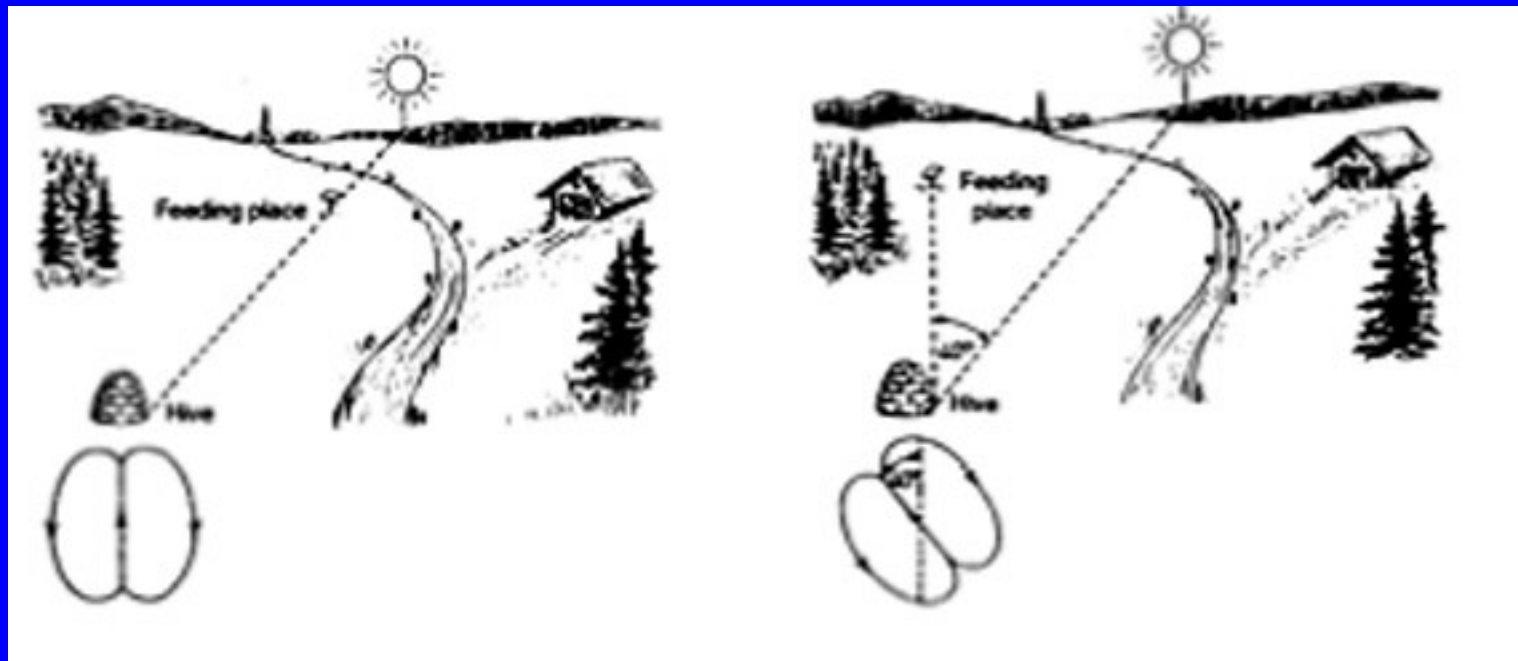
Carte cognitive : Tolman

Intelligence animale : Griffin

Von Frisch



Direction de la source du nectar



Lorenz et ses canards

L'empreinte





Le programme des Neuroscience cognitives

Combine essentiellement

la neuropsychologie

humaine et animale

la psychologie expérimentale

psychophysique, neurolinguistique

l'imagerie cérébrale

électromagnétique : EEG, MEG,

métabolique : PET-scan, IRM et IRMf

les expériences combinées

la modélisation

David MARR

Vision, 1982

Trois niveaux d'analyse :

computationnel

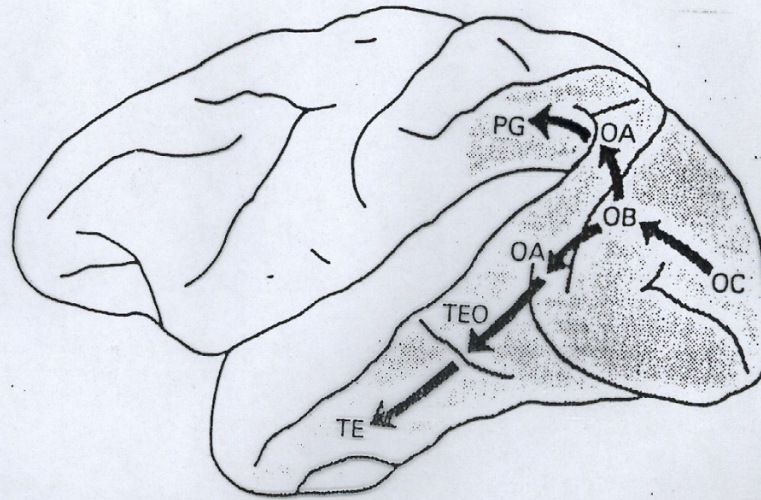
quel est le problème ?

