

## Neurobiologie moléculaire et fonctionnelle

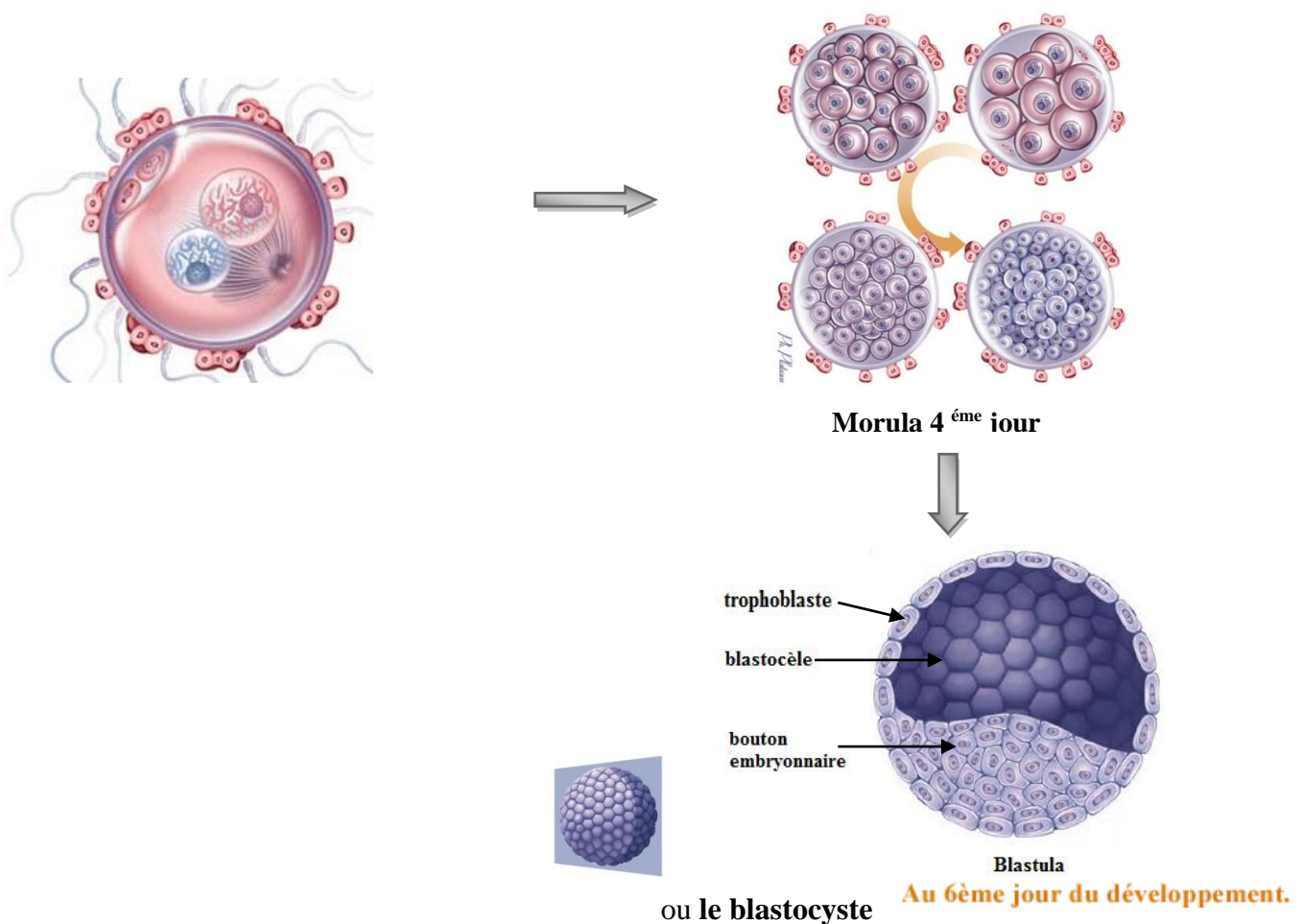
### Embryologie et développement du système nerveux

#### 1. La mise en place du système nerveux chez l'homme

Les cellules qui donneront le système nerveux s'individualisent à un stade très précoce de la formation de l'embryon des vertébrés.

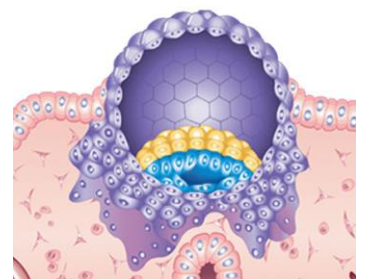
##### - de l'œuf fécondé au bouton embryonnaire

Dès la fécondation, les divisions cellulaires (ou mitoses) successives conduisent à la formation d'un œuf fait de 2, puis 4, 8, 16, 32, 64 cellules (blastomères) dont la taille diminue de plus en plus. Celles-ci vont alors se repousser vers la périphérie pour former un bouton embryonnaire, d'où dérivera l'embryon.



