

Le développement du cerveau : où est l'architecte ?

Notre compréhension du développement embryonnaire dépend de quelques concepts fondamentaux établis depuis le début du siècle par les pionniers de l'embryologie expérimentale. Une notion importante est celle de centre organisateur. Un organisateur est un groupe de cellules envoyant des signaux inducteurs permettant de contrôler le devenir des tissus voisins et leur arrangement spatial coordonné. Chez l'embryon d'amphibien, la lèvres dorsale du blastopore (organisateur de Spemann), impose aux tissus de l'hôte de former un second axe embryonnaire complet comportant en particulier un tube

neural, quand elle est transplantée du côté ventral d'une jeune gastrula, et elle participe elle-même à la formation de l'endomésoderme axial [1] (figure 1). L'organisateur de Spemann est nécessaire à la formation du système nerveux. En effet, l'induction neurale semble résulter à la fois de la diffusion dans le plan de l'ectoderme d'inducteurs émanant de l'organisateur (signaux horizontaux postérieurs) et aussi d'une signalisation verticale provenant de l'endomésoderme alors qu'il s'installe sous l'ectoderme à la faveur du mouvement d'invagination de la gastrulation (figure 2). L'existence d'une transmis-

sion horizontale de signaux inducteurs, dans le plan de l'ectoderme, a été démontrée par la différenciation *in vitro* d'explants de gastrula de xénope dans lesquels le contact vertical entre ectoderme dorsal et mésoderme est empêché mais le contact horizontal est maintenu [2]. D'élégantes expériences réalisées récemment chez le poisson *Danio rerio* (poisson-zèbre) démontrent l'existence d'une source antérieure de signaux transmis horizontalement [3].

Les caractéristiques du *Danio rerio* permettent certaines approches expérimentales difficiles voire irréalisables dans d'autres espèces. Le bouclier embryonnaire observé au début de la gastrulation est l'équivalent fonctionnel de la lèvres dorsale du blastopore [4]. Comme chez le xénope, le mésendoderme axial prend place sous l'ectoderme au cours de la gastrulation. L'endomésoderme antérieur, aussi appelé plaque préchordale, migre vers le pôle animal et la transparence de l'embryon permet de suivre la position de sa frontière antérieure (figure 3). L'ectoderme susjacent est l'ectoderme neural. Au cours de la gastrulation, la frontière entre ectoderme neural et non neural est identifiable morphologiquement. Elle est antérieure à la plaque préchordale. Houart *et al.* (Londres, GB, et Eugene, OR, USA) ont décrit les propriétés inductrices de la première rangée de cellules de l'ectoderme neural jouxtant cette frontière [3]. Dans une première série d'expériences, les auteurs ont réalisé l'ablation de cette rangée de cellules au cours de la gastrulation et en ont observé les effets sur le développement ultérieur de l'embryon (figure 3). Initialement, la morphogénèse du cerveau n'est pas profondément affectée puis on observe une mort cellulaire massive perturbant alors considérablement sa morphologie. Dans une autre série d'expériences, les cellules prélevées ont été transplantées dans le neuroectoderme postérieur, ce qui y induit l'expression de gènes spécifiques du cerveau antérieur. Rien de