algotithmique

comment le résoudre

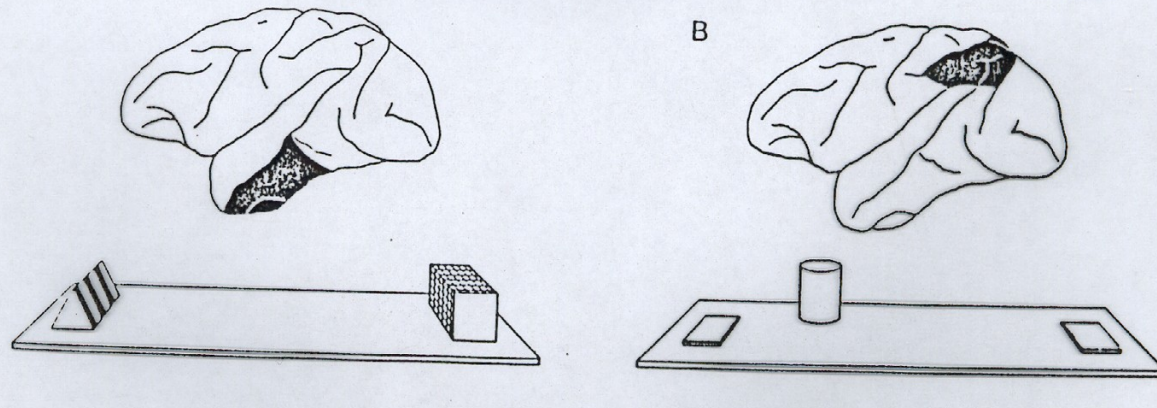
implémentation

comment le réaliser dans le SN

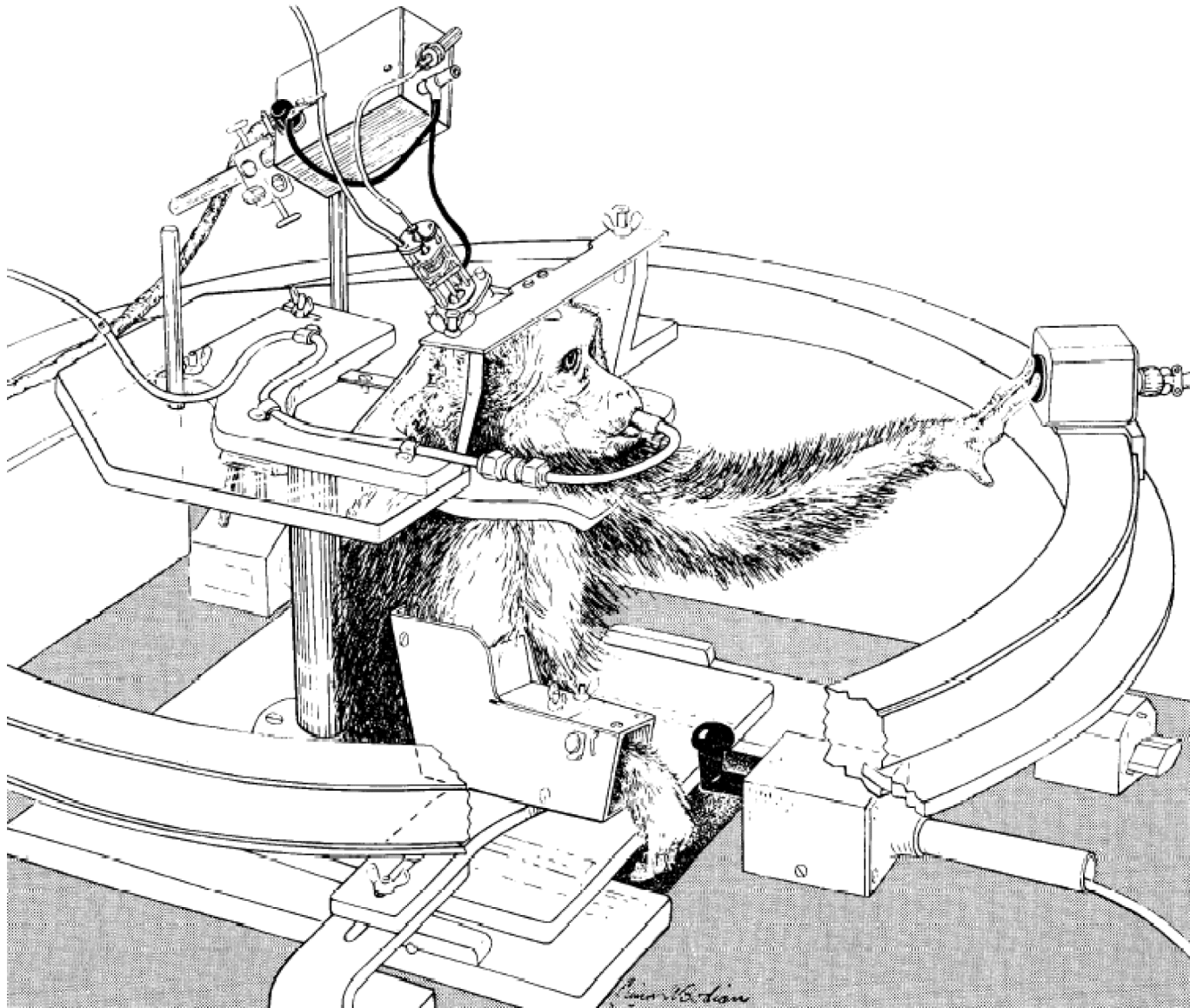