##### - du bouton embryonnaire au disque embryonnaire

A ce stade (au 8<sup>ème</sup> jour), les cellules du bouton embryonnaire continuent à se diviser et commencent à se différencier en se disposant en deux feuillets superposés (ectoderme : cellules cubiques, feuillet dorsal et endoderme : cellules aplaties, le feuillet ventral) qui vont constituer le disque embryonnaire. En même temps, en raison d'un phénomène d'apoptose, le centre du **bouton embryonnaire** se creuse d'une cavité, la **cavité amniotique**, bordée un versant par l'**ectoderme primaire**, sur l'autre versant par quelques cellules aplaties situées à la face interne du trophoblaste, les **amnioblastes**.

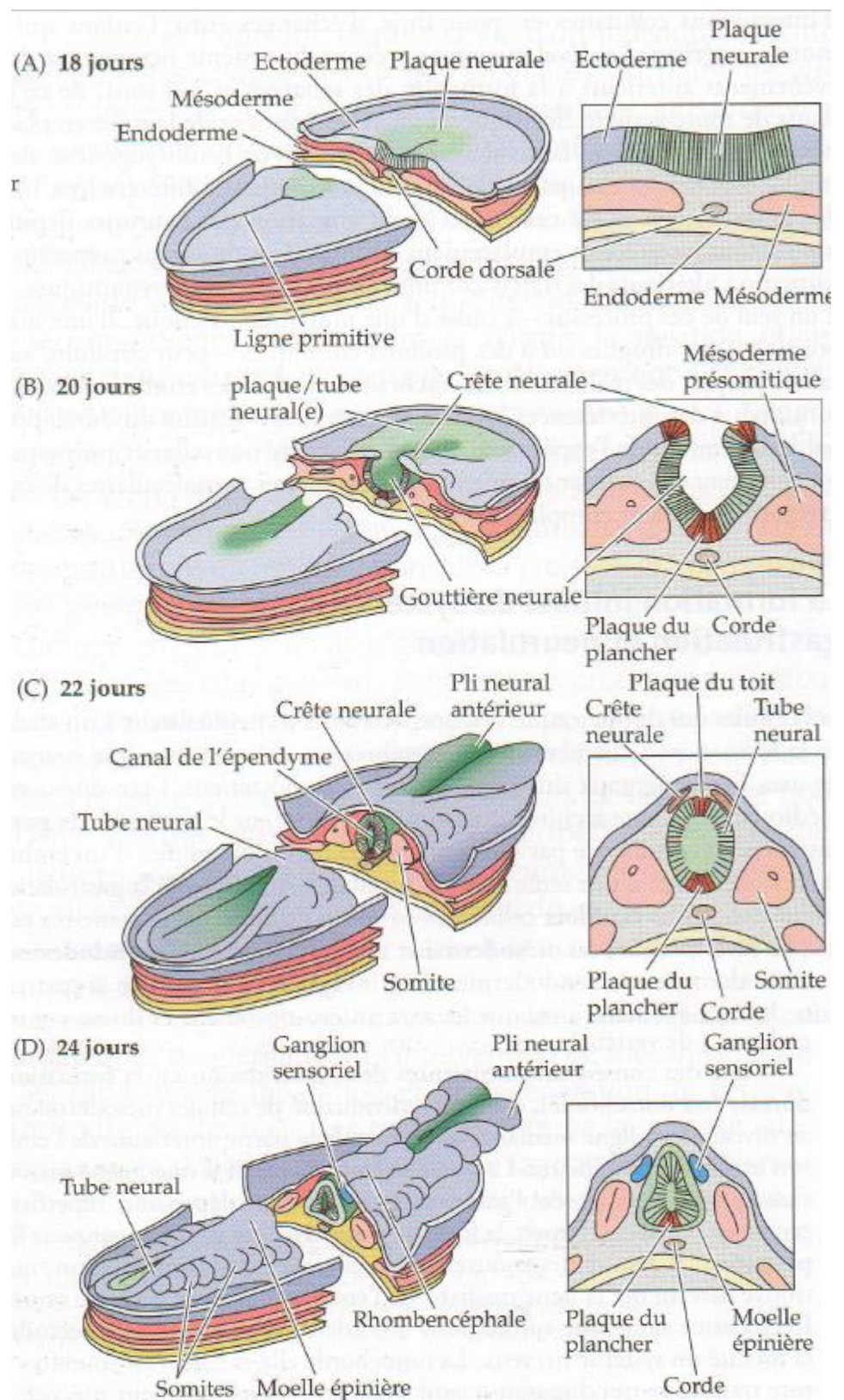


## Développement du système nerveux

### ✓ La 3<sup>ème</sup> semaine du développement : de la plaque neurale à la gouttière neurale

Mise en place du troisième feuillet (mésoderme) dont la plus superficielle, l'ectoderme donnera l'épiderme de la peau et la **totalité du système nerveux**.

