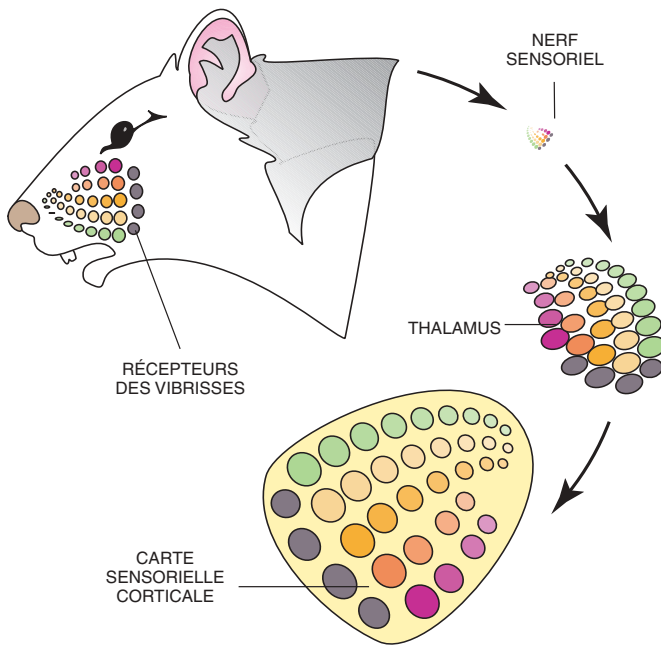




8. LA TOPOGRAPHIE des organes sensoriels, telles les vibrisses d'un rat, coïncide avec leur représentation sous forme de cartes fonctionnelles dans le cortex. Les nerfs sensoriels, ici les nerfs trijumeaux, et le thalamus sont nécessaires à leur élaboration. Ces représentations corticales sont en partie déterminées par des gènes, mais aussi, après la naissance, par l'activité des neurones. L'élaboration des cartes a lieu, chez le rat, pendant une période bien déterminée qui n'excède pas quelques jours ; chez l'être humain, elle dure plusieurs années. Les cartes sont modelées par l'expérience et par l'apprentissage.

Dans le cortex de l'organisme adulte, les perceptions sensorielles se «projettent» selon des «cartes», c'est-à-dire des régions qui correspondent point par point à la répartition des récepteurs des organes sensoriels : un petit groupe de neurones corticaux est spécifiquement dédié à chaque terminaison sensorielle. L'ensemble de ces groupes reproduit la topographie des terminaisons nerveuses correspondantes ; c'est, par exemple, le cas des vibrisses (les moustaches) des souris (voir la figure 8). Des cartes semblables participent à l'élaboration du mouvement. Comment ces cartes se mettent-elles en place ? Dans le pallium dorsal, le futur néocortex, la division du cortex en aires spécialisées dépend, d'abord, de mécanismes de détermination génétique (les gènes *Emx1/2* ou *Pax6* influent, par exemple, sur la taille des régions corticales occupées par les cartes fonctionnelles), puis de l'influence des interactions avec l'environnement.

Le moment du développement cérébral pendant lequel ces cartes corticales s'établissent est contrôlé avec précision. Chez le chat, l'activité des neurones sensoriels influe sur la formation des cartes pendant une dizaine de jours après la naissance, alors que dans l'espèce humaine, elle modèle le cortex, surtout durant les deux premières années de la vie, et même au-delà. Au final, les cartes fonctionnelles reflètent fidèlement à la fois la topographie des organes sensoriels et l'intensité de leur utilisation.

Quels mécanismes ont guidé l'évolution des cerveaux antérieurs des vertébrés, puisqu'un nombre restreint de gènes façonne l'ensemble des propriétés du système nerveux ? Quelques mutations de ces gènes ont vraisemblablement modifié la façon dont les principales régions cérébrales se développent et se connectent. Ces

changements ont surtout été quantitatifs : par exemple, si deux animaux ont à un moment donné de leur développement le même nombre de cellules dans un compartiment donné de l'embryon, mais que, chez l'un d'eux, ce compartiment est le siège de trois divisions cellulaires supplémentaires, huit fois plus de cellules seront produites dans cette région.