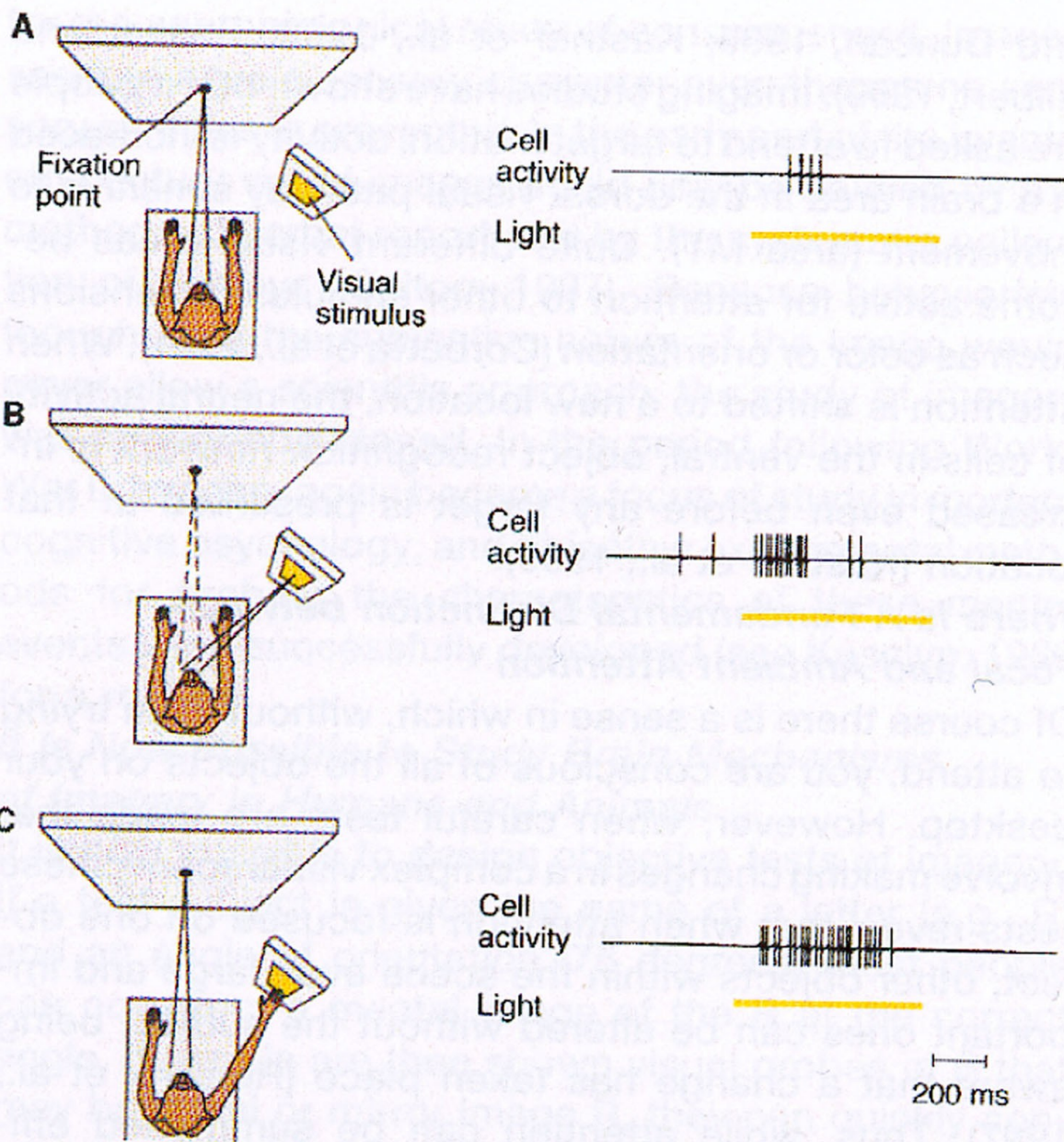
M. Mishkin
L. Ungerleider

1982

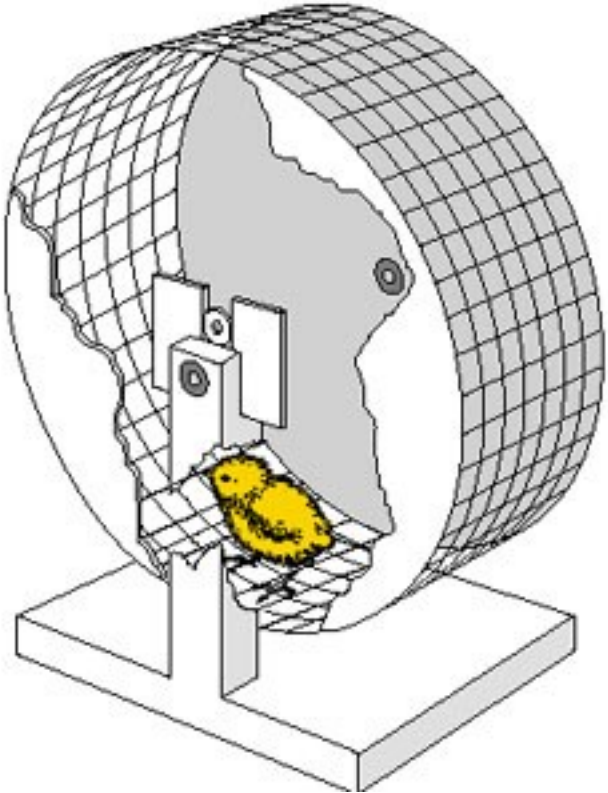


Singe vigile - Vernon Mountcastle

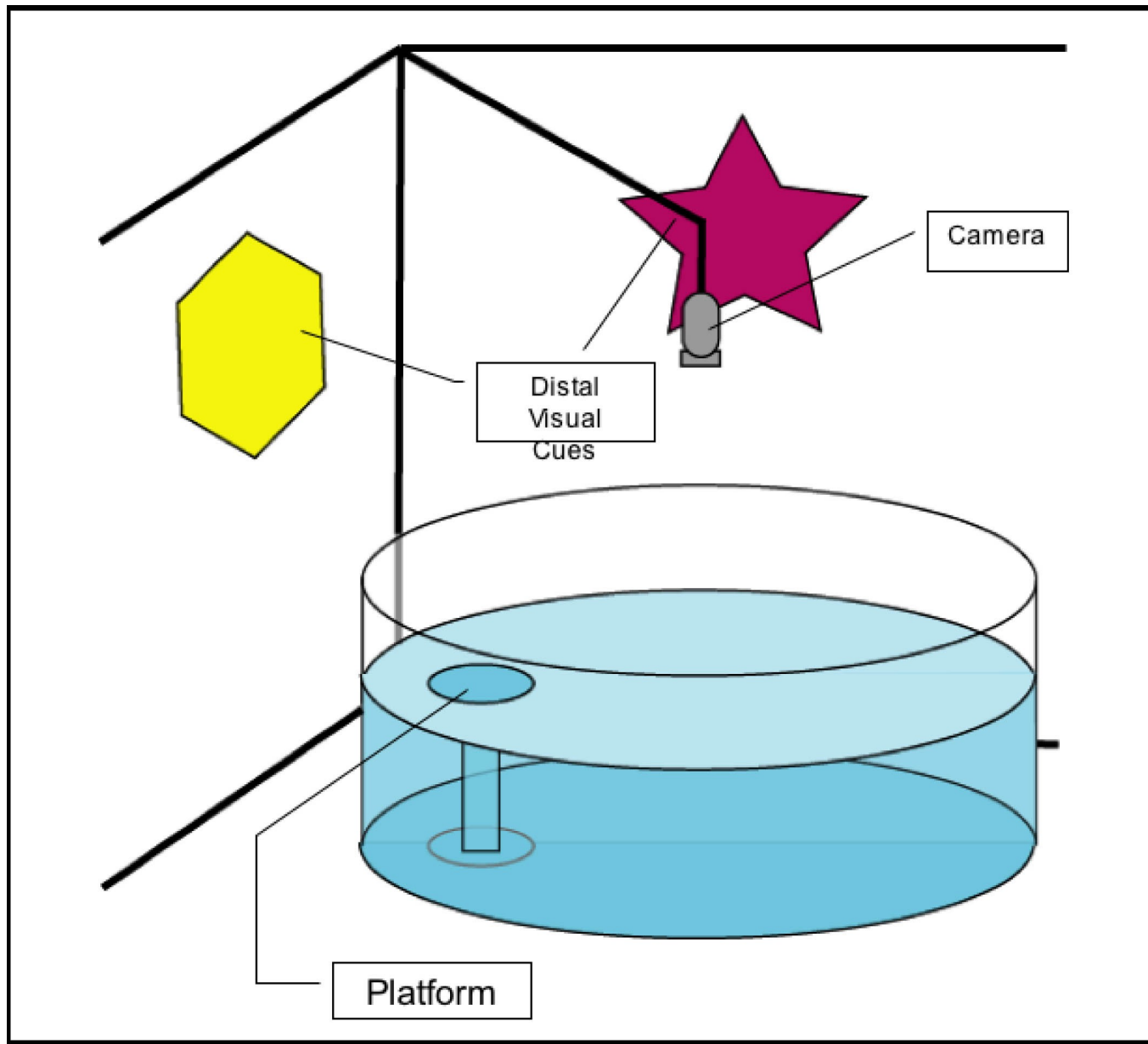




