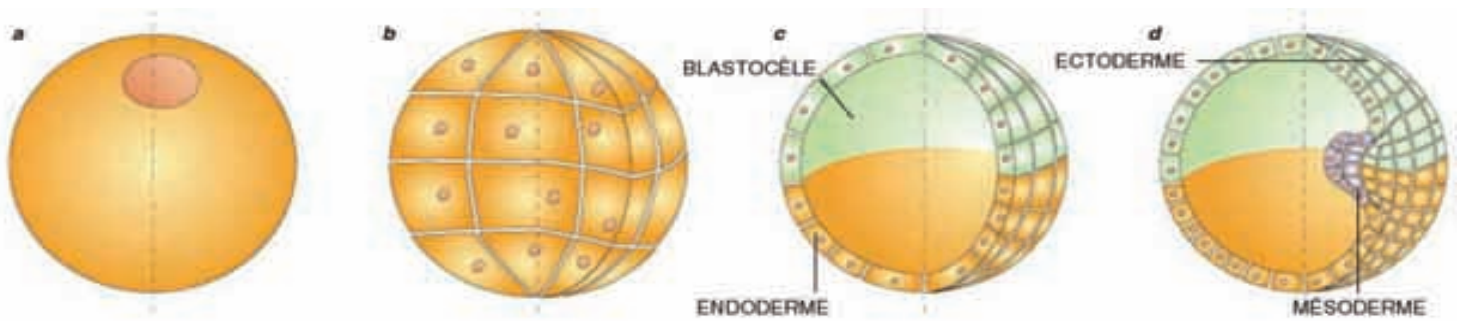




2. L'ŒUF (a) se divise immédiatement après la fécondation, c'est-à-dire après la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Après quelques divisions, il devient un agrégat de cellules nommé morula (b) qui ensuite se creuse pour constituer une cavité, le blastocèle (c). L'embryon est alors constitué de deux feuillets, l'ectoderme (en vert) dans la partie

supérieure et l'endoderme (en orange) dans la partie inférieure. Une partie des cellules pénètre, par un phénomène nommé gastrulation, dans la cavité (d) et constitue un troisième feuillet, le mésoderme (en violet). De ces trois feuillets naîtra l'ensemble des organes. Le trou ainsi formé est le blastopore, le futur anus de l'organisme.

et l'endoderme au-dessous. Chez toutes les espèces, malgré la multiplicité des formes des embryons précoces (la sphère de l'embryon du xénope (un crapaud), le disque aplati de celui du poulet...), les cellules se déplacent afin de constituer trois feuillets différents. Lors de ce processus, nommé gastrulation, une couche de cellules pénètre entre les deux autres à partir d'un point, le blastopore, qui deviendra le pôle postérieur du système nerveux de l'embryon. Cette couche de cellules intermédiaire est le mésoderme, située entre l'ectoderme, qui donnera le système nerveux et la peau, et l'endoderme, les futurs viscères.

La gastrulation est la première étape visible de l'organisation topographique du système nerveux. Toutefois, l'établissement des principaux axes de l'embryon la précède : en effet, les premières divisions cellulaires sont asymétriques et produisent des cellules de tailles variables qui établissent l'axe antéropostérieur et l'axe dorsoventral de l'embryon. Chez les vertébrés, le système nerveux se développe toujours au pôle dorsal, au-dessus de la chorde issue du mésoderme, une baguette de tissu fibreux, qui soutient l'organisme pendant le stade larvaire.

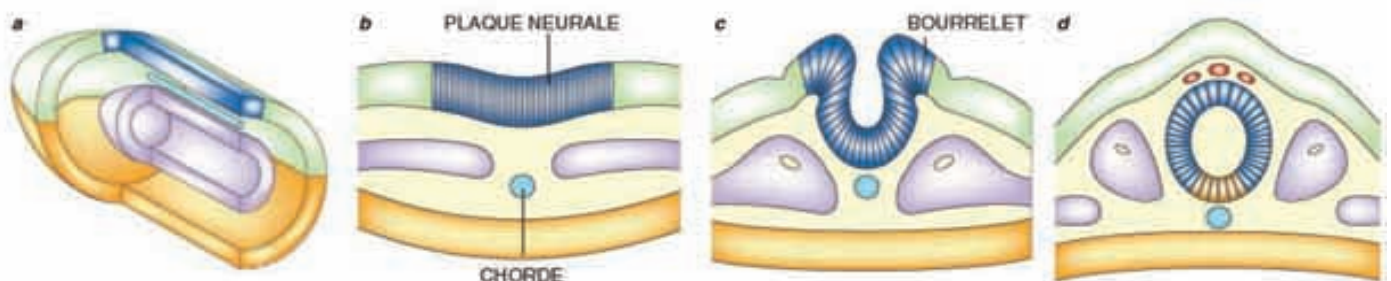
Dès les premiers stades du développement, l'orientation du système nerveux est déterminée par celle de l'embryon. Cette interdépendance répond à la nécessité de la représentation cohérente du corps et du monde environnant dans le système nerveux. Au moment de la gastrulation, le futur système nerveux n'est qu'un renflement aplati, allongé de l'avant à l'arrière, nommé plaque neurale (voir la figure 3). Les cellules de cette région, au milieu du dos

