

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 dorsale 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.

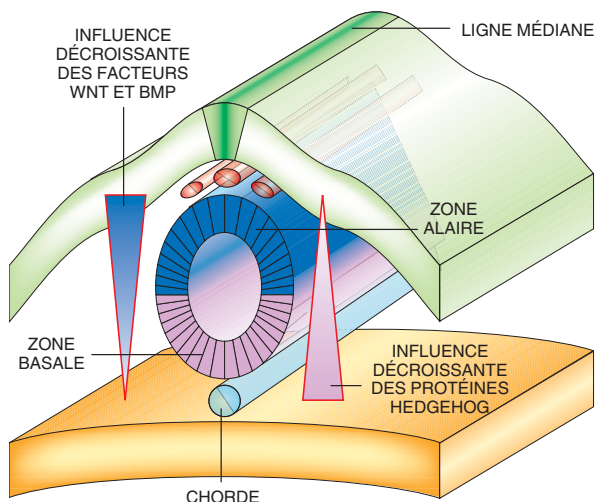
Dans la partie dorsale externe du tube, sous l'influence des facteurs WNT et BMP, un petit contingent de cellules s'isole et forme la crête neurale, une structure spécifique des vertébrés. Ces cellules sont à l'origine de nombreux composants du système nerveux périphérique, tels les nerfs sensoriels 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.

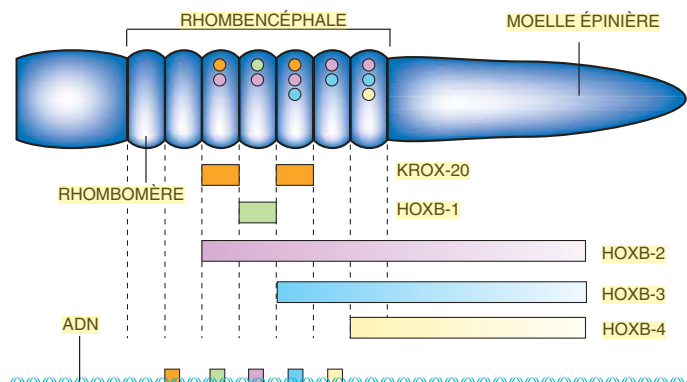
Les axes antéro-postérieur et dorso-ventral de l'embryon sont utilisés pour diviser le tube nerveux en segments. Cette régionalisation est également la conséquence de champs morphogénétiques et correspond à la transformation des signaux axiaux en compartiments. Là, les cellules acquièrent une information 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.

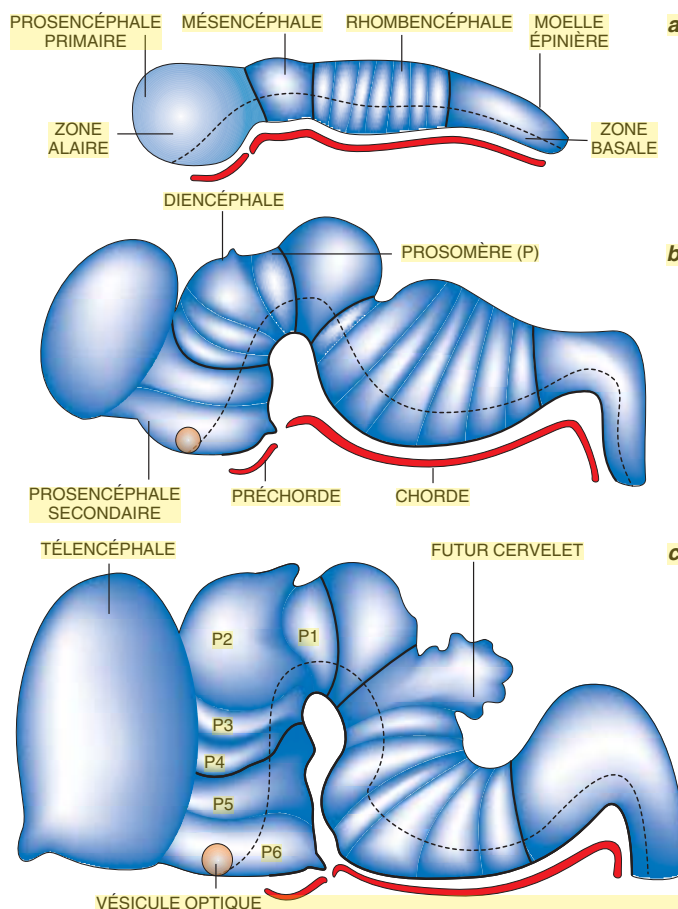
Dans la partie postérieure du tube nerveux, c'est-à-dire dans le rhombencéphale et dans la moelle épinière, la segmentation dépend de l'expression de gènes *Hox* (voir la figure 5). Ces gènes appartiennent à la famille des gènes homéotiques, les gènes du développement, découverts chez



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.



