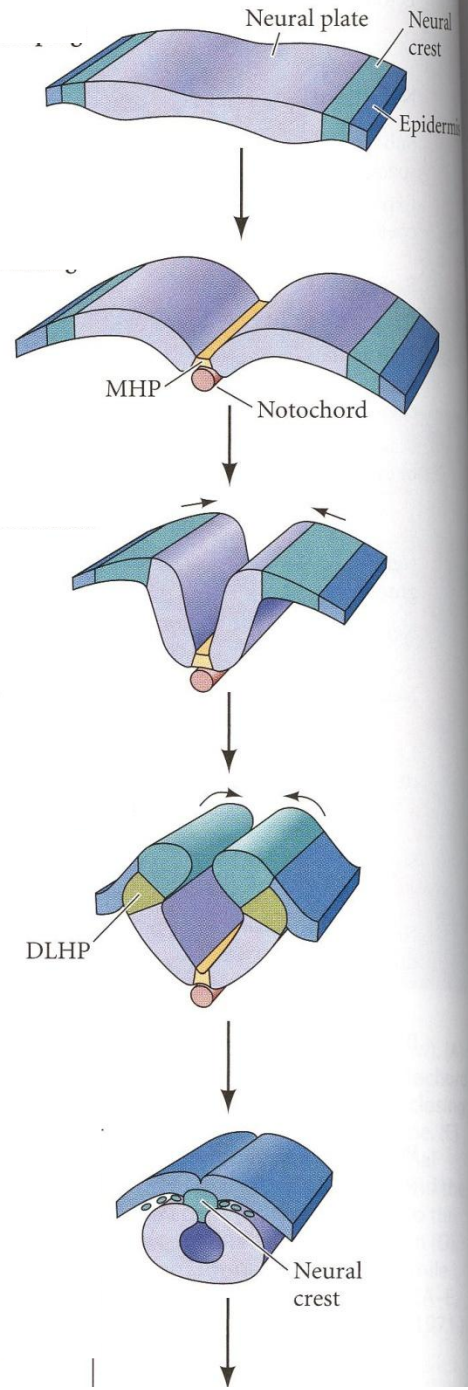
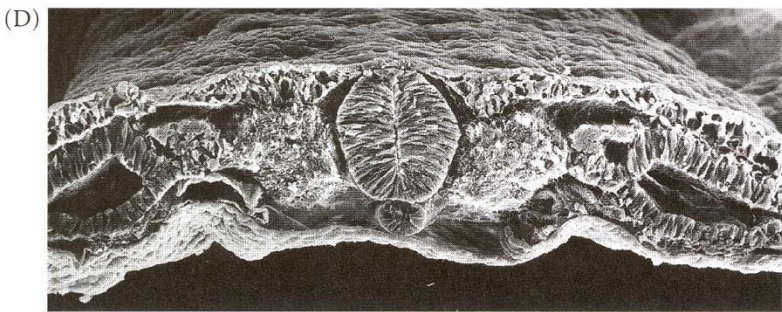
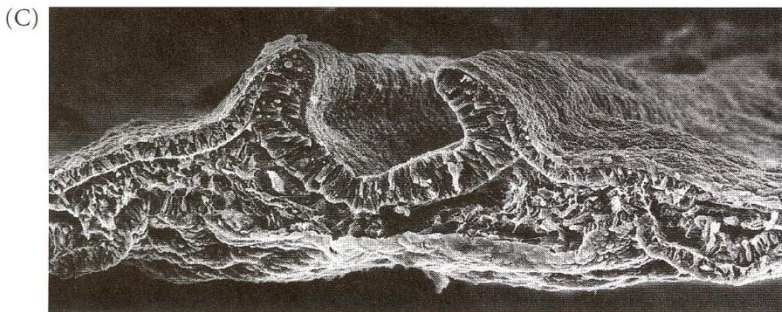
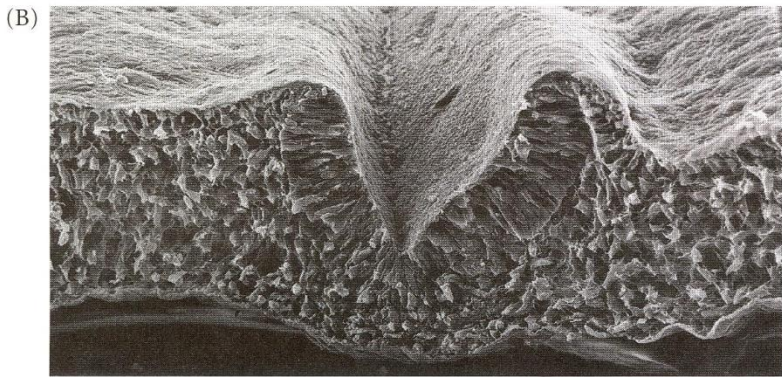
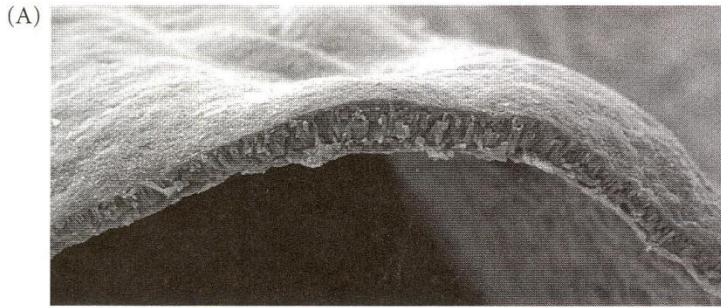