**Figure 2.** Neurulation de l'embryon de mammifère. A gauche, vues dorsales d'un embryon humain à différents stades du développement précoce. A droite, les schémas encadrés représentent des coupes transversales passant par le milieu d'un embryon de l'âge indiqué. (A) A la fin de la gastrulation et au début de la neurulation, la corde dorsale se forme par invagination du mésoderme dans la région de la ligne primitive. L'ectoderme situé au-dessus de la corde prend alors le nom de plaque neurale. (B) A mesure que la neurulation progresse, la plaque neurale commence à se replier sur elle-même au niveau de la ligne médiane contiguë à la corde, formant la gouttière neurale et, finalement, le tube neural. La partie de la plaque neurale située juste au-dessus de la corde se différencie en plaque du plancher, tandis que sur les rebords de la plaque neurale s'individualisent les crêtes neurales (dans la région la plus éloignée de la corde). (C) Une fois que les bords de la plaque neurale se sont soudés sur la ligne médiane, le tube neural est formé. De chaque côté du tube neural, le mésoderme s'épaissit et se subdivise en structures, appelées somites, qui sont les précurseurs de la musculature et du squelette axiaux. (D) Au cours du développement ultérieur, le tube neural situé près des somites forme l'ébauche de la moelle épinière, les crêtes neurales donnant naissance aux ganglions spinaux et aux ganglions végétatifs (éléments principaux du système nerveux périphérique). Enfin, les extrémités antérieures du tube neural (plis neuraux antérieurs) se rejoignent sur la ligne médiane et continuent à s'étendre pour donner naissance au cerveau.





- Au **dix-huitième/dix-neuvième jour**, l'ectoderme s'épaissit sur la ligne médiane, C'est épaissement plus large dans sa partie crâniale, c'est **la plaque neurale**, qui présente une croissance cellulaire très rapide et s'étend progressivement vers la partie caudale (Figure 2A).
- A la fin de la troisième semaine, **les bords de la gouttière se rejoignent** et commencent à fusionner dans la partie moyenne du disque embryonnaire pour constituer le **tube neural**. Au moment de cette fusion, **les crêtes neurales s'isolent** dans le mésenchyme intra-embryonnaire sous-jacent de part et d'autre du tube neural (Figure 2B).

#### ✓ La 4<sup>ème</sup> semaine de développement

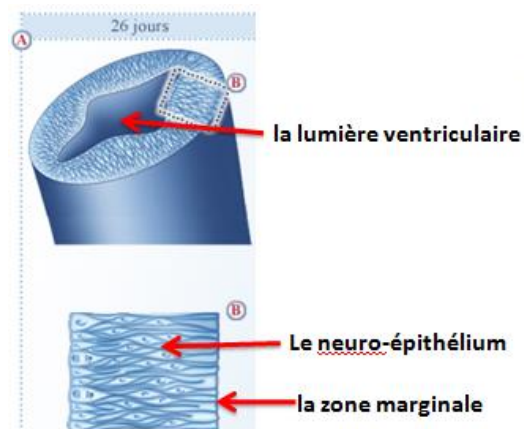
C'est au cours de la quatrième semaine du développement que s'achève l'embryogenèse et que commence l'organogenèse.

##### • Le tube neural

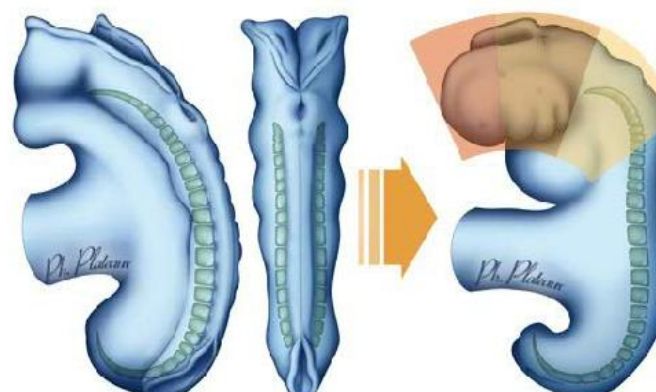
Au cours de la quatrième semaine, la gouttière neurale se soude par ses bords et se transforme en **tube neural**. Cette **soudure** commencée au niveau de la partie moyenne, s'étend vers les extrémités mais chaque extrémité reste provisoirement ouverte dans la cavité amniotique. Ces deux ouvertures s'appellent **les neuropores antérieur et postérieur** (Figure 2 D). Le **neuropore antérieur** se ferme au 25<sup>ème</sup>-26<sup>ème</sup> jour et le **neuropore postérieur** se ferme au 28<sup>ème</sup> jour.

Le système nerveux prend alors la forme d'un **tube creux** de calibre réduit (future moelle épinière) avec une **extrémité crâniale** plus large (futur cerveau ou encéphale) repliée sous la face ventrale de l'embryon au moment de la délimitation.

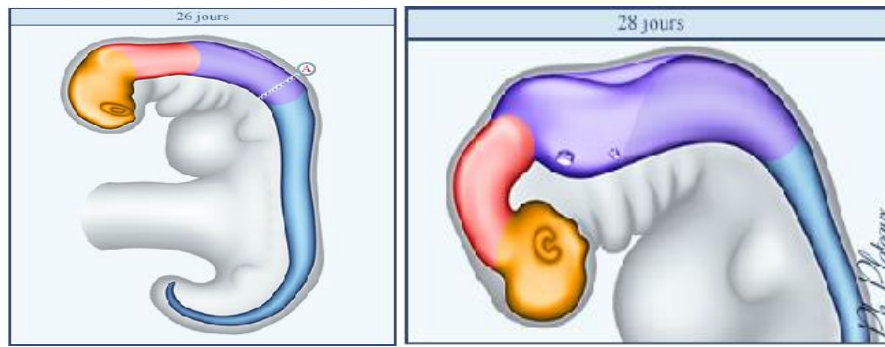
**Le tube neural** : il est constitué initialement d'un manchon cylindrique constitué de deux couches concentriques : l'une, le **neuro-épithélium**, borde la **lumière ventriculaire** ; l'autre, la **zone marginale**, périphérique, est au contact des méninges.