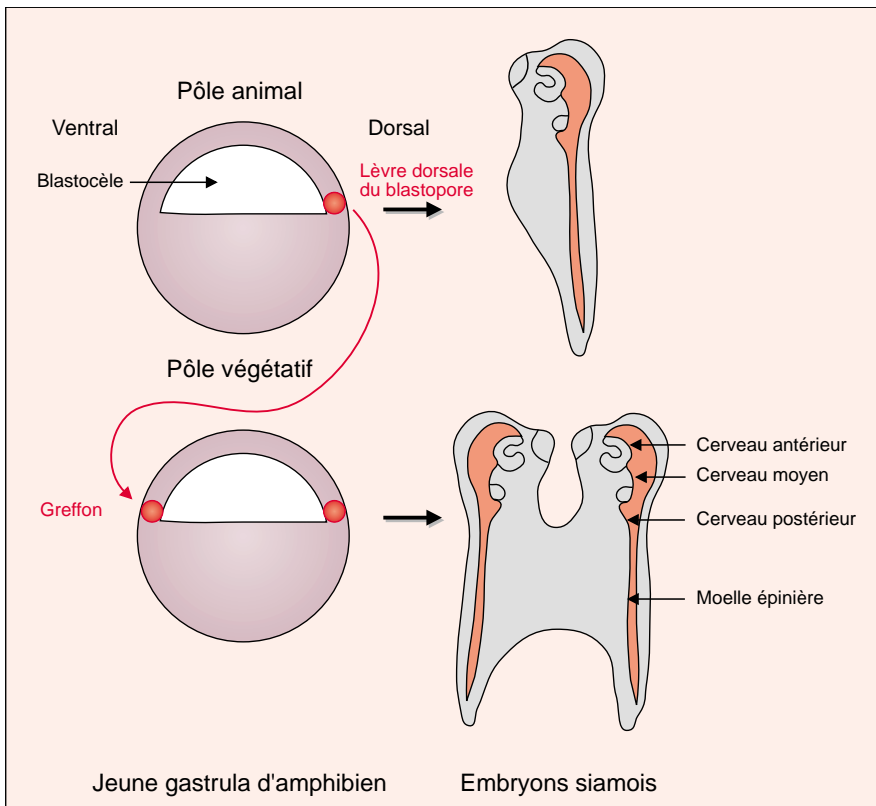


Figure 1. **Grefe de la lèvres dorsale du blastopore d'amphibien.** Les expériences de Hilde Mangold sur le triton ont été répétées chez le xénope. La lèvres dorsale du blastopore d'une jeune gastrula est greffée en position ventrale sur une jeune gastrula receveuse. Les embryons sont représentés en coupe. Un embryon témoin non greffé se développe pour donner un têtard. L'embryon ayant reçu le greffon va aboutir au développement de deux têtards siamois. L'individu induit par la présence du greffon possède une morphologie normale identique à celle de l'individu issu de la lèvres du blastopore endogène.