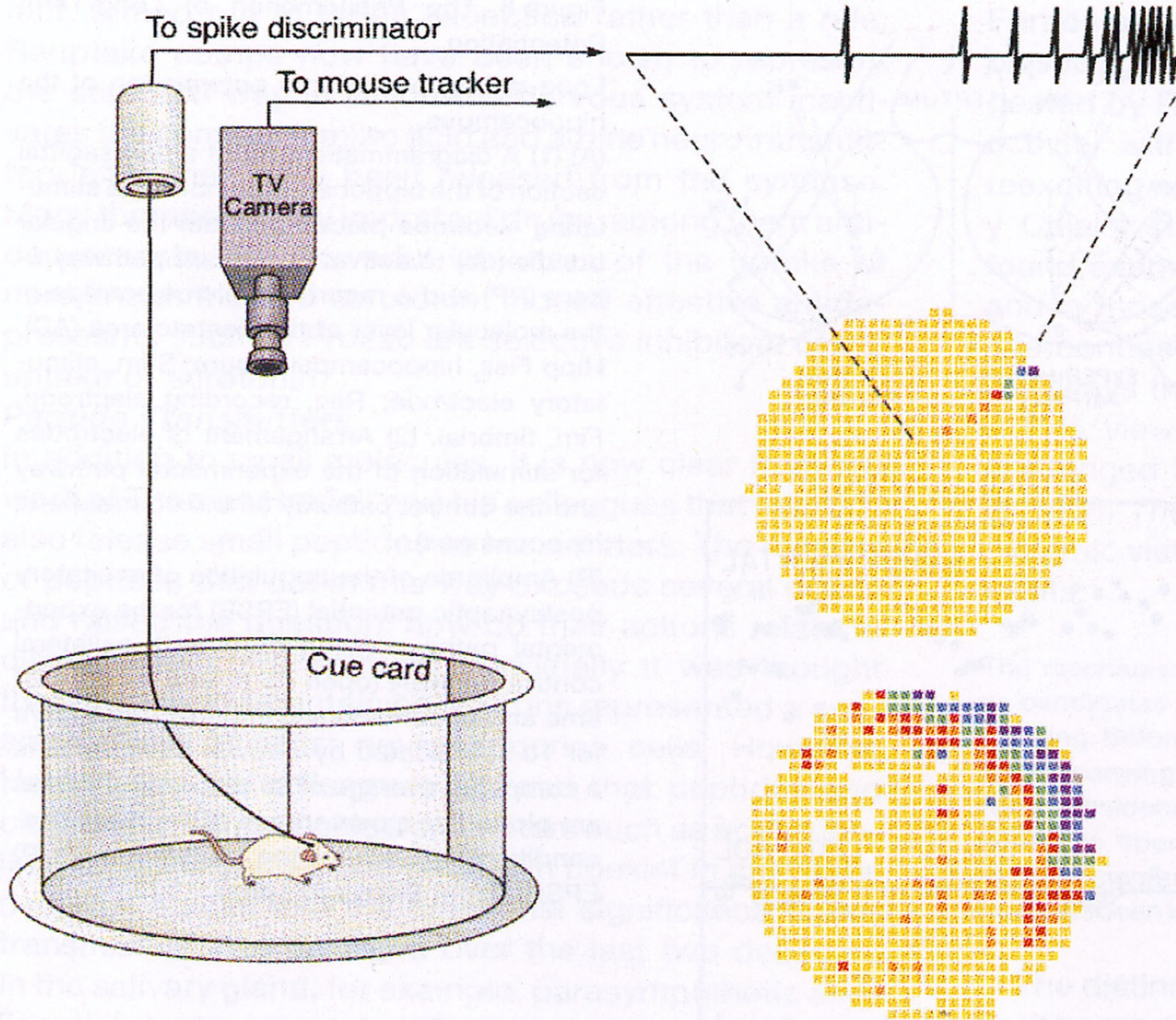
Gabriel HORN



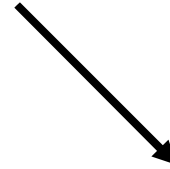
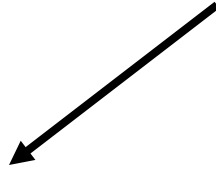
Piscine de Morris



