

## Développement du système nerveux : morphogenèse

Les différentes populations neuronales sont caractérisées par une morphologie particulière du corps cellulaire, de l'arborisation dendritique et de l'axone. L'acquisition de cette morphologie (la morphogenèse) commence dès la période de migration, à la suite de la dernière mitose, et se déroule en quelques semaines. Après cette étape, on peut considérer que les neurones présentent une morphologie définitive, mature, bien que l'on sache à présent que celle-ci est sujette à des modifications discrètes en fonction de l'âge et sans doute de l'activité des circuits nerveux. La morphogenèse neuronale est soumise à deux influences majeures, l'expression transitoire d'un programme génétique « de croissance » et l'interaction avec divers éléments environnementaux. Sans entrer dans les détails, d'ailleurs encore très mal connus, de l'expression de certains gènes au cours du développement, on peut noter qu'il existe transitoirement une importante concentration de certaines protéines. Outre une abondance de tubuline et d'actine, on a ainsi mis en évidence des protéines dont la concentration est très spécifiquement accrue au cours de la morphogenèse et que l'on a, de ce fait, regroupées sous le nom de GAP (*Growth associated proteins*). La mieux connue, sans doute parce qu'elle est particulièrement abondante, est GAP 43 (appelée aussi B50). Cette protéine, liée à la membrane, est surtout présente dans le prolongement qui va donner l'axone et à son extrémité. Elle lie sélectivement la calmoduline en l'absence de  $Ca^{2+}$ , et la libère en présence de fortes concentrations du cation ou lorsqu'elle est phosphorylée par la protéine kinase C. Le rôle éventuel de cette activité dans la croissance neuritique est sans doute à rechercher dans une modulation

des réponses de l'extrémité de l'élément en croissance à des stimulus, produits par l'environnement, qui agissent par l'intermédiaire des ions calcium.

Du point de vue structural, la conséquence majeure de l'expression du programme de croissance est la formation des cônes de croissance (figure 1). Il s'agit d'un élargissement complexe de l'extrémité de tous les prolongements en croissance, dendritiques et axonal (en l'absence d'une identification absolue de l'un par rapport aux autres, dans les premiers stades, on parle de « neurites »). Un cône de croissance comprend deux parties essentielles :

- le corps contient de nombreux organites, notamment des microtubules, des mitochondries et du réti-

culum endoplasmique agranulaire. On peut observer des polyribosomes dans certaines neurites dendritiques, mais leur absence seule n'identifie pas le neurite axonal. Il existe à ce niveau une importante activité de pinocytose, et des éléments captés dans le milieu environnant sont ainsi transportés par flux rétrograde jusqu'au corps cellulaire ;

- une membrane (*lamellipodium*) borde l'extrémité distale du cône et de fins prolongements (*filopodia*) s'étendent de même en demi-soleil. Ces deux éléments contiennent essentiellement un dense réseau de microfilaments.

Tout le développement neuritique se déroule au niveau du cône de croissance, grâce aux éléments apportés par le flux cellulaire depuis le corps cellulaire. La figure 2 schématise