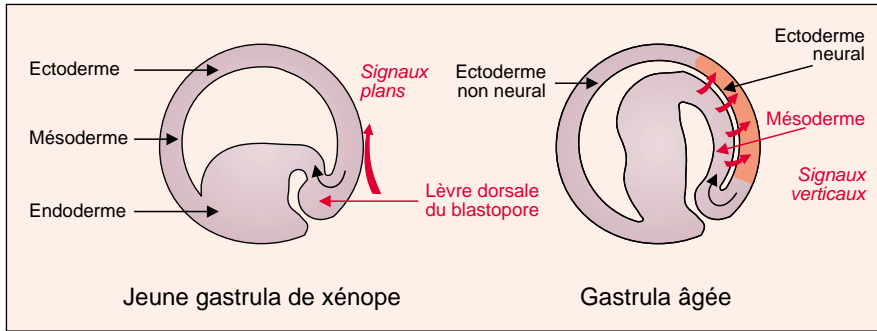


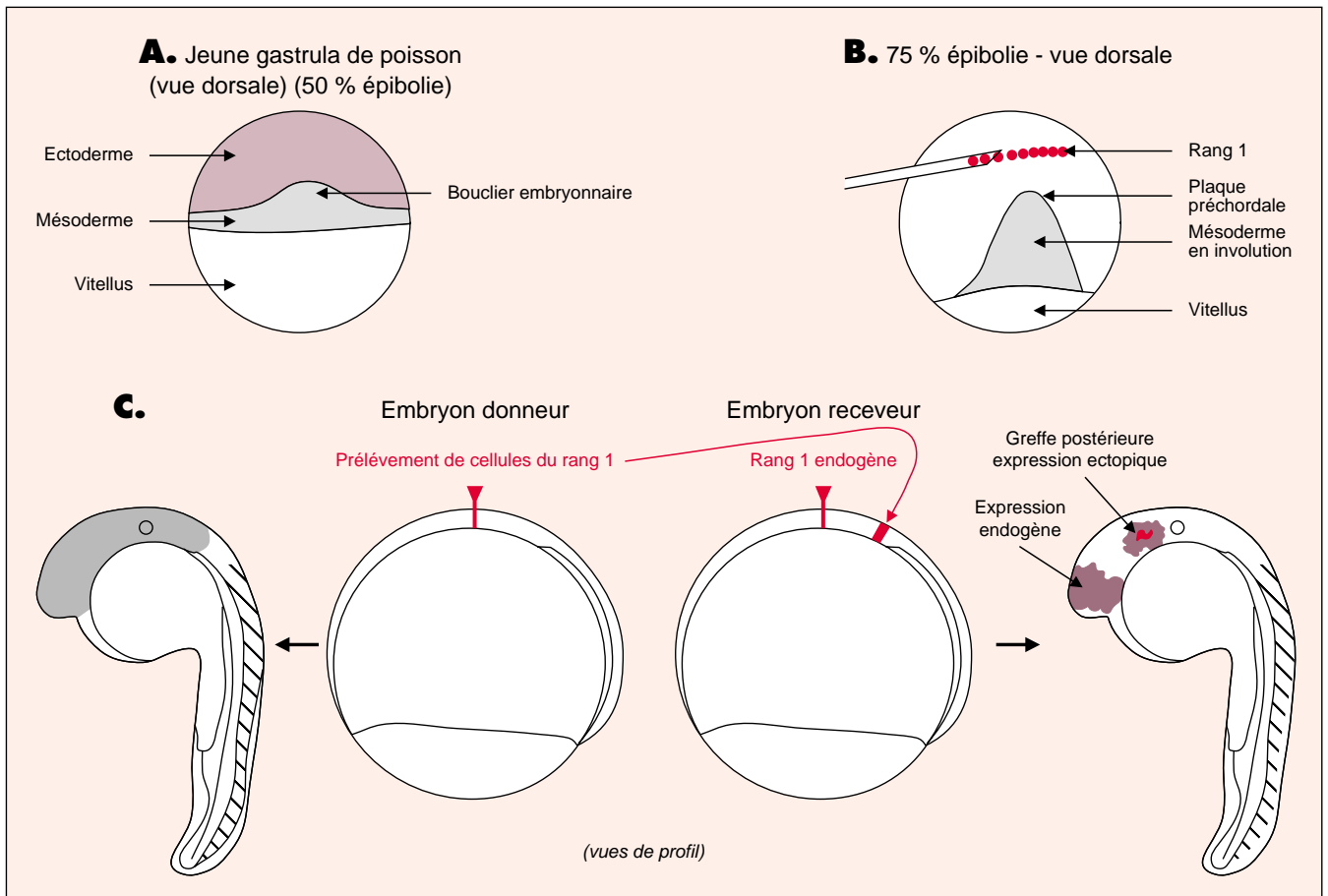
Figure 2. **Signaux plans et signaux verticaux dans l'induction neurale chez le xénope.** Lors de la gastrulation, endoderme et mésoderme se mettent en place à la faveur d'un mouvement d'invagination s'effectuant au niveau du blastopore. Ce mouvement est symbolisé par une flèche noire sur ces coupes de gastrula de xénope. Au début de la gastrulation, le mésoderme de la lèvre dorsale du blastopore est responsable de l'émission de signaux diffusant dans le plan de l'ectoderme qui vont induire la différenciation de l'ectoderme en tissus nerveux. L'endomésoderme se met en place sous l'ectoderme au cours de la gastrulation et l'émission de signaux verticaux est responsable d'une régionalisation du neuroectoderme selon l'axe antéro-postérieur (voir [6]).

comparable ne se produit lorsque les mêmes manipulations sont effectuées sur les rangs de cellules 2 et 3. Ablation ou greffe n'ont alors aucune

conséquence sur le développement de l'embryon. Des mécanismes de régulation embryonnaire compensent le défaut imposé pour permettre une

morphogénèse normale. L'interprétation proposée par ces auteurs est que les cellules les plus antérieures de l'ectoderme neural, qui forment une frontière visible avec l'ectoderme non neural (rang 1), sont nécessaires à l'organisation du cerveau antérieur. Ce groupe de cellules est appelé ANB (*anterior neural boundary*).

