

Développement du système nerveux : synaptogenèse

La formation d'un réseau fonctionnel entre les neurones dépend de la constitution de connexions synaptiques appropriées : la synaptogenèse. Ce processus requiert une progression dirigée de l'axone vers sa cible, la reconnaissance de celle-ci puis la formation et le maintien d'une synapse entre les deux éléments.

La capacité du substrat à offrir une zone d'adhérence à l'extrémité des filopodes est vraisemblablement l'agent directeur essentiel du cône de croissance axonal (voir *m/s* n° 2, vol. 6, p. 153). En culture, en dehors d'autres contraintes, un axone choisit toujours la surface la plus « collante » pour lui, lorsque le choix entre deux surfaces lui est proposé. *In vivo*, c'est dans la matrice extracellulaire que les filopodes trouvent les molécules d'adhérence que l'on a appelées des adhésines. Cette matrice extracellulaire est difficile à mettre en évidence en microscopie électronique en raison de la grande labilité de ses éléments, à l'exception de la membrane basale qui, de ce fait, est l'objet de la plupart des études. La membrane basale contient de nombreuses substances, parmi lesquelles la laminine, la fibronectine, une héparane sulfate protéoglycane, etc. Parmi les adhésines, la laminine est la mieux connue. Il s'agit d'une glycoprotéine non collagène produite par plusieurs types de cellules, notamment dans le système nerveux par des astrocytes et des cellules de Schwann (voir *m/s* n° 8, vol. 5, p. 596). Le rôle de la laminine dans l'orientation des axones est bien démontré car, outre son action de substrat adhésif en culture, des anticorps produits contre elle bloquent la pousse axonale. Elle est retrouvée dans certains cas associée à une chondroïtine sulfate protéoglycane. La laminine agit sur le cône de croissance en se fixant sur des protéines membranaires, les intégrines, qui servent de récepteurs. Les mécanismes

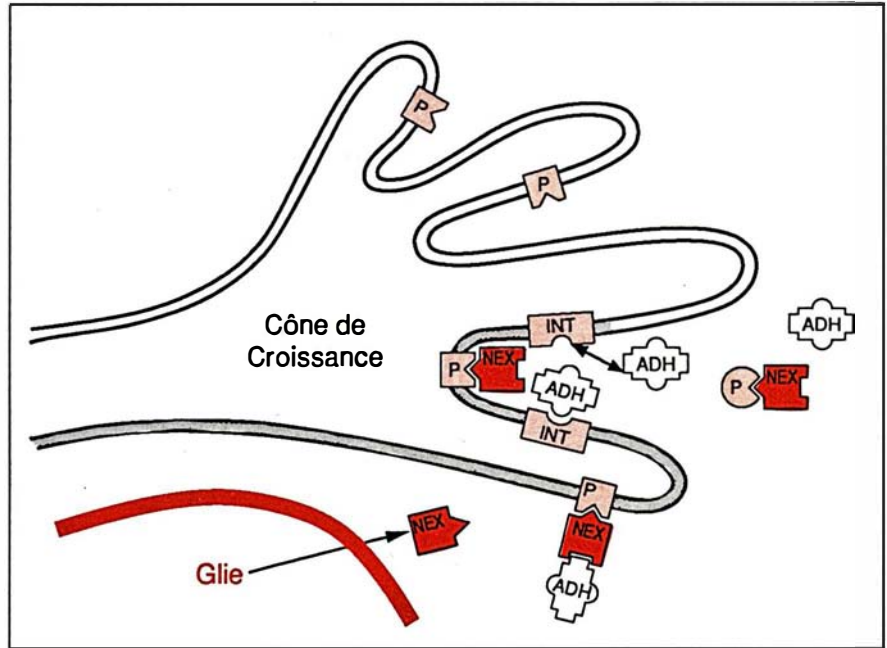


Figure 1. **Schéma présentant de façon hypothétique une interaction entre adhésines (ADH) et intégrines (INT) et des mécanismes de contrôle.** Les adhésines (à la surface du substrat) se lient aux intégrines (antigènes de surface de la région active du cône de croissance). Cette liaison peut être rompue par des protéases (P) produites par le cône de croissance, elles-mêmes inactivées, éventuellement, par une nexine (NEX) produite par des cellules gliales voisines.