Les cellules de lieu - place cells

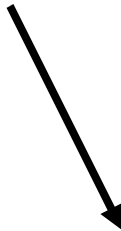
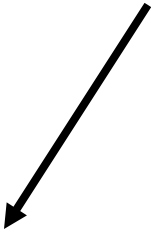


MEMOIRE A LONG TERME



DECLARATIVE

PROCEDURALE



EPISODIQUE

SEMANTIQUE

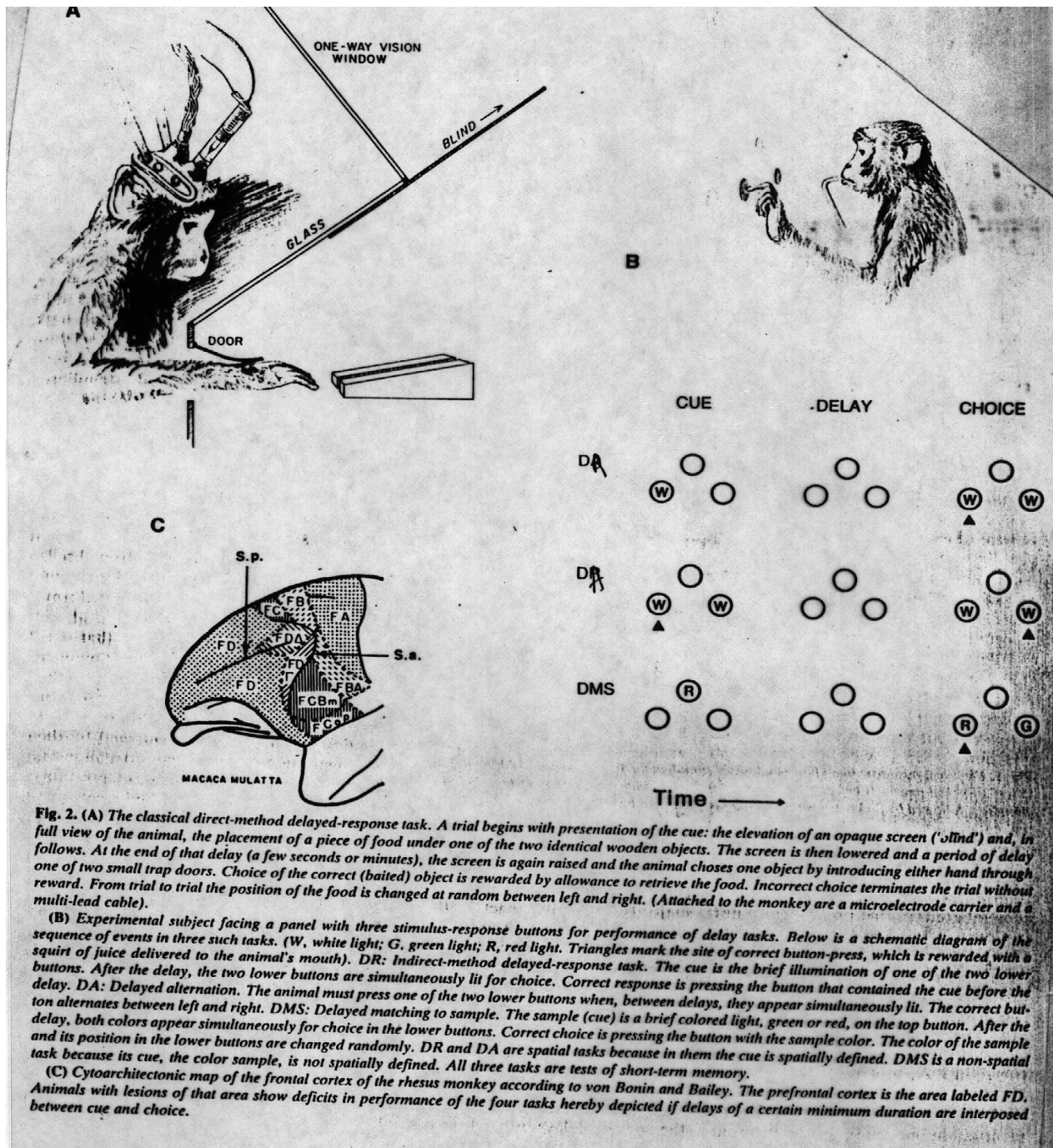
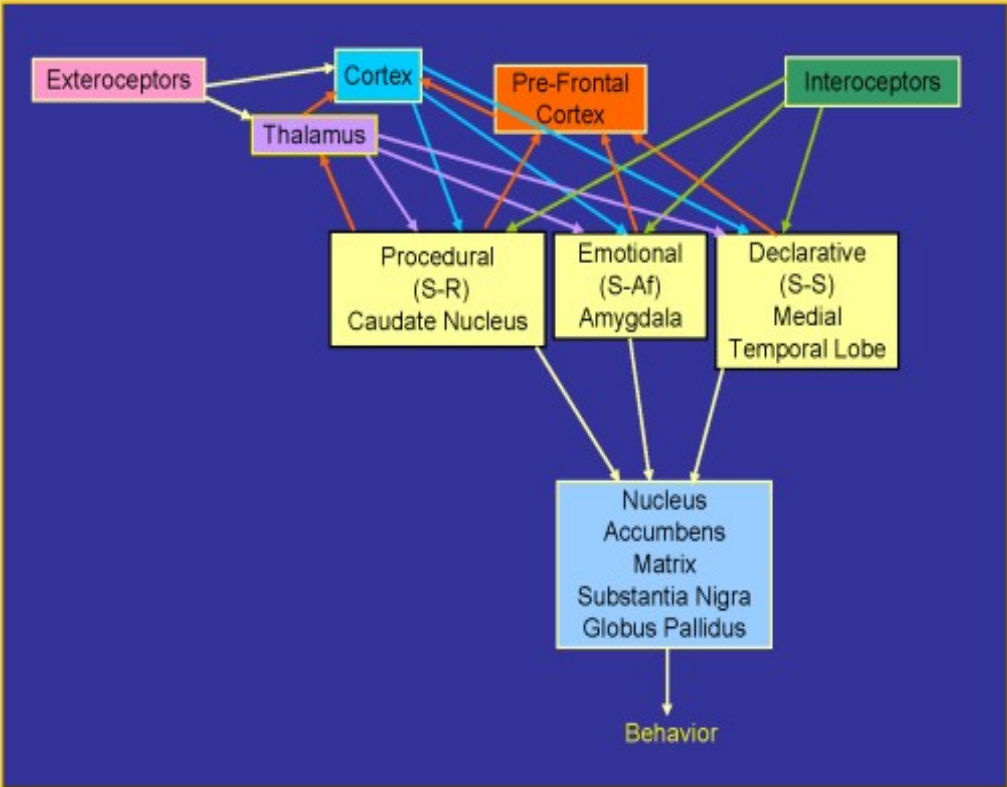
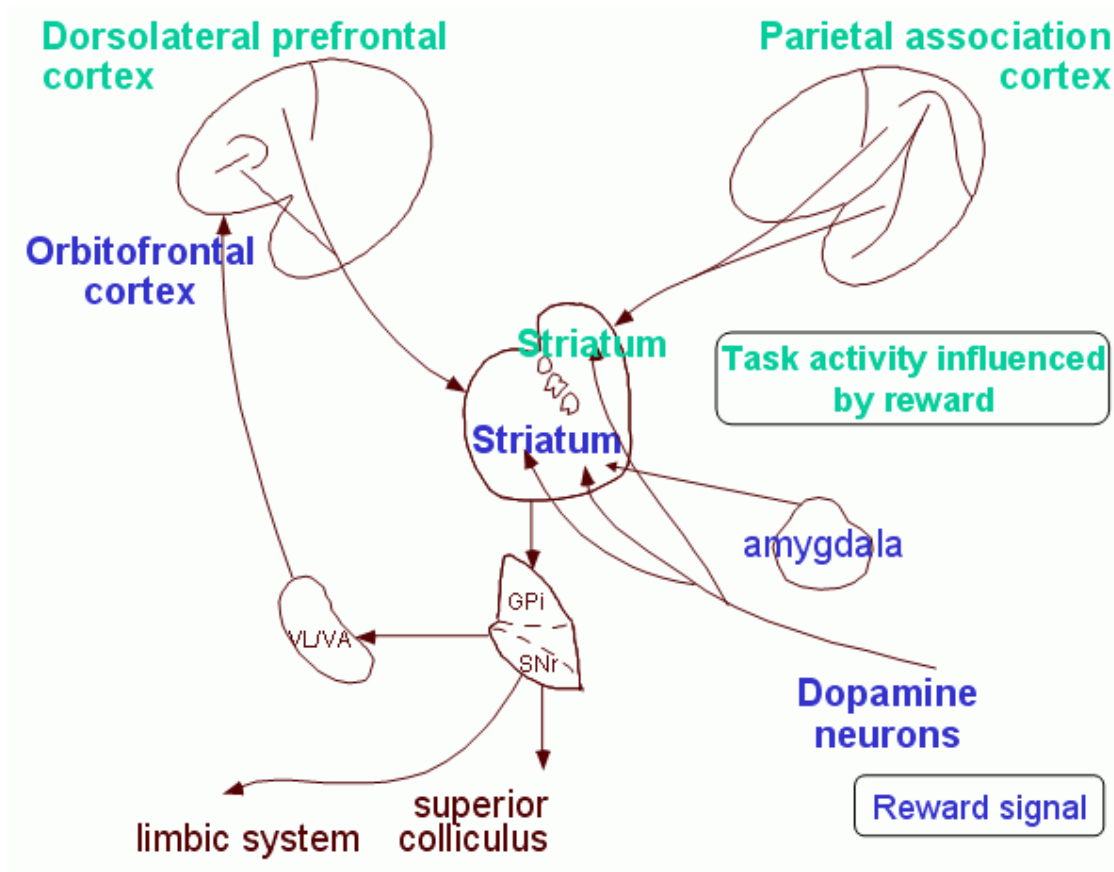


