

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.

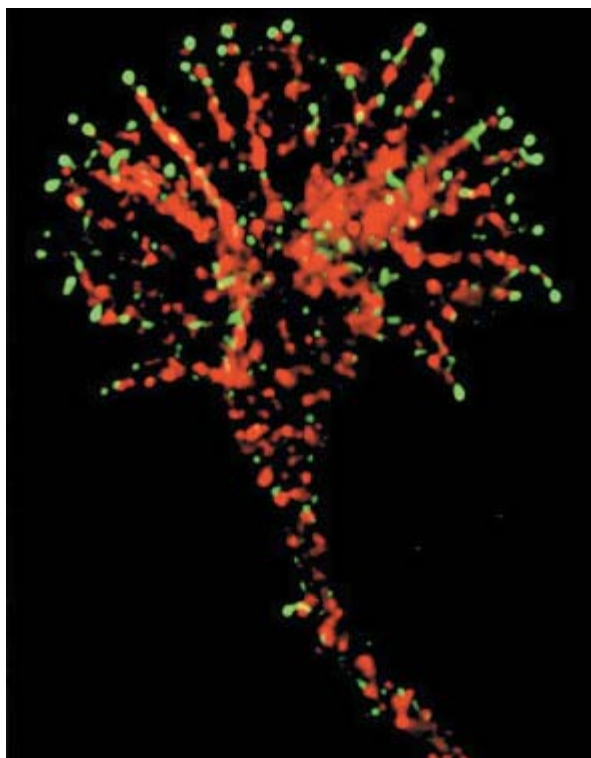
Le guidage à longue distance

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



Franck Gauthier / 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.