A la fin de la quatrième semaine, l'extrémité encéphalique présente **trois zones dilatées** : le **proscéphale**, le **mésencéphale** et le **rhombencéphale**.



- Le prosencéphale
- Le mésencéphale
- Le rhombencéphale

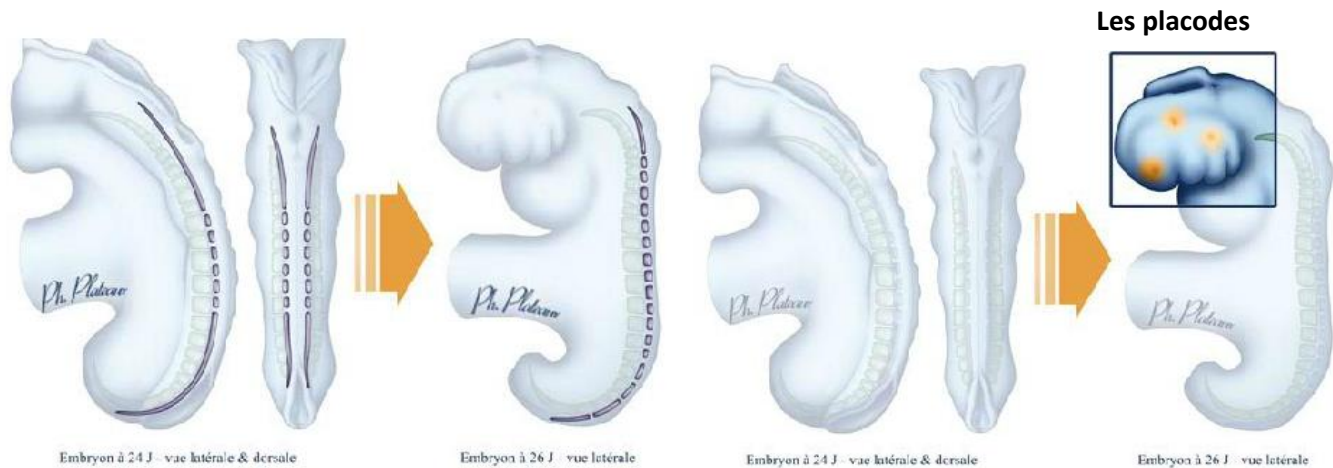


Les vésicules cérébrales primitives

- Les crêtes neurales

Les crêtes neurales se fragmentent en petits amas cellulaires disposés sur le même plan transversal que les somites : ces amas constituent les **ébauches des ganglions spinaux**.

L'ectoderme se modifie peu au cours de la quatrième semaine sauf au niveau de l'extrémité céphalique où il apparaît des zones de différenciation à destinée sensorielle: les **placodes** (auditives, olfactives et optiques ou cristalliniennes).