La mise en évidence de l'ANB remet en question notre conception de l'induction neurale. La plaque neurale peut-être considérée un territoire qui s'organise sous l'action de signaux inducteurs émis par ses frontières, l'ANB antérieurement et l'organisateur de Spemann postérieurement [5]. Existe-t-il une relation entre ces deux structures? La mise en place de l'ANB dépend-elle du fonctionnement de l'organisateur de Spemann? Les auteurs soulignent que la position de l'ANB est antérieure à celle de la frontière antérieure de la plaque préchordale. L'ANB ne dépendrait donc pas d'une transmis-



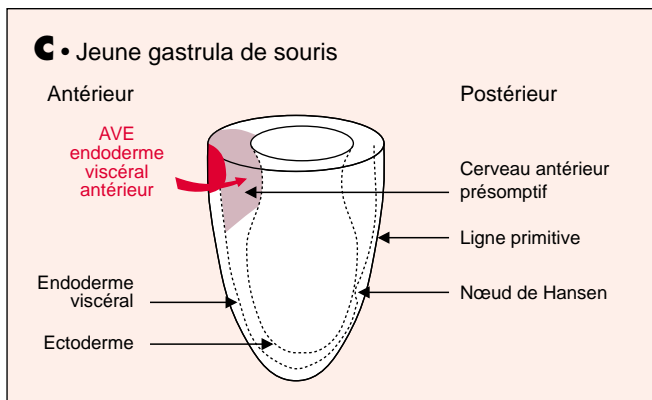
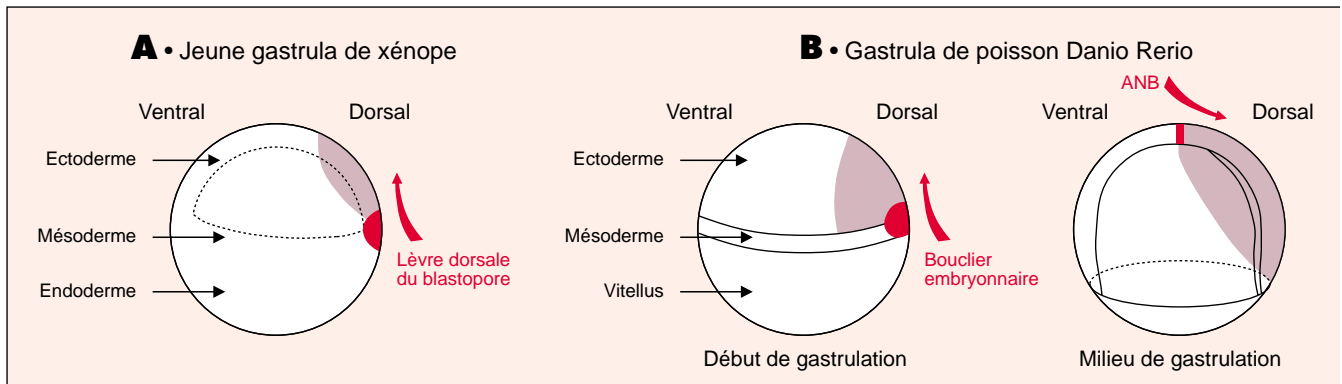


Figure 4. Activités organisatrices dans l'embryon de vertébré. L'activité organisatrice et inductrice du tissu nerveux émanant de la lèvre dorsale du blastopore est identifiée chez la jeune gastrula de xénope (A). Cette activité est présente chez le poisson *Danio rerio* au niveau du bouclier embryonnaire. Plus tardivement au cours de la gastrulation, l'activité de l'ANB (anterior neural boundary) est nécessaire à la morphogenèse du cerveau (B). Chez la souris, le nœud de Hansen possède des propriétés organisatrices du tronc et l'AVE (anterior visceral endoderm) des propriétés organisatrices du cerveau antérieur (C).