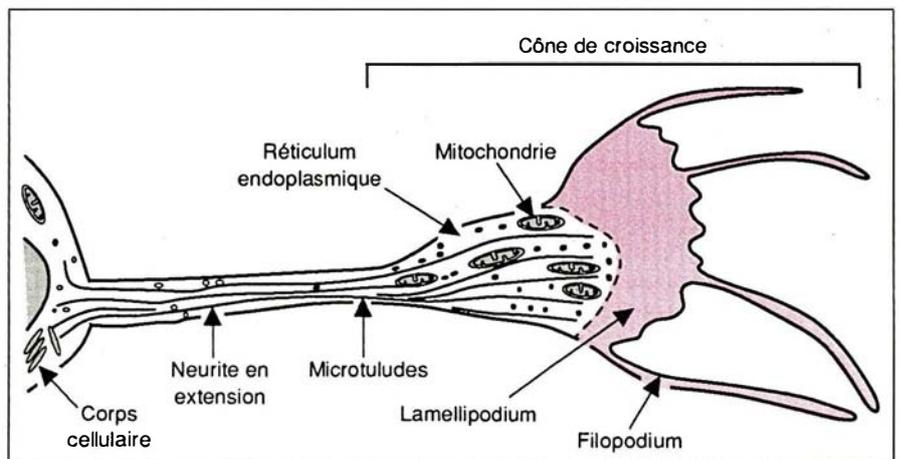


Figure 1. **Cône de croissance.**

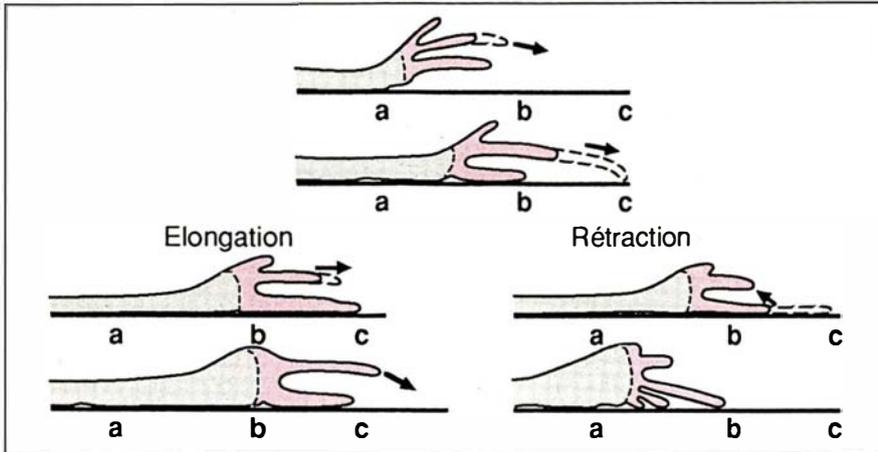


Figure 2. **Déplacement d'un cône de croissance le long d'une surface plane.** Les flèches indiquent le sens du mouvement des filopodia. a, b et c marquent les trois mêmes points sur le support. Dans sa phase d'élongation, l'extrémité d'un filopodium aborde le support, reconnaît un point accueillant et s'y accroche, provoquant la croissance du neurite. Si, au contraire, le support est répulsif au point de contact, le filopodium cède, entraînant une rétraction du neurite.

deux aspects du fonctionnement du cône de croissance. Les *filopodia* (et le *lamellipodium*) sont continuellement le siège de phénomènes de rétraction et d'extension, mais aussi de motilité. Le cône de croissance apparaît ainsi, dans une boîte de culture, comme un insecte agitant de nombreuses antennes. Dans leur agitation, les *filopodia* rencontrent des sites qu'ils reconnaissent comme accueillants ou répulsifs. Dans le premier cas, l'extrémité du *filopodium* se lie au support et le neurite pousse vers le point d'attache par accumulation de matériel au niveau du corps du cône de croissance (et non pas au niveau de l'origine du neurite). Lorsque le site est répulsif, le *filopodium* se rétracte, refoulant le corps du cône vers l'arrière.

L'intervention de facteurs liés à l'environnement dans la morphogenèse neuronale apparaît ainsi, déjà, clairement puisque les *filopodia* orientent la croissance neuritique en fonction des signaux qui leur sont présentés. La comparaison entre la morphologie de neurones *in situ* et celle des populations homologues cultivées *in vitro* permet d'en saisir l'importance. Des neurones qui présentent *in situ* une arborisation dendritique très caractéristique (comme l'arborisation en espalier des cellules de Purkinje du cervelet, *m/s* n° 8,

*vol. 4, p. 507*) n'en retrouvent qu'une copie très déformée en culture. Dans un milieu de culture homogène, un axone croît de façon rectiligne. Dans le cerveau, au contraire, il s'oriente en fonction de diverses « bornes chimiques » incitatives ou répulsives. Par ailleurs, des axones suivent simplement dans certains cas une piste préparée par d'autres. Il existe ainsi, vraisemblablement, de véritables « patrons » autour desquels se construit l'architecture cérébrale. On a, notamment, mis en évidence des « cellules pionnières », dont les axones forment une voie provisoire le long de laquelle les axones d'une autre population neuronale poussent secondairement, puis qui meurent une fois leur rôle de guide accompli.

Un neurone se développe donc, dans ses grands traits, suivant un plan général fourni par un programme génétique d'expression transitoire, mais dans une interaction continue avec un environnement vivant qui régit les détails de sa morphologie. La formation des circuits entre les neurones, qui dépend de l'établissement des synapses, subit le même couple d'influences.

Marc Peschanski  
Jean-Paul Rivot  
Bernard Calvino

■■■ De nouveaux substrats pour les tyrosine kinases. Au fil de nos nouvelles et brèves, les lecteurs de *m/s* ont appris que des tyrosine-kinases, dont le type est le récepteur du PDGF (*platelet derived growth factor*), avaient comme substrats des protéines pouvant jouer un rôle dans la transmission du signal mitogénique: la phosphatidylinositol 3 kinase (Ptd Ins-3 kinase), la phospholipase C $\gamma$  et le produit de l'oncogène *c-ras* pour les mieux définis. Dans le cas de la Ptd Ins-3 kinase, il vient d'être montré qu'elle était aussi probablement substrat du récepteur du facteur de croissance CSF-1 (*colony stimulating factor 1*), intervenant dans la stimulation de la lignée monocyttaire et équivalent cellulaire de l'oncogène *v-fms*. En effet, la stimulation par ce facteur de croissance provoque l'activation et la liaison de la Ptd Ins-3 kinase au récepteur. Le nouveau et potentiellement important substrat récemment identifié est la protéine GAP (*GTP-ase activating protein*). Cette protéine se lie aux protéines p21<sup>ras</sup> pour stimuler leur activité GTPasique. Elle pourrait ainsi, soit intervenir pour désactiver le complexe p21<sup>ras</sup>/GTP, limitant la transmission du signal mitogénique, soit, au contraire, être un substrat de p21<sup>ras</sup>, lui servant d'intermédiaire pour stimuler la mitose. Le laboratoire de S.A. Aaronson (NCI, Bethesda, MD, USA) vient de démontrer que la stimulation du récepteur de PDGF, mais aussi d'autres tyrosine kinases cellulaires, provoque la phosphorylation sur une tyrosine de GAP et sa liaison à la membrane [2]. Ces résultats constituent une indication des liens qui pourraient exister entre les tyrosine kinases et p21<sup>ras</sup>, G-protéine probablement impliquée dans la transmission du signal mitogénique sans que l'on en connaisse, pour l'instant, avec certitude le mode d'action.

[1. Varticovski L, et al. *Nature* 1989; 342: 699-702.]

[2. Molloy CJ, et al. *Nature* 1989; 342: 711-4.]

*m/s* n° 2 vol. 6, février 90