Fig. 2. (A) The classical direct-method delayed-response task. A trial begins with presentation of the cue: the elevation of an opaque screen ('blind') and, in full view of the animal, the placement of a piece of food under one of the two identical wooden objects. The screen is then lowered and a period of delay follows. At the end of that delay (a few seconds or minutes), the screen is again raised and the animal chooses one object by introducing either hand through one of two small trap doors. Choice of the correct (baited) object is rewarded by allowance to retrieve the food. Incorrect choice terminates the trial without reward. From trial to trial the position of the food is changed at random between left and right. (Attached to the monkey are a microelectrode carrier and a multi-lead cable).

(B) Experimental subject facing a panel with three stimulus-response buttons for performance of delay tasks. Below is a schematic diagram of the sequence of events in three such tasks. (W, white light; G, green light; R, red light. Triangles mark the site of correct button-press, which is rewarded with a squirt of juice delivered to the animal's mouth). DR: Indirect-method delayed-response task. The cue is the brief illumination of one of the two lower buttons. After the delay, the two lower buttons are simultaneously lit for choice. Correct response is pressing the button that contained the cue before the delay. DA: Delayed alternation. The animal must press one of the two lower buttons when, between delays, they appear simultaneously lit. The correct button alternates between left and right. DMS: Delayed matching to sample. The sample (cue) is a brief colored light, green or red, on the top button. After the delay, both colors appear simultaneously for choice in the lower buttons. Correct choice is pressing the button with the sample color. The color of the sample and its position in the lower buttons are changed randomly. DR and DA are spatial tasks because in them the cue is spatially defined. DMS is a non-spatial task because its cue, the color sample, is not spatially defined. All three tasks are tests of short-term memory.