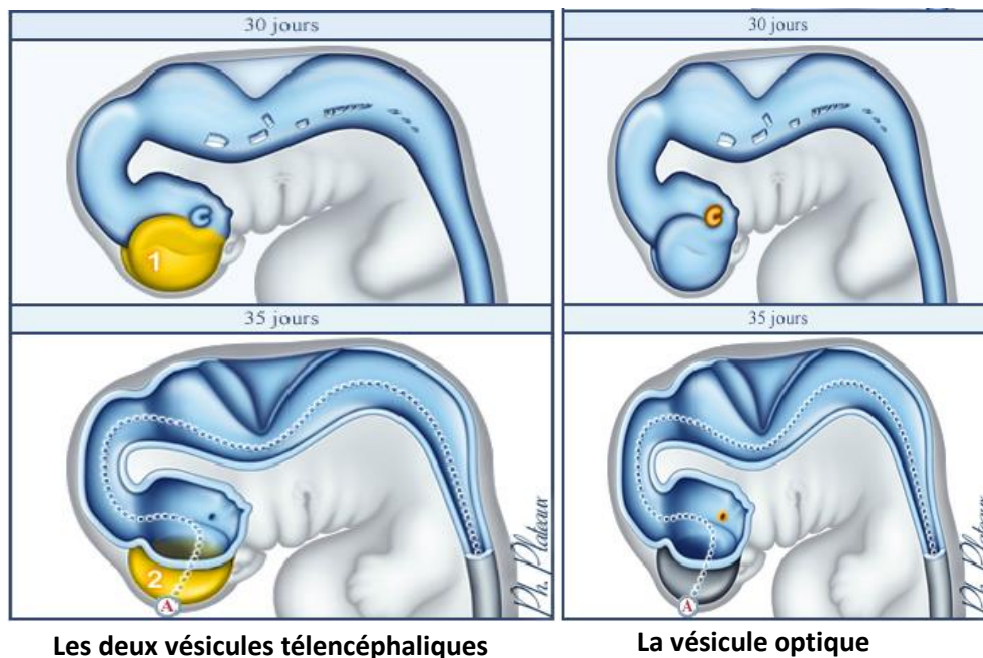
Les crêtes neurales se fragmentent

- ✓ De la 5<sup>ème</sup> semaine
- Le tube neural

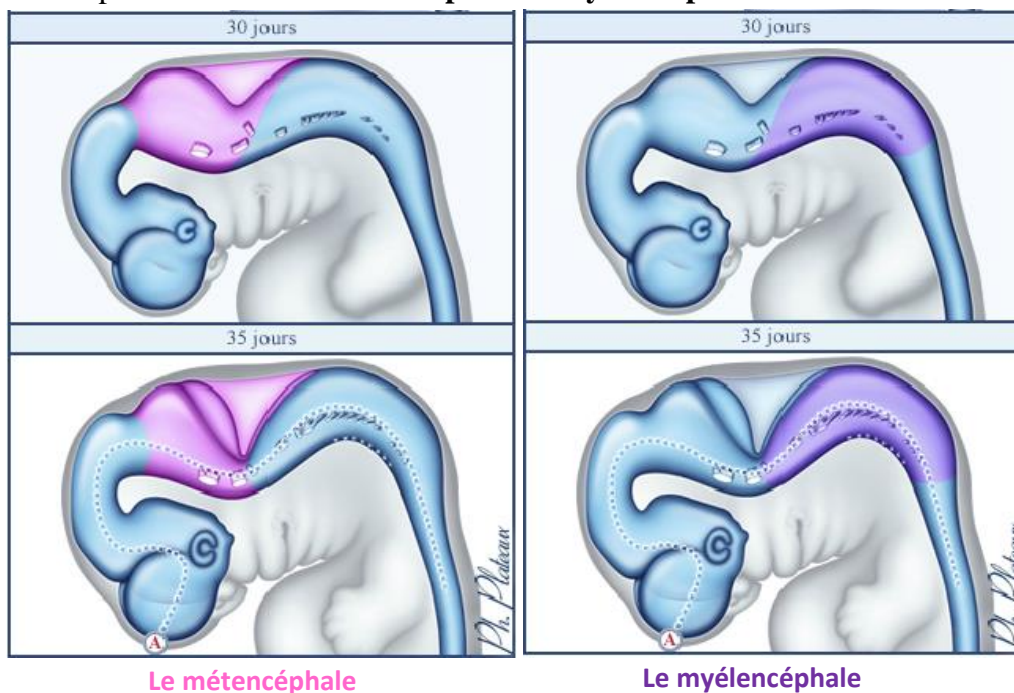
Les vésicules cérébrales primitives se modifient pour faire place aux **vésicules cérébrales secondaires** :

- Le **prosencephale** se divise en **télencéphale** et **diencephale**

Dès son individualisation le télencéphale se dédouble en **deux vésicules télencéphaliques** qui viennent se placer de chaque côté du diencephale tandis que les évaginations latérales du prosencephale, apparues dès la 4<sup>ème</sup> semaine, restent attachées au diencephale et se développent pour donner de chaque côté la **vésicule optique** qui entrera dans l'ébauche de l'œil.



- Le **mésencéphale** ne se modifie pas
- Le rhombencéphale se divise en **métencéphale** et **myélocéphale**



Ces cinq vésicules donneront les structures nerveuses centrales situées dans la boîte crânienne et que l'on regroupe sous le terme d'**encéphale**.