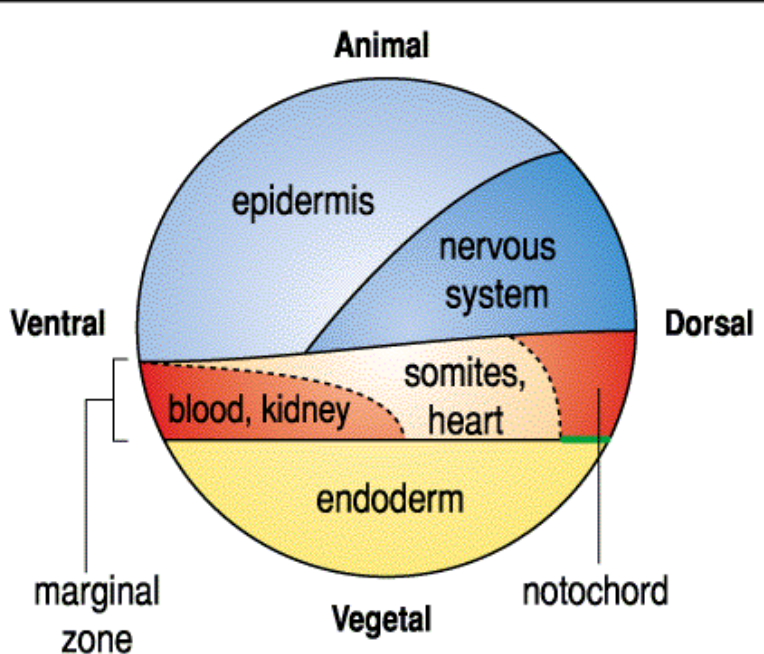
Le développement du système nerveux



- 1) Induction neurale : ectoderme → tube neural
- 2) Remodelage Antéro-postérieur et dorso-ventral
- 3) différenciation des neurones et formation des axones

1) Induction du système nerveux (gastrulation)

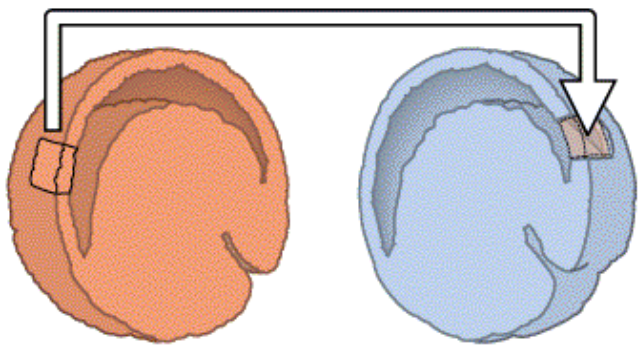
Fate map: lateral view



Carte de destin Xénope:

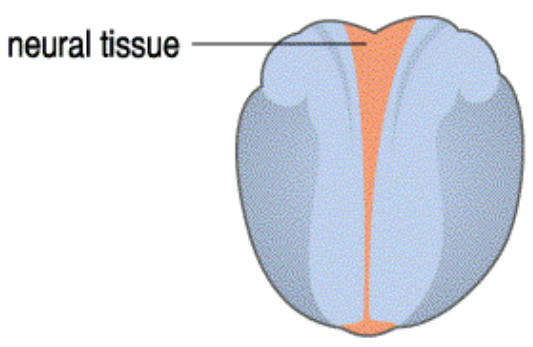
Ectoderme dorsal
→ **Systeme nerveux**

Fragment of presumptive epidermis transplanted from one gastrula to another



L'ectoderme neural n'est pas encore déterminé au début de la gastrulation

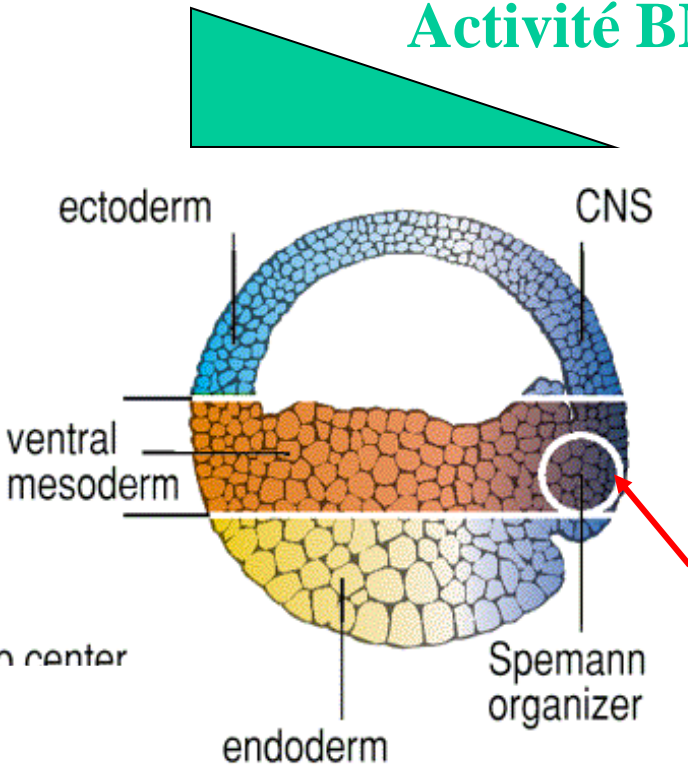
Induction of neural tissue in transplanted fragment



La spécification s'effectue lors de la gastrulation.