Cette hétérochronie est le cœur du paradoxe du développement embryonnaire cérébral et de son évolution. Alors qu'un même plan général organise la formation du système nerveux chez tous les vertébrés, la variabilité dans le détail de l'utilisation du plan a entraîné l'immense diversité des formes et des fonctions qui ont été sélectionnées au cours de l'évolution des vertébrés. Ces ressemblances et ces différences, lorsqu'elles sont interprétées à la lumière des connaissances sur l'évolution des espèces, fournissent les éléments d'un scénario qui tend à décrire les principales étapes de la diversification du système nerveux des vertébrés. La démarche suivie par les embryologistes et anatomistes consiste à interpréter les caractéristiques communes à plusieurs espèces ou à plusieurs groupes d'espèces comme héritées de leur ancêtre commun. Ces ressemblances héritées de l'ascendance sont des homologies. En retour, la méthode comparative met en évidence les spécialisations des différents groupes d'espèces.

Ainsi, au cours de l'évolution la «nature» n'a pas eu à «inventer» de nouveaux gènes ou de nouveaux mécanismes génétiques et moléculaires du développement embryonnaire ; elle a simplement modifié la durée d'action et l'intensité de divers facteurs. Une multitude de structures anatomiques différentes dotées des fonctions nécessaires a été sélectionnée chez les organismes en fonction du milieu naturel où ils évoluent.

Au cours de l'évolution des mammifères, les modifications de l'expression des gènes qui ont retardé le développement cortical jusqu'après la naissance ont permis à l'histoire individuelle d'imprimer sa marque sur l'organisation du cortex et à une conscience de soi d'émerger. L'espèce humaine a coutume de s'émerveiller pour son propre cerveau et sur ses formidables capacités. Cet émerveillement doit s'étendre aujourd'hui à la diversité des comportements animaux et à ses fondements neurobiologiques. Comprendre en quoi le système nerveux de l'homme est unique nécessite d'abord de comprendre en quoi il est différent de celui de nos cousins animaux, proches ou éloignés dans l'arbre phylogénétique.

Philippe VERNIER dirige le Laboratoire Développement, évolution, plasticité du système nerveux, à l'Institut Alfred Fessard du CNRS, à Gif-sur-Yvette.

J. GEHRARDT et M. KIRCHNER, *Cells, Embryos and Evolution*, ed. Blackwell Science Inc., Malden, USA, 1997.

S. GILBERT, *Developmental Biology*, Sinauer, sixième édition, ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, USA, 2000.

L. PUELLES, *Brain segmentation and forebrain development in amniotes*, in *Brain Res. Bull.*, vol. 55, pp. 695-710, 2001.

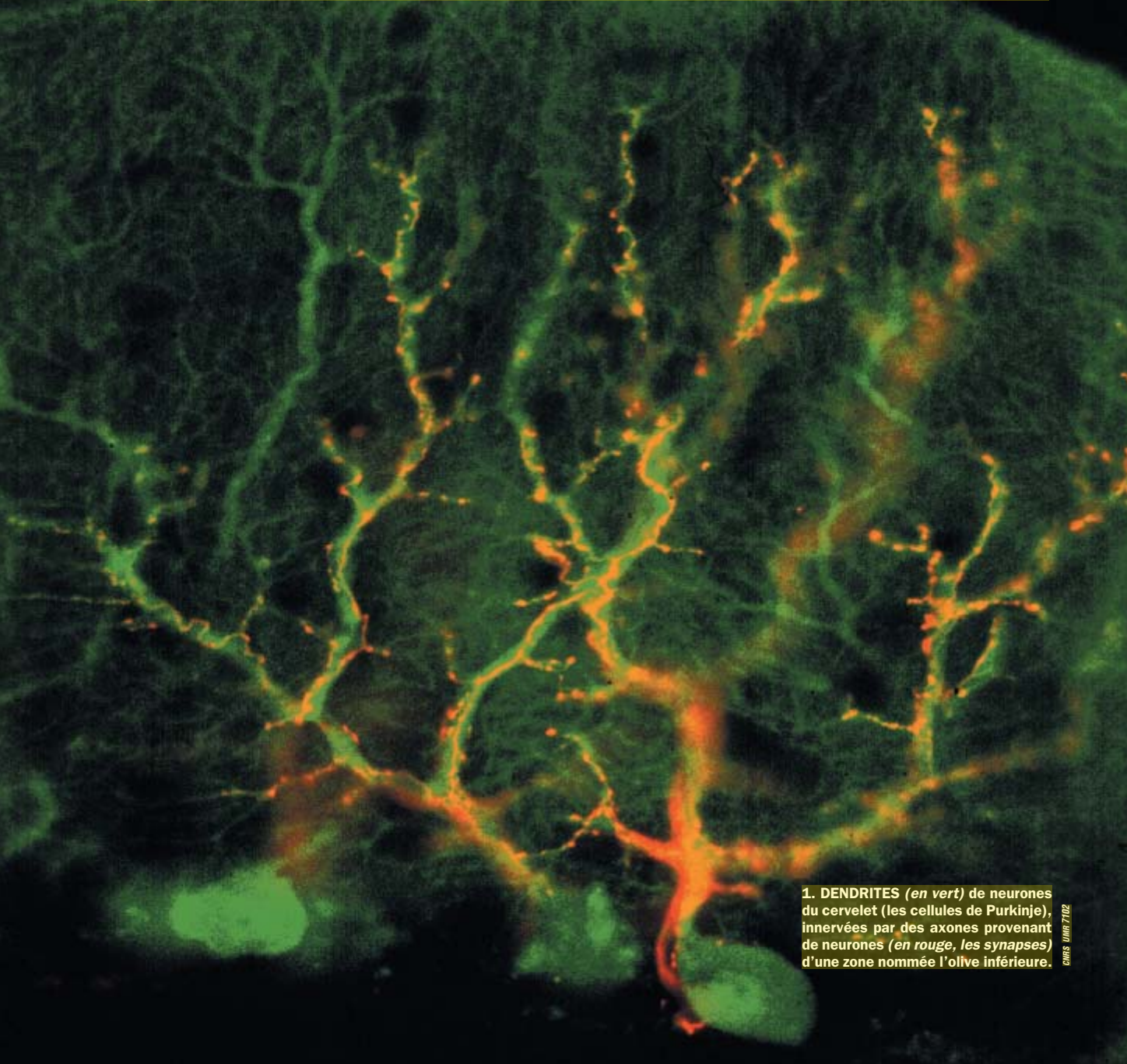
S. PALLAS, *Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification*, in *Trends Neuroscience*, vol. 24, pp. 417-423, 2001.