(C) Cytoarchitectonic map of the frontal cortex of the rhesus monkey according to von Bonin and Bailey. The prefrontal cortex is the area labeled FD. Animals with lesions of that area show deficits in performance of the four tasks hereby depicted if delays of a certain minimum duration are interposed between cue and choice.





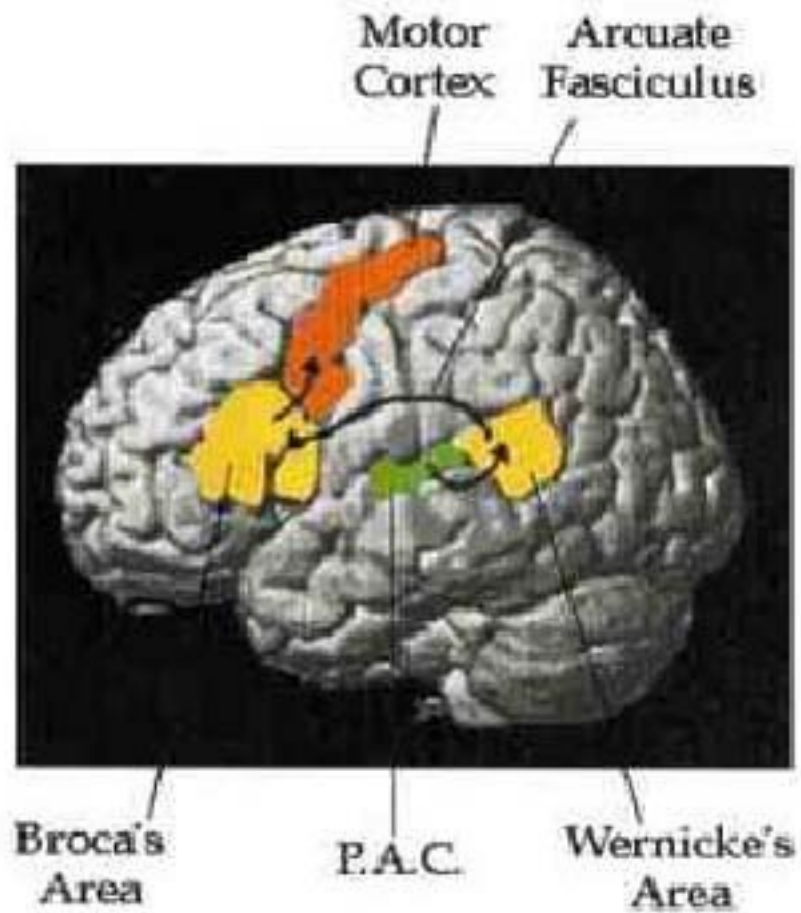


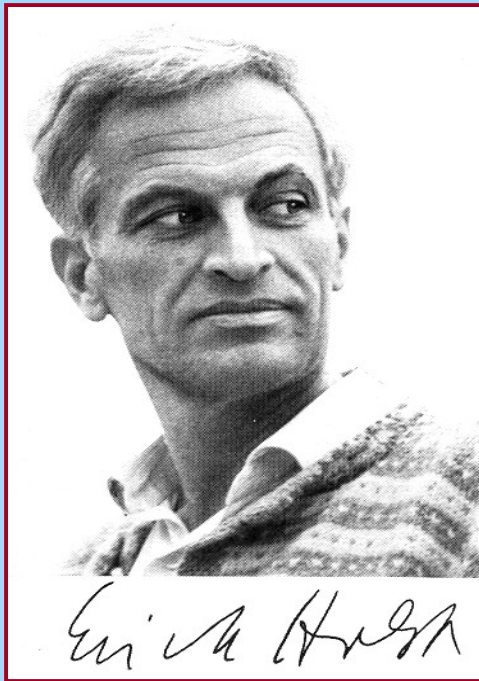
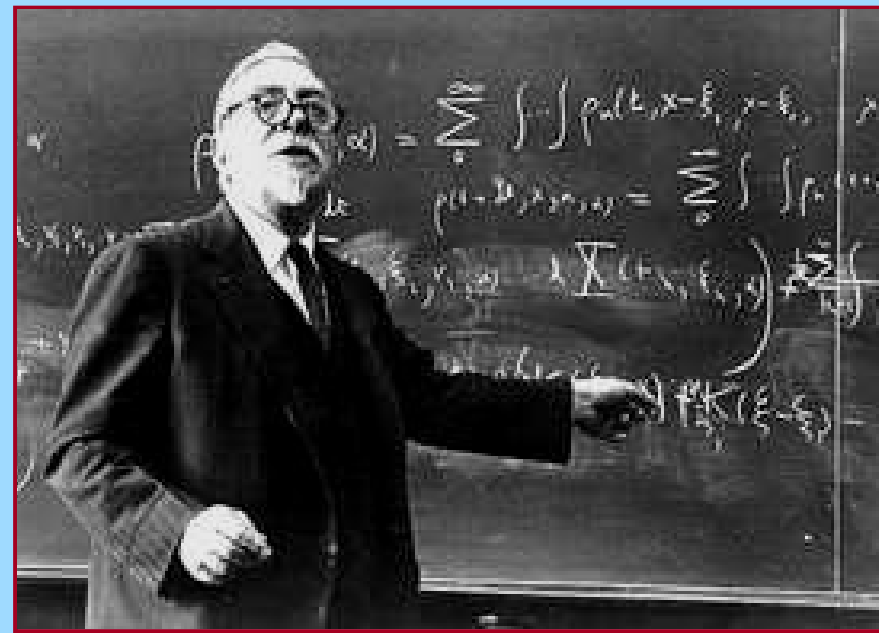
Figure 1 The classic Broca-Wernicke diagram linking brain regions and language functions (PAC is the primary auditory cortex)

cybernétique

modélisation

neurosciences computationnelles

Les débuts de la cybernétique sont marqués par la publication de **Norbert Wiener (1894-1964)**: "*Cybernetics - or Control and Communication in the animal and machine*" (1948).