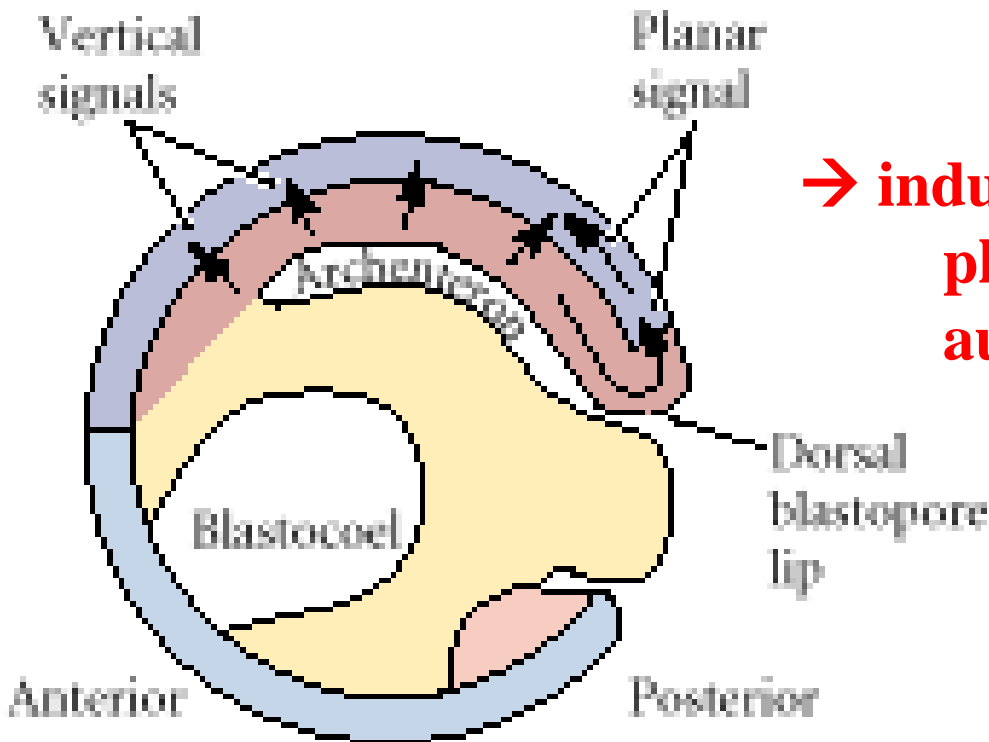
Induction neurale par les antagonistes des BMP

Activité BMP



Mésoderme dorsal (axial)
Antagonistes des BMP

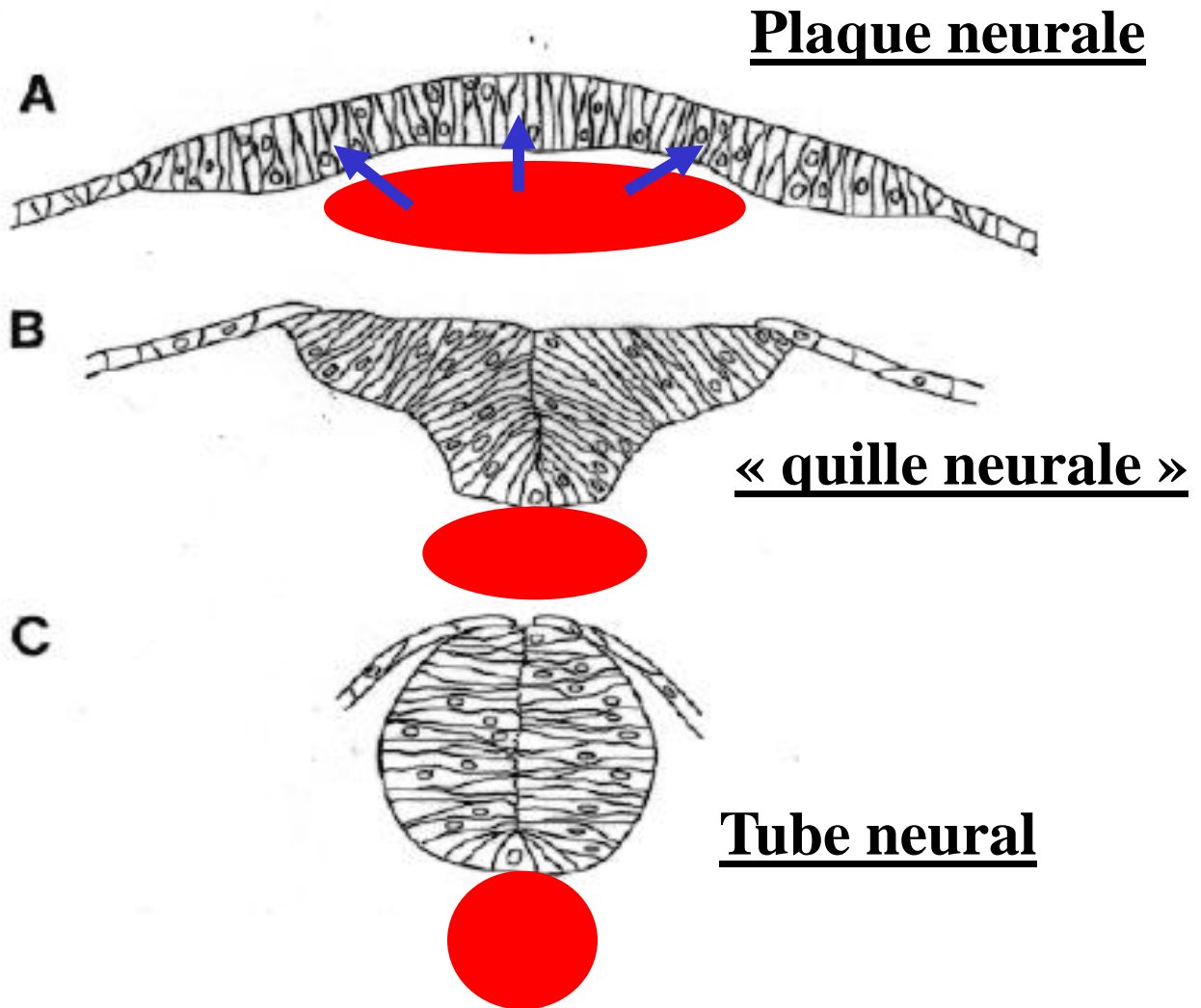
Noggin
chordin



→ induction de la
plaque neurale
au dessus de la
notochorde

Formation du tube neural ou Neurulation

(chez le zebrafish)