5. LA SEGMENTATION du rhombencéphale en rhombomères résulte, notamment, de l'expression de gènes *Hox* selon des combinaisons spécifiques de chacun des rhombomères. L'ordre d'expression des gènes *Hox*, qui forment des complexes, dans le rhombencéphale, suit quasiment l'ordre qu'ils occupent sur le chromosome. Ainsi, par exemple, le gène *HoxB₂* (en rose) est exprimé en premier, le gène *HoxB₃* (en bleu), en deuxième, puis *HoxB₄* (en jaune) en troisième, etc.



6. LE TUBE NERVEUX est constitué, après sa fermeture, de quatre régions : le prosencéphale primaire, le mésencéphale, le rhombencéphale divisé en rhombomères et la moelle épinière (a). Ces régions sont constituées d'une région alaire (dorsale) et d'une région basale (ventrale). À mesure que le tube se plie, sous l'action de centres organisateurs, le prosencéphale primaire se scinde en un diencéphale et en un prosencéphale secondaire, découpés respectivement en quatre et en deux prosomères (b). Le premier rhombomère est à l'origine du cervelet (c). Les régions alaires des deux prosomères du prosencéphale secondaire donneront naissance au télencéphale, futurs hémisphères cérébraux, et à la vésicule optique, futur œil.

la drosophile, dont les mutations peuvent bouleverser l'anatomie de l'animal, convertissant, par exemple, un appendice (une antenne) en un autre (une patte). Ils sont essentiels à la segmentation du tube nerveux postérieur, mais aussi à celle des tissus adjacents dérivés des deux autres feuillettes embryonnaires. Les protéines morphogènes qu'ils codent sont dites à homéodomaines, c'est-à-dire pourvues d'une région, très conservée au cours de l'évolution, qui reconnaît une séquence d'ADN, dite homéoboîte ; l'expression des gènes entourant la séquence homéobox est ainsi contrôlée.

La plupart des vertébrés ont quatre complexes de gènes *Hox*. Chacun d'eux est constitué d'une dizaine de gènes accolés selon un ordre précis. Le plus souvent, la région d'expression d'un gène *Hox* est corrélée avec sa position dans le complexe selon un principe de colinéarité. Ainsi, les gènes les plus éloignés dans le complexe sont exprimés dans les régions les plus antérieures de la moelle épinière ou du rhombencéphale.

Le rhombencéphale de tous les vertébrés est scindé en sept ou huit segments, nommés rhombomères. La segmentation en rhombomères gouverne la position occupée, dans le tronc cérébral, par les nerfs crâniens. La partie dorsale du premier rhombomère donne naissance au cervelet. Le nombre de segments de la moelle épinière varie d'une classe de vertébrés à l'autre, comme le nombre de vertèbres, de 24 chez l'être humain à plusieurs centaines chez certains poissons ou chez certains serpents.

Dans la moelle épinière, les cellules acquièrent également leurs caractéristiques fonctionnelles grâce à l'expression de programmes génétiques différents selon leur position le long des axes antéropostérieur et dorsoventral.

Le développement du cerveau antérieur

Dans les régions antérieures du tube neural, les principes qui guident l'organisation du tissu nerveux sont à la fois similaires et plus complexes que ceux qui ont cours dans la moelle épinière et dans le rhombencéphale. Après la détermination précoce du cerveau antérieur (le prosencéphale primaire), des centres organisateurs entraînent sa division en compartiments (voir la figure 6) : le diencéphale, d'où dérivent une partie de l'hypothalamus et le thalamus, et le prosencéphale secondaire, qui donnera les hémisphères cérébraux, les yeux et le bulbe olfactif. Ces centres organisateurs sont situés notamment dans la région antérieure du tube neural, sur la ligne médiane dorsale, sur la ligne médiane ventrale et dans le mésencéphale. Ils sécrètent des molécules signalisatrices, telles des protéines des familles FGF, BMP, Hedgehog et WNT. Il en résulte une grille de segmentation : le long de l'axe antéropostérieur, le diencéphale est divisé en quatre segments, dits prosomères, et le prosencéphale secondaire en deux prosomères. De plus, de la même façon que dans la moelle épinière, les deux zones sont divisées selon l'axe dorsoventral en une région alaire et en une région basale. Le télencéphale, d'où naissent les hémisphères cérébraux et les yeux, se développe ensuite à partir du domaine alaire des deux prosomères du prosencéphale secondaire.

Cette régionalisation est due à des combinaisons de gènes spécifiques qui confèrent dans chacun de ces segments une identité aux neurones. Le développement du télencéphale, la région du cerveau la plus volumineuse chez les mammifères, illustre à lui seul les principes qui

gouvernent l'évolution des régions cérébrales. L'exubérance de la croissance du télencéphale oblige le tube à se couder le long de l'axe antéropostérieur et à tourner de presque 180 degrés dans sa région moyenne : pendant des décennies, ce phénomène a brouillé la compréhension de la topographie relative des différents segments et a mis à mal quelques idées reçues.