N. BERTRAND, D. CASTRO et F. GUILLEMOT, *Proneural genes and the specification of neural cell types*, in *Nature Review Neuroscience*, vol. 3, pp. 517-530, 2002.

Le câblage du cerveau

ALAIN CHÉDOTAL

Comment les milliards de connexions entre neurones s'établissent-elles? Comment les prolongements des neurones «savent»-ils reconnaître leur territoire cible? Aujourd'hui on sait que le hasard a peu de place dans ces mécanismes complexes partiellement contrôlés par les gènes et par l'environnement.



1. DENDRITES (en vert) de neurones du cervelet (les cellules de Purkinje), innervées par des axones provenant de neurones (en rouge, les synapses) d'une zone nommée l'olive inférieure.

CHRIS DUNN/THE

Où est inscrit le plan des connexions entre neurones ? Comment les mille milliards de neurones du cerveau humain établissent-ils leur million de milliards de connexions, les synapses ? L'ADN humain ne compte qu'environ 30 000 gènes, un nombre notablement insuffisant pour attribuer, lors du développement, une adresse de destination spécifique à chacune des ramifications des neurones. Ainsi l'établissement de ce réseau n'est qu'en partie sous le contrôle des gènes.

Pourtant, les recherches menées par les neuroanatomistes depuis la fin du XIX^e siècle ont montré que les connexions cérébrales sont organisées de façon extrêmement précise. Le corps cellulaire des neurones est prolongé par un axone, longue structure filiforme et ramifiée qui peut atteindre plusieurs dizaines de centimètres de longueur, et qui innerve d'autres neurones. Après avoir découvert que le cerveau est organisé en régions formées de neurones morphologiquement distincts, on a mis en évidence que chaque neurone au sein d'un même ensemble envoie son axone vers des régions particulières du système nerveux, et reçoit des axones en provenance d'un nombre souvent limité de neurones, la topographie de ces connexions étant quasi immuable d'un individu à l'autre.

Pendant des décennies, les neurobiologistes ont proposé différents mécanismes qui contrôlèrent, au cours du développement, la mise en place de ces connexions neuronales. Certains pensaient que la croissance des axones était aléatoire, et que les réseaux définitifs émergeaient du fonctionnement même du cerveau, par élimination des connexions non fonctionnelles. Selon d'autres biologistes, les projections étaient, dès le départ, organisées précisément, en raison de la présence dans l'environnement de l'axone en développement de signaux moléculaires indiquant « la route à suivre » jusqu'aux neurones cibles. Les travaux menés au cours de ces 30 dernières années ont validé la seconde hypothèse. Les axones sont notamment guidés à longue distance par des molécules qui diffusent dans le milieu extracellulaire. Une fois parvenus dans la région de destination, ils identifient précisément leur cible grâce à des signaux chimiques présents sur sa membrane. La mise en évidence de ces mécanismes et l'identification des molécules mises en jeu pourraient déboucher dans un avenir proche sur l'élaboration de médicaments capables de stimuler la régénération des connexions rompues en cas de lésion.