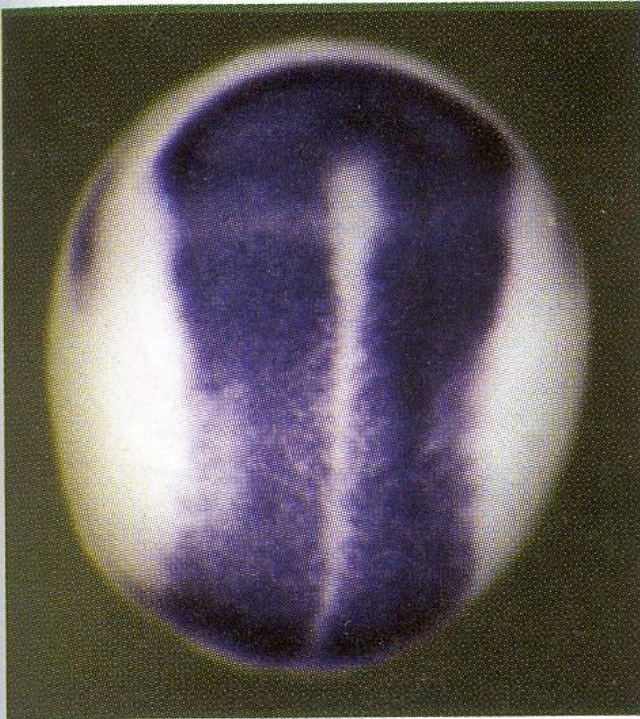
Expression de **chordin**, **noggin** dans la **notochorde**
→ Induction du **neuroectoderme** (plaque neurale).

- Les antagonistes des BMP sont requis pour induire la plaque neurale chez le xénope
- Lorsque les cellules ectodermiques sont dissociées et mises en culture, elles forment des neurones ... si « diluées ».
- → destin « par défaut » (idem pour cellules ES)

Expression du facteur transcriptionnel Sox2 dans la plaque neurale.

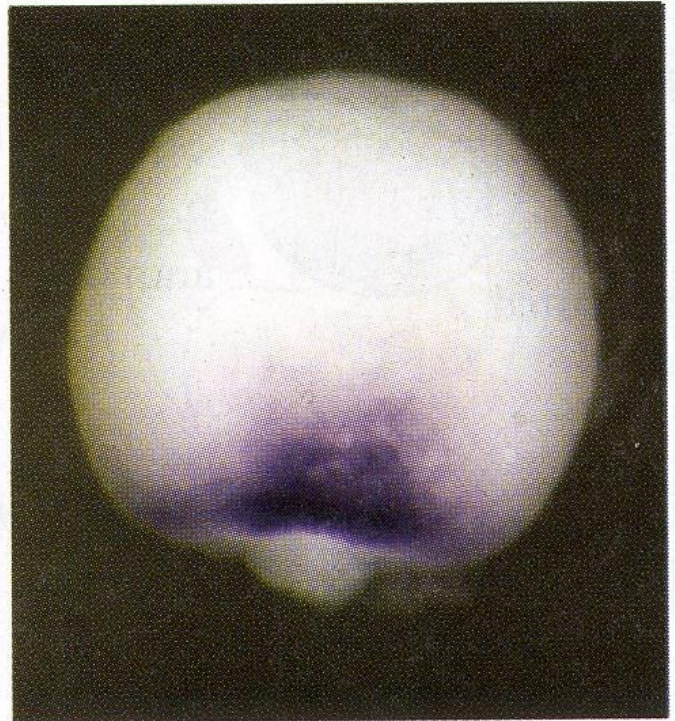
Embryon sauvage

(A)



Embryon n'exprimant plus les antagonistes des BMP

(B)

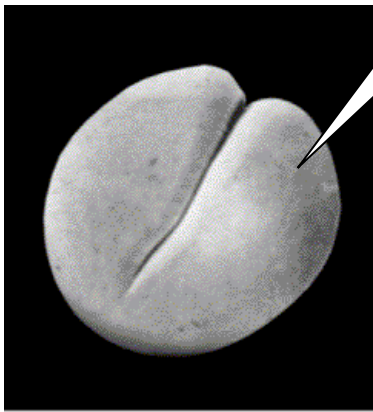
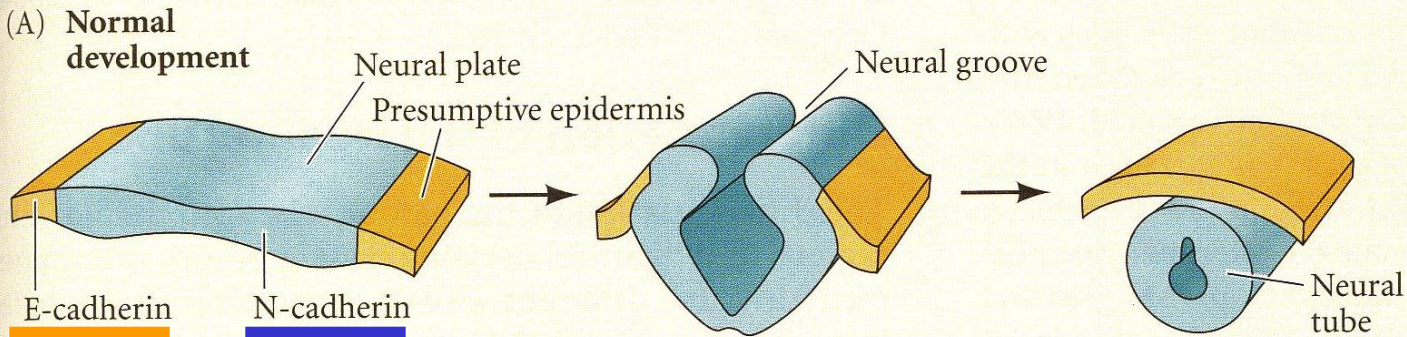