#### ✓ De la sixième semaine au deuxième mois

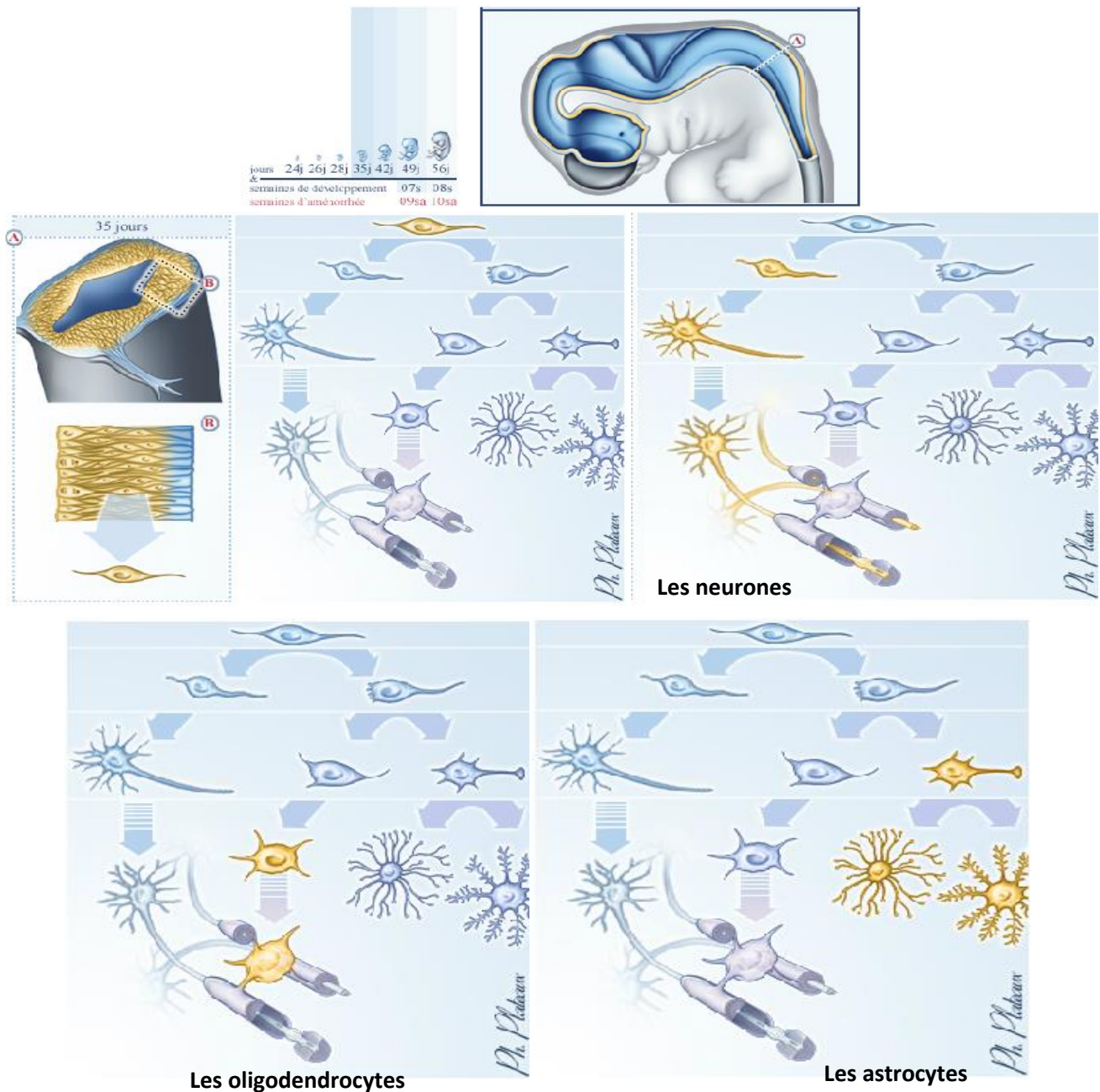
L'activité mitotique intense va entraîner un épaississement important de la paroi des vésicules cérébrales. La différenciation cellulaire du **neuro-épithélium** initial donne naissance à des neurones et à des **cellules gliales** qui constituent la **substance grise**.

Les cellules dérivées du neuro-épithélium vont présenter des formes différentes et une topographie spécifique selon les zones du cerveau, les neurones se disposant soit en strates superposées soit sous forme d'amas de substance grise appelés « **noyaux** ». Dès leur individualisation, les neurones génèrent leurs prolongements, leurs **axones** seront ultérieurement entourés d'une **gaine de myéline** du fait de l'activité de



cellules gliales, les **oligodendrocytes**. Ces axones myélinisés vont se grouper en faisceaux et former la **substance blanche**.

D'autres cellules de la glie, dérivées du neuro-épithélium, vont se différencier au contact des neurones et des vaisseaux : les **astrocytes** qui interviendront dans le fonctionnement des neurones.



- La moelle spinale

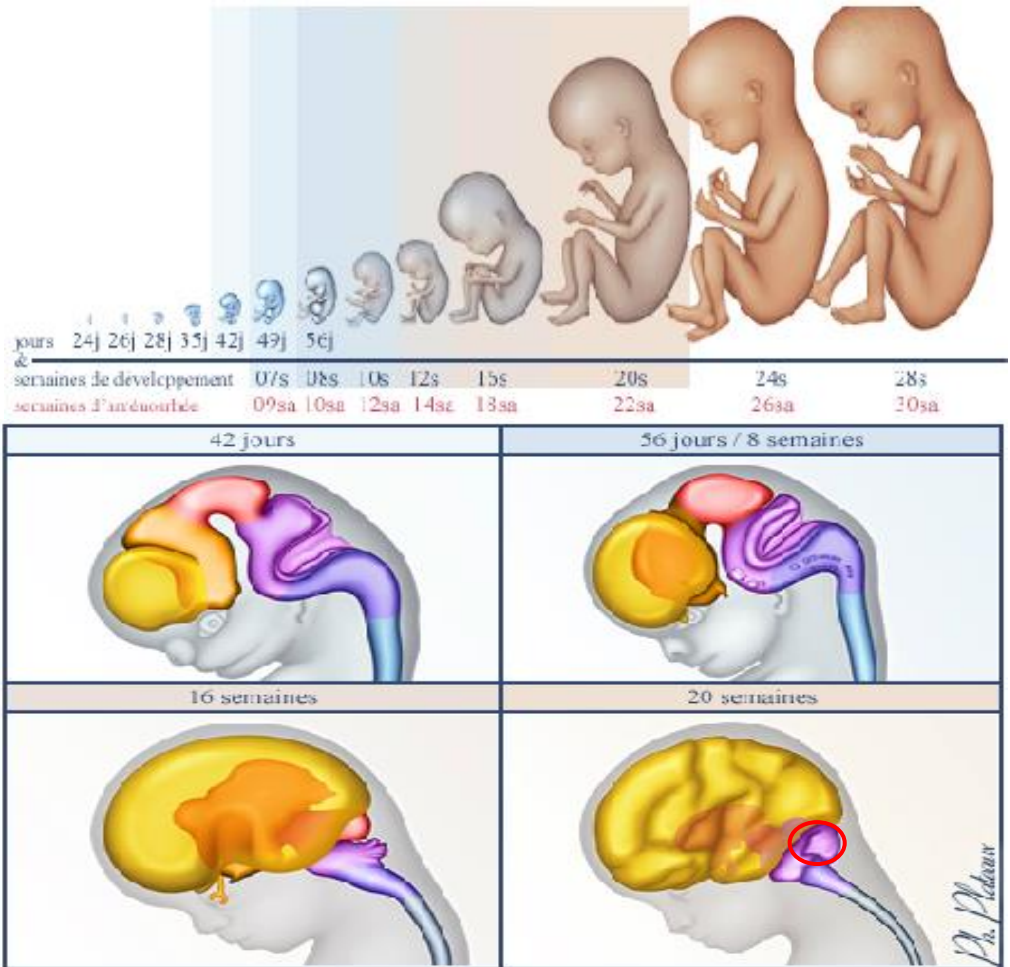
Comme au niveau des vésicules cérébrales, le neuro-épithélium va donner naissance aux différentes catégories de neurones et de cellules gliales qui vont constituer une couche intermédiaire, la **zone du manteau**. La prolifération cellulaire et les migrations déterminent la formation de zones plus denses en corps cellulaires qui constituent des colonnes sur toute la hauteur de la moelle.