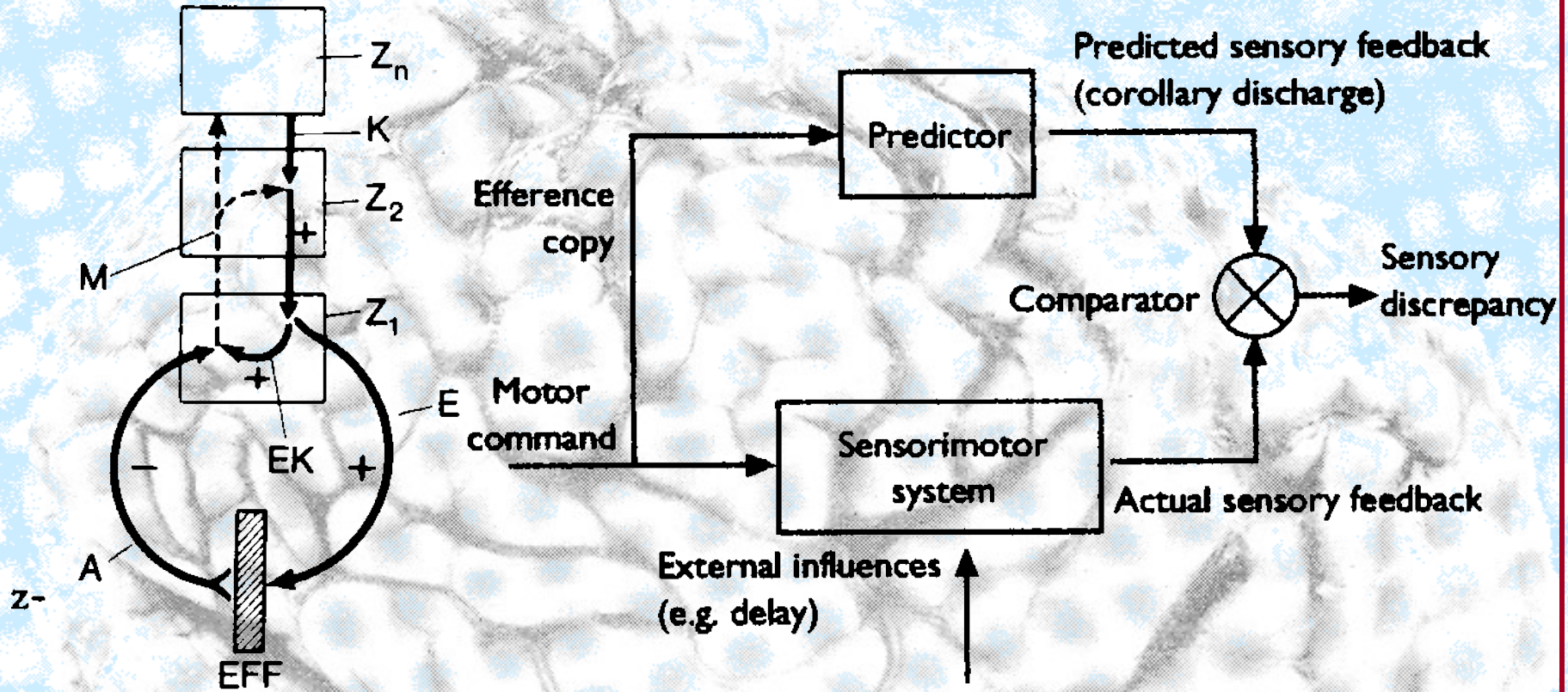


von Holst (1908-1962) est un élève d'Albrecht Bethe de Frankfort. Il introduisit en **1950**, avec **Horst Mittelstaedt**, le concept de ré-entrée interne (réafférence) et celui des boucle re-afférentes, comme modèle „cybernétique : **Afferenzprinzip**.

von Holst était intéressé par le comportement rythmique (en phase et en anti-phase) et par la coordination centrale (vs réflexe). Il construisit des avions sur le modèle des oiseaux, il était un excellent musicien et un facteur de violes !

A Comparator of sensory feedback with efference copy and adjustment of central command (M).

B Predictor of sensory consequences



von Holst & Mittelstedt (1950)
Das Reafferenzprinzip

Blakemore, S.J., Frith, C.D. & Wolpert, D.M. (2001)

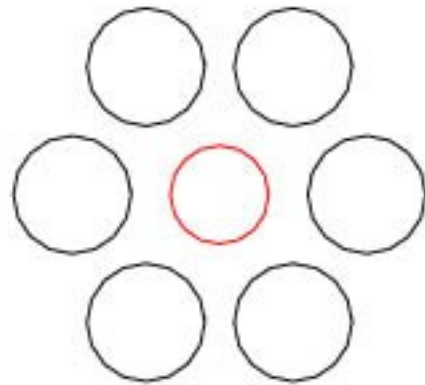
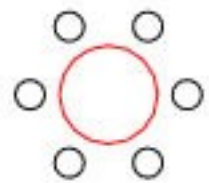
The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action.

et la conscience ?

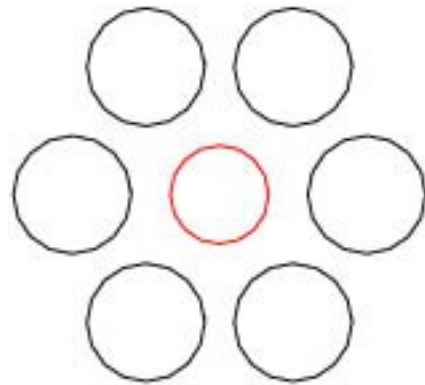
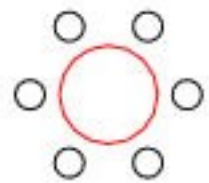
On peut faire quelque chose sans savoir qu'on le fait ?

Peut-on voir quelque chose sans savoir qu'on le voit ?

Peut-on influencer une réponse par un stimulus non perçu ?







FIN

PROVISOIRE

à bientôt