→ Plaque neurale affectée

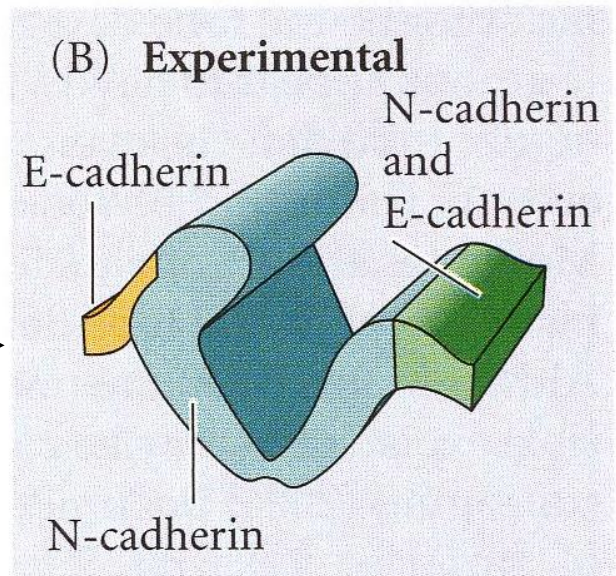
FIGURE 10.33 Control of neural specification by the levels of BMPs. (A,B) Lack of dorsal structures in *Xenopus* embryos whose BMP-inhibitor genes (*chordin*, *noggin*, and *folliculin*) were eliminated by antisense morpholino oligonucleotides. (A) Control embryo with neural folds stained for the expression of the neural gene Sox2. (B) Lack of neural tube and Sox2 expression in an embryo treated with the morpholinos against all three BMP inhibitors.

→ Induction de facteurs transcriptionnels dans la plaque neurale (ex. Sox2)

→ Formation du tube neural (N-cadhérine)