intimes de cette association ne sont pas encore bien connus mais on sait que le cône de croissance libère des protéases qui jouent un rôle inhibiteur en rompant la liaison laminine-intégrine. A l'inverse, une nexine (inhibiteur de protéases) produite par des cellules de la macroglie et considérée un temps comme un « facteur trophique », le GDNF (*glial derived neurotrophic factor*) promeut, elle, la croissance axonale (figure 1).

La direction prise par l'axone dépend donc en grande partie de l'existence d'un « patron » constitué d'une matrice extracellulaire organisée. Il semble toutefois que l'adhérence au substrat ne soit pas seule en cause, et que des phénomènes d'attraction spécifique apparaissent également au

cours de la synaptogenèse. Lorsqu'un cône de croissance parvient à proximité de sa cible, il subit dans de nombreux cas une attraction spécifique dont l'explication vraisemblable est l'existence d'un gradient de diffusion d'une substance attirante. La découverte du NGF (*nerve growth factor*) en 1949 a donné une illustration de ce phénomène : des fibres du système sympathique sont attirées vers la source de NGF. L'élaboration d'anticorps monoclonaux contre des antigènes de surface apparaissant transitoirement au cours de certaines phases de développement a révélé l'existence de tels gradients dans le système nerveux central, par exemple dans le *tectum*, cible des projections rétiniennes dont l'organisation

topographique est particulièrement stricte. Dans le cervelet, les cellules de Purkinje, morphologiquement et fonctionnellement semblables, sont réparties en compartiments caractérisés par la présence d'antigènes de surface appelés les zébrines.

Un grand nombre d'observations montrent que les sites post-synaptiques ne sont pas distribués au hasard sur la membrane. Sur les fibres musculaires, la future plaque motrice est caractérisée, notamment, par un regroupement de sites récepteurs cholinergiques. La matrice extracellulaire présente, à ce niveau, des caractéristiques particulières, notamment une forte concentration d'agrine (et/ou de tenascine). Le rôle de la matrice extracellulaire semble ainsi double puisque, outre l'orientation du cône axonal pré-synaptique, elle joue ici un rôle dans la formation des structures post-synaptiques. Deux expériences complémentaires démontrent l'implication de la membrane basale dans la formation de la jonction neuro-musculaire : lorsqu'on retire les fibres musculaires en conservant la membrane basale, les axo-

nes parviennent jusqu'aux sites en l'absence des cibles. Lorsqu'on détruit la membrane basale, au contraire, en préservant les fibres musculaires, les cônes de croissance courent à leur surface sans reconnaître de site post-synaptique. La stabilisation structurale de la synapse s'effectue grâce à des glycoprotéines attachées à la surface des membranes, des N-CAM (voir *m/s* n° 2, vol. 4, p. 115) qui forment entre elles des ponts. La différenciation de la synapse elle-même — apparition des vésicules présynaptiques, création d'un cytosquelette spécifique dans la fente synaptique et formation des structures de réception post-synaptiques — est actuellement un phénomène moins bien connu (figure 2).