- Les cavités ventriculaires

La cavité du tube neural évolue en même temps que se constituent les vésicules cérébrales pour constituer les cavités ventriculaires qui contiendront le liquide cérébro-spinal. Ces cavités sont bordées par une couche de cellules de nature gliale dérivées du neuro-épithélium : les **épendymocytes**.

✓ **A la fin du deuxième mois**, les différentes parties du cerveau sont constituées, elles continueront de se transformer pendant toute la vie fœtale et même au delà de la naissance. Les transformations les plus importantes concernent :

- les **vésicules télencéphaliques** qui se développent en arrière et recouvrent complètement **diencephale** et **mésencéphale** pour constituer les futurs **hémisphères cérébraux** et
- la face postérieure du **métencéphale** qui s'épaissit pour donner l'ébauche du **cervelet**.



Le diencephale

Le mésencéphale

Les hémisphères cérébraux

Le métencéphale

Le cervelet

Le développement est différent selon les structures qui constituent le SN. Interviennent essentiellement deux processus :

- **Les migrations cellulaires** sont d'autant plus importantes que l'on progresse vers l'extrémité crâniale du SNC. Quasi inexistantes dans la moelle, elles prennent place dans le tronc cérébral, et sont au maximum dans le cervelet et les hémisphères cérébraux.

- **La colonisation** des diverses structures du SNC par des axones myélinisés, issus de corps cellulaires neuronaux provenant de localisations différentes, modifie l'architecture initiale. Au niveau de la moelle, ces faisceaux de substance blanche (SB) se disposent en périphérie de l'axe gris. Dans le cervelet et les hémisphères cérébraux, ils forment une masse de SB située entre les noyaux gris centraux et le cortex.

Les processus de différenciation des neurones et des cellules gliales sont régis par des mécanismes d'ordre génétique et font intervenir divers facteurs de croissance, mais les facteurs environnementaux jouent également un rôle.

## 2. Les mécanismes de contrôle de la neurogenèse

La neurogenèse est un processus complexe permettant d'édifier de nombreuses structures anatomiquement et fonctionnellement différentes. Cette mise en place, accompagnée d'une spécialisation des régions du système nerveux, est assurée par différents mécanismes moléculaires, eux-mêmes sous le contrôle de l'expression génique.

## 2.1. Les subdivisions du tube neural

Lors de l'embryogenèse, le tube neural se différencie en différentes régions. Ce phénomène, commun à de nombreux êtres vivants, est associé à la division du corps en segments plus ou moins spécialisés, allant d'une extrémité à l'autre du corps.

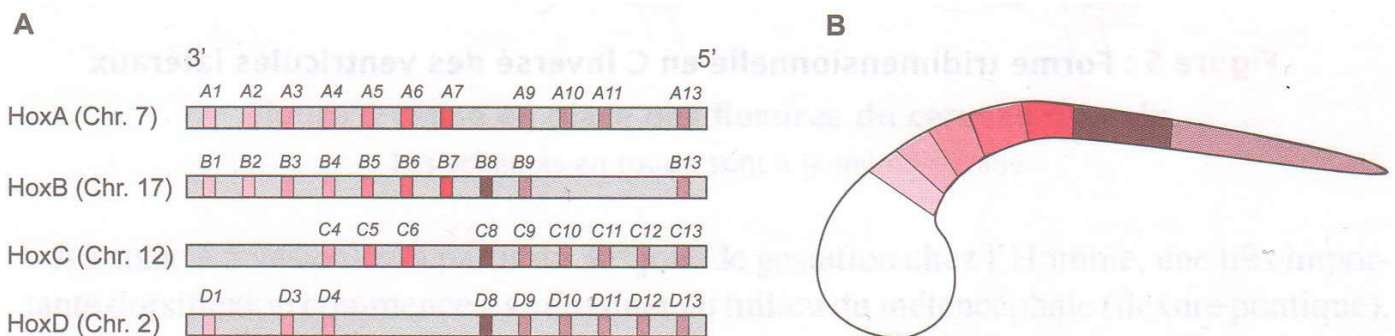
Il est actuellement admis que les processus de développement embryonnaires chez la drosophile, la souris, et plus généralement chez les animaux, sont notamment gouvernés par des gènes similaires appartenant à la famille des gènes **homéotiques** ou gènes à **homéobox**.