**Injection de l'ARNm
De N-cadhérine dans
1 des 2 cellules**

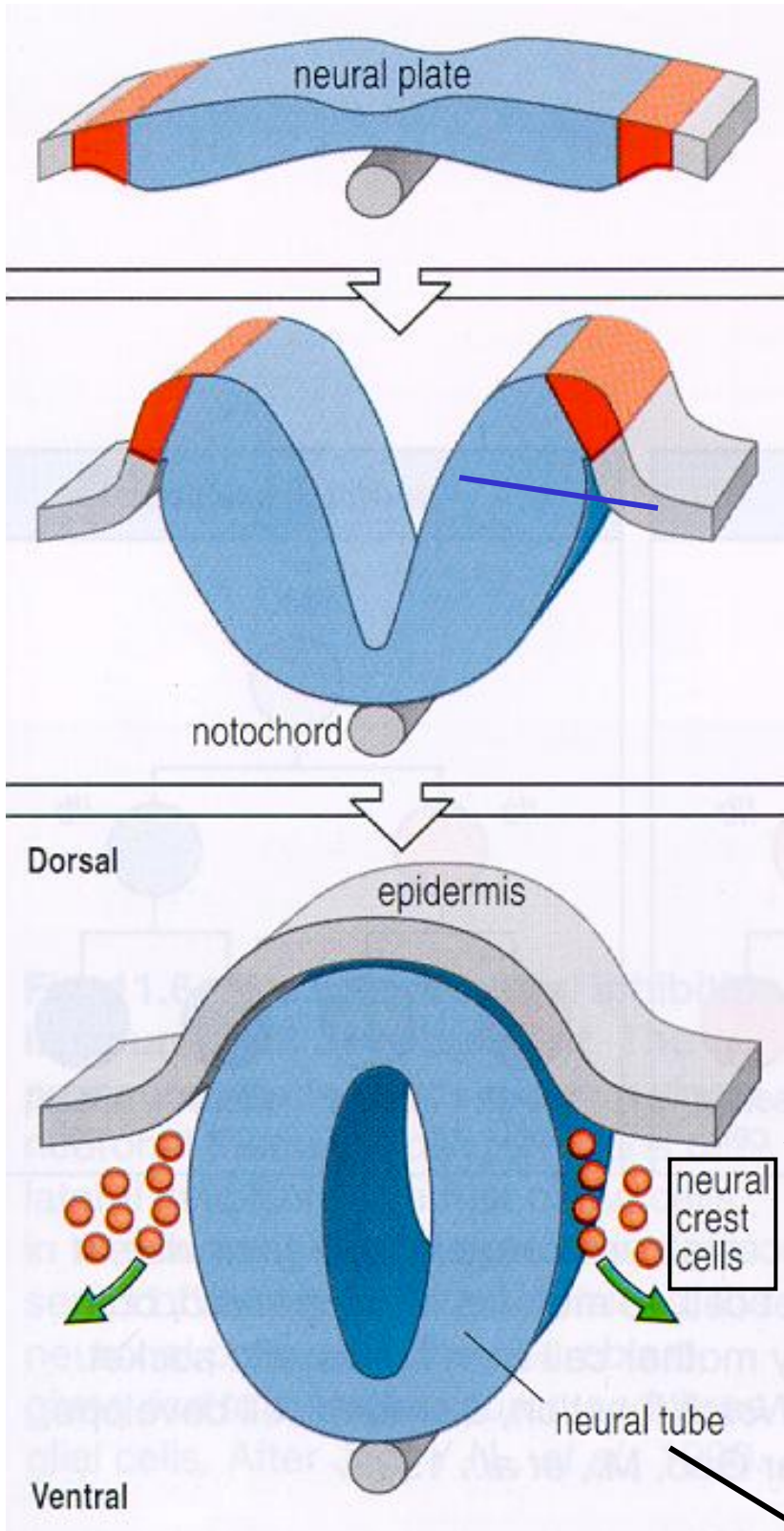


**Formation du tube
neural bloquée**

FIGURE 12.6 Expression of N- and E-cadherin adhesion proteins during neurulation in *Xenopus*. (A) Normal development. In the neural plate stage, N-cadherin is seen in the neural plate, while E-cadherin is seen on the presumptive epidermis. Eventually, the N-cadherin-bearing neural cells separate from the E-

express neither N- nor E-cadherin. In the experimental embryo, the neural tube is blocked from separating from the epidermal cells. The neural tube expresses both N- and E-cadherin.