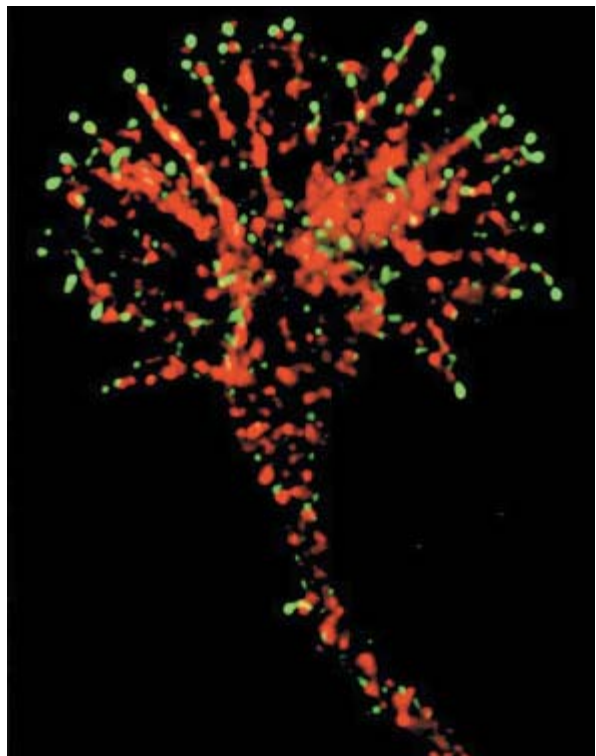
Le guidage à longue distance

Comment les axones des neurones sont-ils guidés vers la bonne cible ? La structure cellulaire qui détient la clef de l'énigme se trouve à l'extrémité des axones en développement : le cône de croissance. On doit sa découverte au neuroanatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, prix Nobel de médecine en 1906. Le cône de croissance est constitué d'une large région centrale, le lamellipode, d'où émergent des prolongements mobiles, les filopodes (voir la figure 2). Le cône de croissance a plusieurs rôles. D'une part, il assure la croissance de l'axone : les protéines et les molécules constitutives des membranes qui permettent l'élongation de l'axone s'incorporent à la membrane à son niveau. D'autre part, le cône de croissance guide l'axone. La croissance de l'axone jusqu'à sa cible n'est qu'une longue série de courtes phases de croissance, de pauses et de « choix ». Les travaux réalisés sur des cultures de neurones embryonnaires ont indi-

qué que ce guidage est chimique : les filopodes présentent sur leur membrane des récepteurs grâce auxquels ils évaluent leur environnement. Les filopodes sont comparables à des tentacules qui balayent en permanence les alentours du cône. Si l'environnement est adéquat, le filopode s'ancre et tracte l'axone pour le rapprocher du neurone cible. Sinon, il se rétracte rapidement en quelques secondes. Ce mouvement de rétraction, puis d'élongation, est produit par dépolymérisation, puis repolymérisation du squelette d'actine du filopode.

Le premier choix que doivent effectuer des axones a lieu au stade embryonnaire, alors que la moelle épinière et le cerveau viennent tout juste d'apparaître (voir *Le développement et l'évolution du système nerveux*, par Philippe Vernier, page 50). La quasi-totalité des espèces animales présente une symétrie bilatérale, un côté du corps étant l'image en miroir de l'autre côté. Le système nerveux n'échappe pas à cette règle, à quelques rares exceptions près, notamment liée au sexe de l'individu. Les axones des premiers neurones doivent décider s'ils traversent ou non la ligne médiane du corps. Ceux qui la traversent, dits commissuraux, jouent un rôle essentiel dans le processus de coordination des informations perçues.

Ramón y Cajal soupçonna que certaines cellules situées le long de la moelle épinière du côté ventral – elles forment ce que l'on nomme la plaque du plancher (voir la figure 3) – guident les axones commissuraux dans leur traversée, car il avait observé que ceux-ci s'orientent vers elle dès son apparition. Cette proposition fut vivement contestée et sombra dans l'oubli pendant près d'un siècle. Ce n'est qu'à la fin des années 1980 qu'on obtint la première démonstration de



Frank Gerlier / MIT, Boston

2. UN CÔNE DE CROISSANCE observé grâce à des molécules fluorescentes ancrées sur sa membrane. Le cône déploie à son extrémité de nombreux filopodes grâce auxquels il explore son environnement et « décide » de la direction qu'il emprunte jusqu'à son neurone cible.