de l'embryon, se sont distinguées de celles qui formeront la peau, situées sur les côtés de la plaque neurale, lors de l'induction neurale. Ce phénomène résulte de la sécrétion de molécules morphogènes par des régions «organisatrices» de l'embryon. La principale, le nœud de Hensen, est située au pôle postérieur de l'embryon où a commencé la gastrulation ; une autre, le bourrelet neural antérieur, est localisée à l'avant de la plaque neurale.

De la plaque au tube

Ces régions organisatrices produisent trois grandes classes de molécules morphogènes qui informent les cellules de la position qu'elles occupent dans l'ectoderme et feront d'elles, soit des cellules nerveuses, soit des cellules de la peau. Ces morphogènes sont des molécules, qui en se fixant à des récepteurs, orientent les cellules vers une voie de différenciation donnée grâce à l'expression d'un programme génétique spécifique.

Ainsi, les cellules de la peau requièrent l'action simultanée des facteurs nommés WNT et BMP fabriqués notamment par les régions organisatrices. À l'inverse, les cellules les plus dorsales et les plus proches de la ligne médiane subissent l'influence des protéines de la famille des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), mais ne doivent pas être exposées ni aux facteurs WNT ni aux protéines BMP. Le développement des cellules nerveuses est une destinée «par défaut» des cellules de l'ectoderme, car il ne nécessite que l'action des facteurs FGF.



3. LE SYSTÈME NERVEUX (a) naît d'une zone (en bleu) de l'ectoderme (en vert) qui se distingue grâce à l'action de molécules morphogènes produites par les régions organisatrices. Simultanément, le mésoderme fabrique la chorde (en bleu clair), une baguette de tissus fibreux qui confère à l'embryon sa rigidité. Puis, pendant l'induction neurale, les côtés de cette zone, nommée plaque neurale (b), crois-

sent plus vite que son centre et forment des bourrelets (c). Lorsque les bourrelets se sont soudés (d), le système nerveux a l'allure d'un tube, dont la lumière constituera les ventricules du cerveau et le canal de l'épendyme qui court dans la moelle épinière. Certaines cellules se différencient et constituent, d'une part, la crête neurale (en rouge) et, d'autre part, la plaque du plancher (en marron).

Cette induction neurale est maintenue pendant toute la formation de la plaque neurale.

L'induction neurale illustre la notion de champ morphogénétique, où le destin des cellules est dicté par leur environnement, c'est-à-dire par la présence ou l'absence de telle ou telle molécule morphogène. Ces molécules élaborées dans des régions délimitées diffusent : plus on s'éloigne de la zone émettrice, plus elles sont rares. Une frontière se dessine alors : d'un côté, les molécules morphogènes influent sur les cellules ; de l'autre, elles sont inopérantes. L'ensemble des molécules morphogènes, produites parfois en plusieurs endroits, confère à une région de l'embryon un contexte qui indique aux cellules la voie à suivre.

Dans un deuxième temps, après que la plaque s'est transformée en un tube neural, les signaux reçus par les futures cellules nerveuses diffèrent selon qu'elles sont à l'avant ou à l'arrière du tube. Cette différence conditionne le développement du cerveau, ou encéphale, à l'avant et de la moelle épinière, à l'arrière. Devenir des cellules du cerveau est le destin «naturel» des futures cellules nerveuses. En revanche, des facteurs sécrétés à l'arrière de l'embryon par les cellules d'un centre organisateur et du mésoderme (absent à l'avant de l'embryon) orientent les cellules vers la formation de la moelle épinière et maintiennent son statut «caudal». Ce phénomène a sans doute été fondamental pour qu'une tête et un cerveau volumineux, l'une des principales caractéristiques des vertébrés, puissent se développer au cours de l'évolution.

Dans les différents groupes de vertébrés, et malgré une diversité morphologique importante, les premières étapes de l'induction neurale obéissent aux mêmes mécanismes. Les différences sont uniquement quantitatives : l'intensité des signaux inducteurs et la durée pendant laquelle ils sont émis modifient les proportions des futures régions embryonnaires et les relations que ces régions établissent.