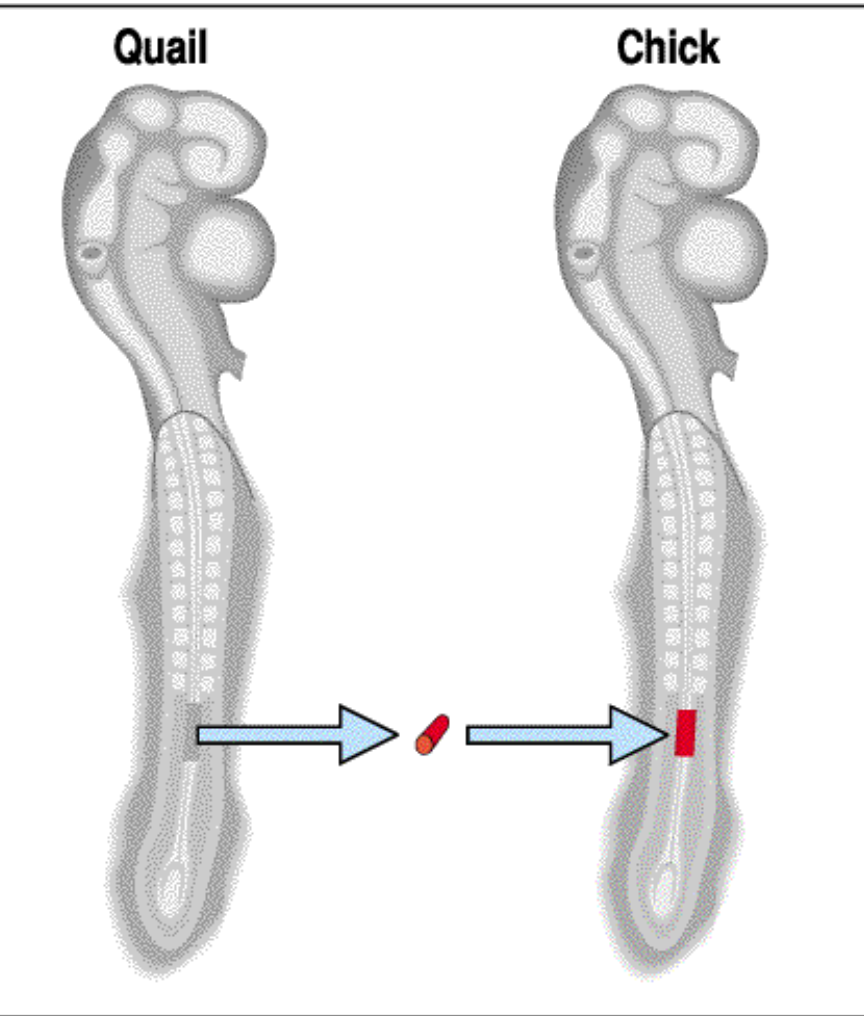
Les cellules des crêtes neurales



Différents types
cellulaires

Systeme nerveux central

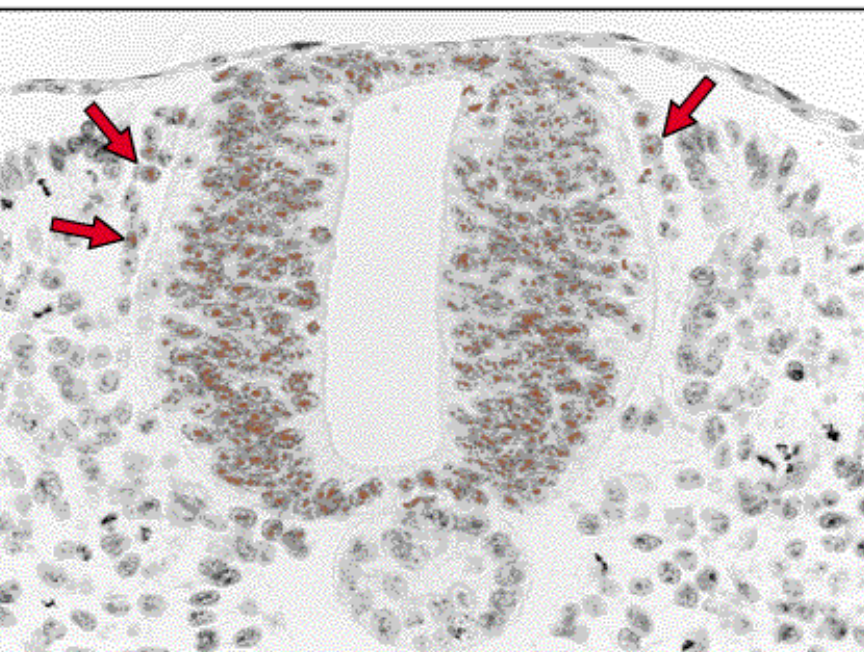
Destin des cellules des crêtes neurales



Détermination du destin par transplantation caille → poulet

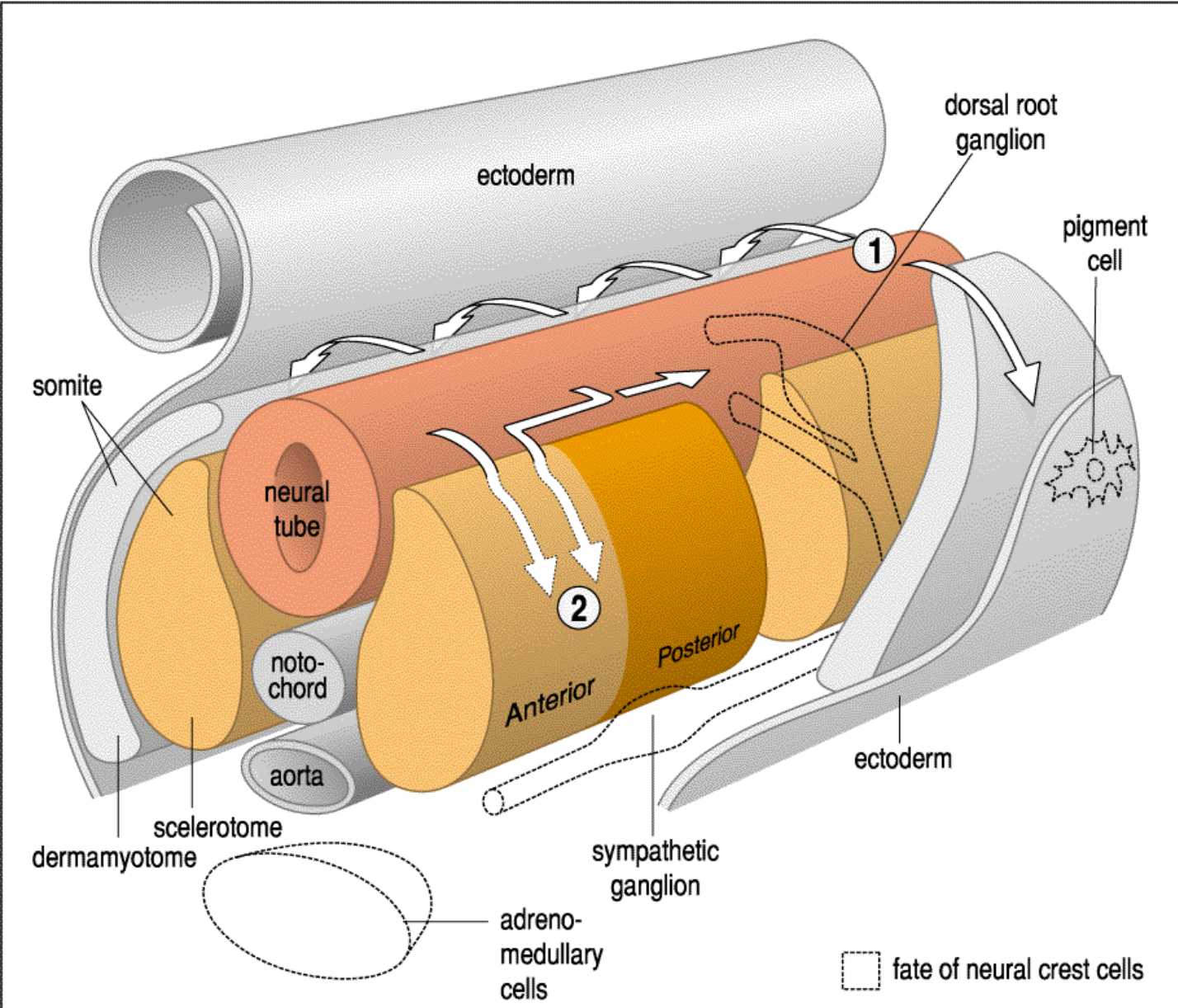


Moelle épinière +



- Neurones sensoriels + cellules de Schwann
- Mélanocytes
- Os du crâne
- Os de la mâchoire
- ganglions du système nerveux autonome
- Médullosurrénale
- muscles lisses (des artère niveau cardiaque)