Figure 3. Identification de l'ANB (anterior neural boundary). Le bouclier embryonnaire est, chez le poisson *Danio rerio*, l'équivalent fonctionnel de la lèvre dorsale du blastopore. Son apparition à la marge du blastoderme marque le début de la gastrulation (A). Houart et al. ont identifié morphologiquement la frontière entre ectoderme neural et non neural [3]. Le rang de cellules 1 (dont les propriétés sont discutées) est positionné antérieurement à la plaque préchordale visible par transparence (B). Les auteurs ont effectué, d'une part, une ablation du rang de cellules 1 et, d'autre part, une greffe de ces cellules dans le neuroectoderme postérieur (C). L'ablation des cellules du rang 1 conduit à une mort cellulaire massive dans le cerveau (symbolisée par la région gris foncé). La greffe des cellules du rang 1 (en rouge) conduit à l'expression ectopique de gènes spécifiques du cerveau antérieur (symbolisée en bistre foncé).

sion verticale de signaux émanant du mésoderme. Les auteurs proposent l'hypothèse selon laquelle l'ANB est mise en place indépendamment de l'action de l'organisateur de Spemann. Cependant, l'ANB n'est identifiable qu'au cours de la gastrulation, c'est-à-dire après que l'organisateur de Spemann a émis des signaux dans le plan de l'ectoderme et on ne peut pas exclure que ces signaux soient nécessaires pour que l'ANB acquière ses propriétés. Cependant, à la lumière de ces résultats et contrairement au modèle accepté jusque-là attribuant un rôle instructeur exclusif à l'organisateur de Spemann, l'induction neurale requiert la coopération de signaux antérieurs et postérieurs. Peut-on transposer ces résultats chez les autres vertébrés (xénope, poulet, souris) (figure 4)? Depuis Spemann, la définition opérationnelle du

centre organisateur est liée aux conséquences de son ablation ou de sa greffe en position ectopique. Les propriétés de l'endoderme viscéral de la jeune gastrula de souris (AVE) suggèrent que cette région joue le rôle de centre organisateur du cerveau antérieur chez cet animal. ANB et AVE n'ont pas la même origine embryologique et n'expriment pas les mêmes gènes. Ces deux régions ne sont donc probablement pas équivalentes. Il se pourrait, en revanche, que la formation de l'ANB dépende de signaux émis par l'AVE. Les relations fonctionnelles entre ces structures, leur évolution chez les vertébrés et la nature des signaux définissant leurs propriétés seront parmi les prochaines étapes à franchir.

**N.P.
F.M.R.**

Remerciements

Nous remercions Carole Goutel et Laure Bally-Cuif pour la lecture de ce texte et de fructueuses discussions.

1. Boucaut J, Umbhauer M, Riou J. L'induction du mésoderme. *Med Sci* 1994; 10: 854-67.
2. Doniach T, Philips CR, Gerhart JC. Planar induction of anteroposterior pattern in the developing central nervous system of *Xenopus laevis*. *Science* 1992; 257: 542-5.
3. Houart C, Westerfield M, Wilson SW. A small population of anterior cells patterns the forebrain during zebrafish gastrulation. *Nature* 1998; 391: 788-92.
4. Warga RM, Kimmel CB. Cell movements during epiboly and gastrulation in zebrafish. *Development* 1990; 108: 569-80.
5. Ruiz i Altaba A. Deconstructing the organiser. *Nature* 1998; 391: 748-9.
6. Harland R, Gerhart J. Formation and function of Spemann's organizer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 611-67.