La segmentation du système nerveux

Outre les segments longitudinaux, deux régions se forment le long de l'axe dorsoventral (voir la figure 4). Les cellules issues du mésoderme qui forment la corde, et plus en avant, la plaque préchordale, sécrètent des molécules de la famille Hedgehog, tandis que les cellules de la ligne médiane émettent des facteurs WNT et BMP. Ces molécules émises aux pôles du tube établissent des gradients opposés qui déterminent le destin des cellules soumises à ces signaux. Le tube neural se scinde en deux grands compartiments : la partie dorsale est la lame alaire ; la partie ventrale est la lame basale. Toujours sous l'influence des facteurs WNT et BMP, les neurones de la lame alaire formeront les neurones sensoriels, tandis que ceux de la lame basale deviendront les neurones moteurs.

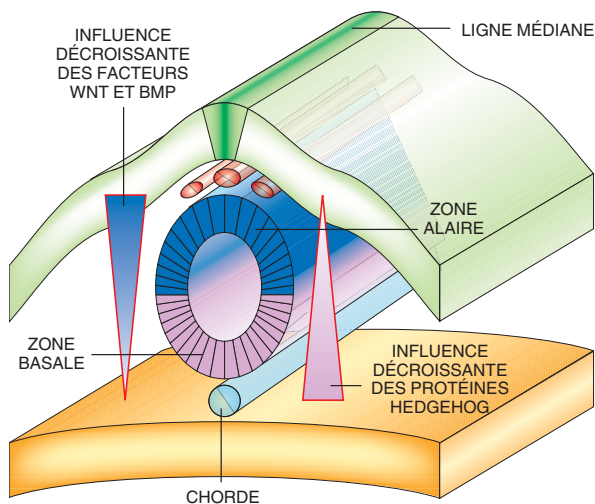
Dans la partie dorsale externe du tube, sous l'influence des facteurs WNT et BMP, un petit contingent de cellules s'isole et forme la crête neurale, une structure spécifique des vertébrés. Ces cellules sont à l'origine de nombreux composants du système nerveux périphérique, tels les nerfs sensoriels et le système nerveux «sympathique» qui gouverne, par exemple, la fréquence des battements cardiaques. Dans les premières étapes, toutes les cellules du tube neural prolifèrent, mais rapidement, les cellules qui arrêtent de se diviser migrent à la périphérie du tube, tandis que les cellules en division restent au centre, autour de la

lumière du tube, et constituent l'épithélium germinatif. Ces cellules sont des cellules «progénitrices» ou «cellules souches» neurales qui sont très nombreuses chez l'embryon et persistent tout au long de la vie des vertébrés, y compris chez l'être humain. Elles sont à l'origine des différents types de cellules qui constituent le système nerveux, c'est-à-dire les neurones, mais aussi les cellules de la glie, des cellules de soutien indispensables aux neurones pour conduire l'influx nerveux. Les gènes «proneuraux», nommés *Mash*, *Math* ou *Neurogénine*, exprimés de façon différente selon la position des cellules le long des deux axes du système nerveux, orientent la transformation des cellules souches en neurones ou en cellules gliales.

Les axes antéropostérieur et dorsoventral de l'embryon sont utilisés pour diviser le tube nerveux en segments. Cette régionalisation est également la conséquence de champs morphogénétiques et correspond à la transformation des signaux axiaux en compartiments. Là, les cellules acquièrent une information sur la place qu'elles occupent dans le tube neural, et poursuivent leur maturation grâce à l'expression de gènes de différenciation qui varient selon la position des cellules.

Après la formation du tube neural, on distingue quatre grandes régions : de l'avant vers l'arrière, le prosencéphale (ou cerveau antérieur), le mésencéphale (ou cerveau moyen), le rhombencéphale (le futur tronc cérébral), puis la moelle épinière. Chacune de ces régions se fragmente à son tour. La lumière du tube forme les ventricules du cerveau et le canal de l'épendyme qui court dans la moelle épinière.

Dans la partie postérieure du tube nerveux, c'est-à-dire dans le rhombencéphale et dans la moelle épinière, la segmentation dépend de l'expression de gènes *Hox* (voir la figure 5). Ces gènes appartiennent à la famille des gènes homéotiques, les gènes du développement, découverts chez



4. LA SEGMENTATION DU TUBE NERVEUX selon l'axe dorsoventral est déterminée par deux gradients opposés de molécules morphogènes. L'un résulte de la fabrication de protéines Hedgehog par la corde (en bleu clair) : plus les cellules du tube nerveux sont éloignées de la corde, moins elles subissent l'influence des protéines Hedgehog. À l'inverse, les cellules de la ligne médiane (en vert foncé) produisent des facteurs WNT et BMP dont la concentration et, par conséquent, l'effet diminuent dans les profondeurs de l'embryon. Au final, le tube est divisé en une région alaire (en bleu) d'où sont issus les neurones sensoriels, et une région basale (en rose) d'où naissent les neurones moteurs.