Ce phénomène a tout d'abord été décrit chez la *Drosophile*, chez laquelle l'expression précoce de certains gènes, les gènes **homéotiques**, ou gènes à **homéobox**, dictent la formation et l'identité de différents segments dans l'embryon : tête, thorax et abdomen. Ces gènes codent pour des protéines qui modulent l'expression d'autres gènes impliqués dans la morphogenèse.

Chez les Vertébrés, des gènes comparables ont été identifiés, les gènes **Hox**. Contrairement à la *Drosophile*, ces gènes se sont dupliqués, formant des ensembles de gènes homologues aux fonctions identiques (figure 3).

- les gènes les plus près de l'extrémité 3' du brin d'ADN s'expriment dans la région céphalique, tandis que ceux localisés en 5' s'expriment dans la région caudale ;
- les gènes exprimés dans la région antérieure sont également ceux exprimés les premiers.

Chez les Mammifères, chaque ensemble de gènes est localisé sur un chromosome distinct.



**Figure 3.** Gènes Hox humains (A) et leur expression le long du tube neural (B)

Les gènes Hox ne sont pas exprimés dans les régions céphaliques antérieures, celles-ci étant contrôlées par d'autres gènes des familles DLX et PAX.

## 2.2. Bases moléculaires de l'induction neurale

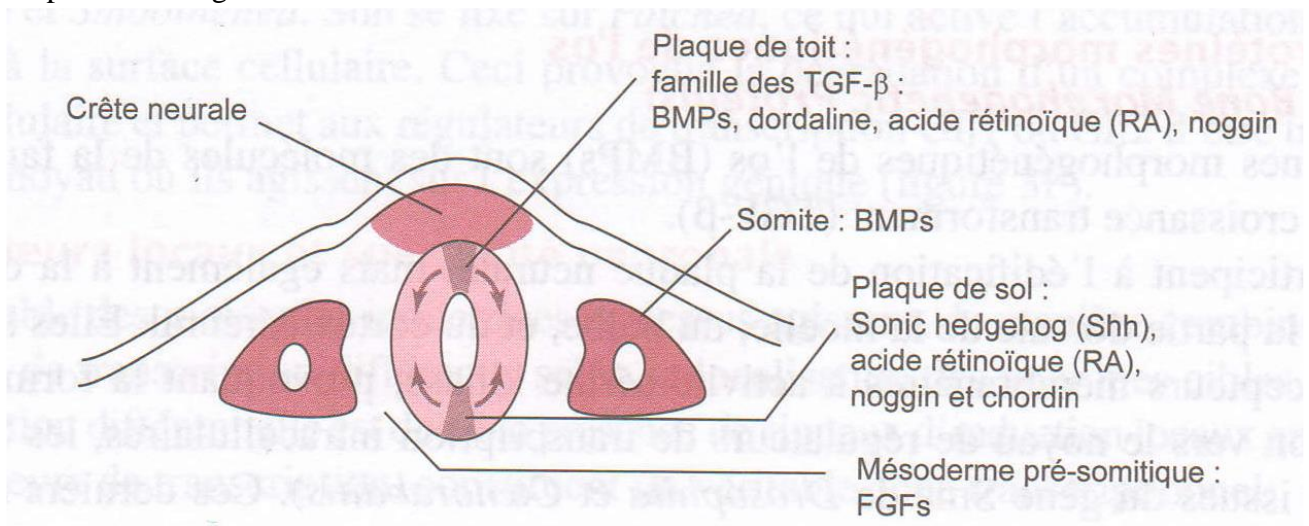
L'acquisition de la spécificité et de la diversité des cellules nerveuses résulte du contrôle de l'expression de certains gènes par des molécules « signal ». Ces dernières sont synthétisées par un groupe de cellules embryonnaires et se diffusent dans l'espace intercellulaire. Cette diffusion passive à partir d'une source cellulaire crée un gradient de concentration de ces signaux. La réponse des cellules environnantes est spécifique de la concentration du signal auquel elles sont exposées et est à l'origine de l'acquisition de leur identité. Ces molécules signal sont appelées des **morphogènes**.

Les principaux tissus libérant des morphogènes sont la notochorde, la plaque du plancher, la plaque de toit, et certains éléments du mésoderme adjacent, tels que les somites.

Par ailleurs, les molécules inductrices sont nombreuses : acide rétinolique, facteur de croissance fibroblastique (FGF, pour Fibroblast Growth Factor), protéines morphogénétiques de l'os (BMP, pour Bone



Morphogenetic Proteins), Noggin et Chordin, facteur Sonic hedgehog (Shh) et agissent de diverses façons sur l'expression des gènes.



**Figure 4.** Structures productrices de molécules inductrices.

**NB : vous trouverez le reste de la leçon dans les diapositives 18 →26.**