Dans le télencéphale, les gènes *Mash* et *Neurogénine* exprimés dans l'épithélium germinatif du tube neural, déterminent une partie dorsale nommée pallium – le futur cortex – et une partie sous-palliale qui formera les noyaux gris du centre du cerveau (voir la figure 7). Le cortex des mammifères est formé de couches de neurones superposées qui migrent de façon radiale à partir de la paroi du tube neural. En revanche, chez les oiseaux, le pallium est organisé en noyaux, et chez les amphibiens et chez les poissons, ces régions sont moins bien délimitées.

L'élaboration des réseaux de neurones

Des études récentes ont montré que, chez les vertébrés à mâchoires, le pallium est divisé en quatre régions principales (le pallium médian, dorsal, latéral et ventral). Chez les mammifères, le pallium latéral correspond au cortex entorhinal qui reçoit surtout les informations olfactives. Le pallium médian est l'hippocampe qui participe à certaines formes de mémoire. Le pallium ventral, de taille restreinte chez les mammifères, mais développé chez les oiseaux, correspond au claustrum, une région d'intégration sensorielle, et à une partie du noyau amygdalien qui reçoit des informations olfactives. Le pallium dorsal est le néocortex proprement dit, où sont intégrées les informations sensorielles et où s'élaborent les mouvements volontaires et la plupart des fonctions cognitives supérieures.

La région sous-palliale est divisée par l'expression d'autres combinaisons de gènes, tels ceux des familles *Dlx*, *Nkx2*, et *Pax* : les compartiments qui en résultent sont le striatum, le pallidum et les régions entopédunculaire et amygdalienne, qui toutes, contribuent à élaborer des programmes moteurs et intègrent les informations sensorielles et l'expérience vécue en vue de contrôler les mouvements.

Cette régionalisation des cellules nerveuses est indispensable à leur différenciation. Les informations de position responsables de la segmentation du cerveau antérieur se traduisent par l'apparition de neurones qui diffèrent par la nature des médiateurs chimiques et par les connexions

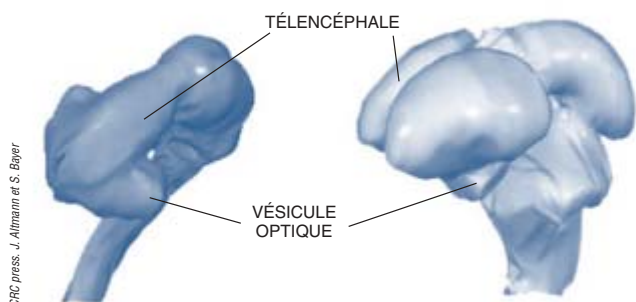
qu'ils établissent. Ainsi, les neurones du pallium fabriqueront principalement du glutamate, un neuromédiateur exciteur, et les neurones du sous-pallium synthétiseront du GABA, un neuromédiateur inhibiteur. Ces neurones établissent aussi des connexions afin de constituer les réseaux de neurones nécessaires aux fonctions élaborées de représentation et d'action qui caractérisent les vertébrés.

Ainsi, l'organisation topographique des structures et des connexions du cerveau antérieur des vertébrés se met en place, segment par segment, sous la dépendance de gènes du développement exprimés selon une grille de compartiments. Toutefois, les proportions des aires cérébrales, la nature de leurs connexions et les relations qu'elles établissent avec les différents territoires corporels varient selon les espèces. En effet, le pallium et les structures qui en dérivent sont dévolus à la réception et à l'intégration des informations sensorielles, au contrôle moteur et à la plupart des fonctions de cognition. Ces facultés, préalables à une représentation du monde, et à l'émergence de la conscience diffèrent notablement, chez les vertébrés, d'une espèce à l'autre. Aussi, le télencéphale est-il la plus variable des structures cérébrales chez les vertébrés.

Parmi les différences, la principale est sa taille relative par rapport aux autres régions du cerveau. Par exemple, chez beaucoup de poissons ou d'amphibiens, le pallium est plus petit que le bulbe olfactif ou que le cervelet. En revanche, chez les mammifères, il est très volumineux. La division du pallium en aires fonctionnellement spécialisées varie notablement d'une espèce à l'autre. Chez les poissons et chez les amphibiens, les informations sensorielles sont le plus souvent traitées dans les mêmes régions du pallium, tandis que chez les serpents, les lézards et les oiseaux, le pallium présente des ébauches d'aires spécialisées. Cette spécialisation requiert, d'une part, un grand nombre de neurones, c'est-à-dire, un pallium volumineux, et, d'autre part des connexions particulières avec les organes des sens ou avec la périphérie du corps.

L'organisation fonctionnelle

Dans le cerveau des êtres humains, l'organisation des zones de représentations sensorielle et motrice dans le cortex est spécialisée à l'extrême : elle nécessite une expansion considérable des régions associatives du cortex permettant une représentation de son propre comportement et de celui des autres.



7. L'ŒIL naît d'une excroissance, la vésicule optique. Le cerveau dérive d'une autre excroissance, le télencéphale, qui, sous l'action de centres organisateurs (en rouge) croît démesurément, se scinde



en deux hémisphères et se divise en un pallium (en vert), c'est-à-dire le futur cortex, et en une zone sous-palliale (en jaune) à l'origine de structures internes du cerveau, tels les noyaux gris.