La formation de la structure synaptique est loin de conclure la synaptogénèse. Elle est immédiatement suivie d'une période que l'on pourrait dire de stabilisation fonctionnelle. Cette phase correspond à un contrôle et une rectification des erreurs, apparemment tout à fait nécessaire car, dans de très nombreux systèmes, on

observe transitoirement des contacts synaptiques inappropriés. Deux types d'erreurs doivent être rectifiés : la « multi-innervation » et l'« innervation extraspécifique ». La multi-innervation a été très étudiée au niveau de la jonction neuromusculaire et du cervelet. Dans les deux cas, la cible (plaque motrice et cellule de Purkinje) doit être innervée par un seul neurone (motoneurone ou neurone de l'olive inférieure). Chez la souris, chaque cellule de Purkinje reçoit en moyenne des projections de 3,5 neurones olivaires cinq jours après la naissance ; à partir du 15^e jour post-natal, il n'y en a plus qu'une. L'innervation extraspécifique est, elle, très nette au niveau du thalamus. Divers systèmes sensoriels se projettent, chez l'adulte, dans des régions voisines mais bien distinctes de cette structure. Dans les premières phases de la synaptogénèse, des mélanges entre projections visuelles, auditives et somesthésiques sont de règle au niveau de chaque frontière internucléaire, créant temporairement des neurones visuo-somesthésiques, audiovisuels, etc. Quoique ses mécanismes ne soient pas précisément connus, la « compétition » est l'outil de la rectification des erreurs dans la multi-innervation comme dans l'innervation extraspécifique. La mise en route des circuits prioritaires provoque la rétraction des autres voies en bloquant l'activité de synapses voisines ou en drainant les réserves de facteurs neurotrophiques. Dans de nombreux cas, la conséquence de cette rétraction est la mort des neurones surnuméraires. Certaines populations de motoneurones perdent ainsi jusqu'à 50 % de leurs éléments qui n'ont pas pu maintenir leurs connexions. Cette sorte de sélection naturelle aboutit, dès la période périnatale chez l'animal, à la formation, entre des éléments irremplaçables, d'un réseau qui, pour l'essentiel de ses structures, ne se transformera plus tout au long de la vie.

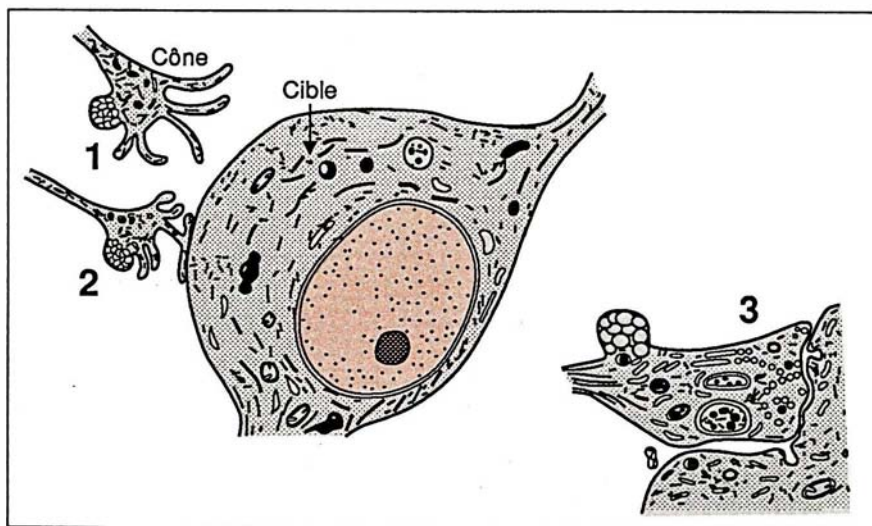


Figure 2. **Mise en place de la structure synaptique.** (1) Un cône de croissance s'approche de sa cible ; (2) un filopode la contacte alors que les autres se rétractent ; (3) au niveau de la jonction apparaissent des renforcements membranaires significatifs de l'apparition de structures synaptiques spécialisées et un cytosquelette spécifique dans la fente intercellulaire (vu à plus fort grossissement). Enfin, la jonction synaptique devient fonctionnelle lorsque les premières vésicules synaptiques se forment.

m/s n° 3 vol. 6, mars 90

Marc Peschanski
Jean-Paul Rivot
Bernard Calvino