Les 2 voies de migration des cellules des crêtes neurales du tronc

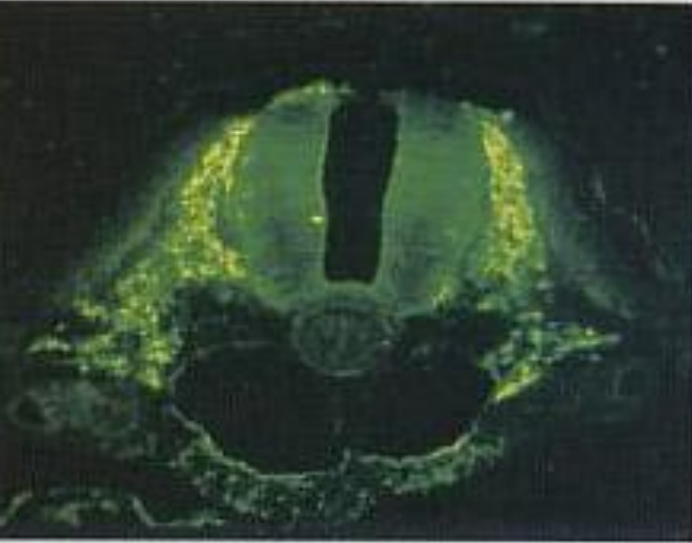


Voies de migration des cellules des crêtes neurales au niveau du tronc

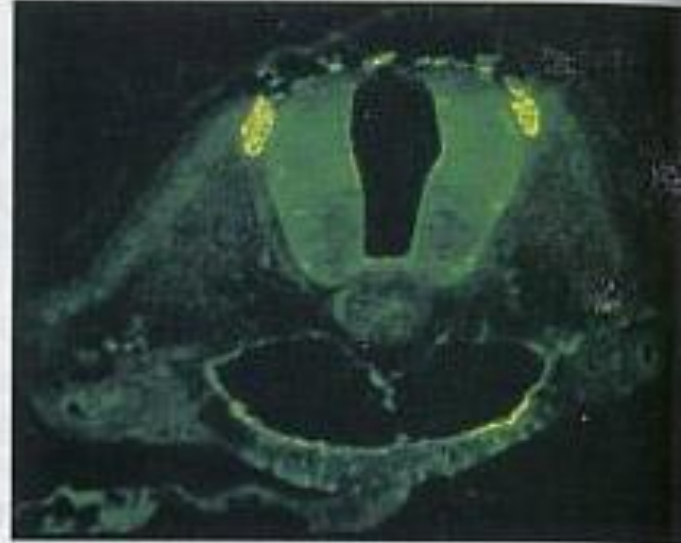
- 1) Voie dorsale → cellules pigmentées (mélanocytes)**
- 2) Voie ventrale → autres cellules (« 1ère vague »)
(neurones et cellules gliales)**

Migration des cellules des crêtes neurales dans la partie antérieure des somites

C) Anterior: extensive migration



(D) Posterior: no migration



Sclérotome

-antérieur

-postérieur

-antérieur

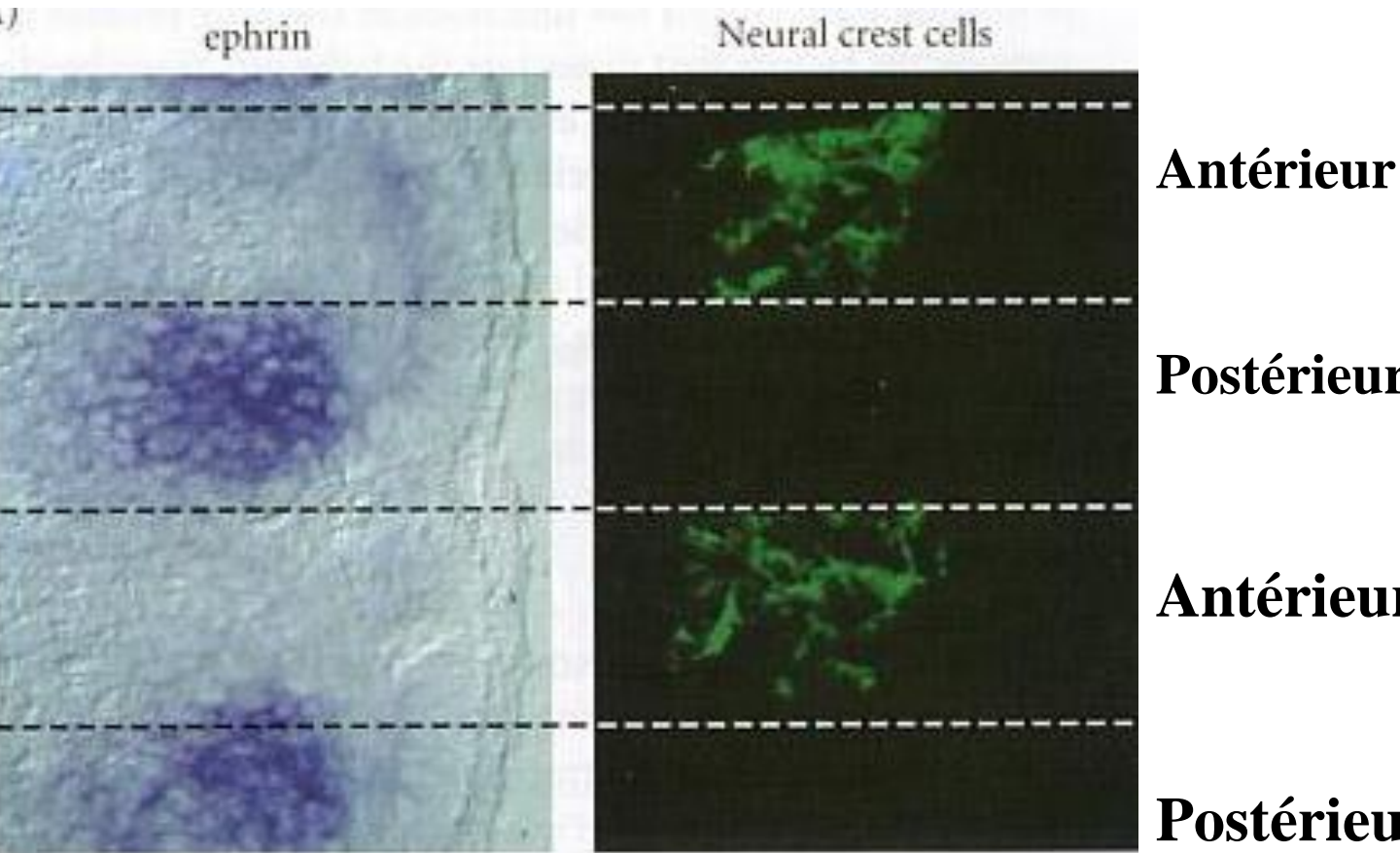
-postérieur

-antérieur

(vue dorsale)

HNK-1 : marqueur des cellules des crêtes neurales

Influence des facteurs Ephrine –Eph sur la migration des cellules des crêtes neurales



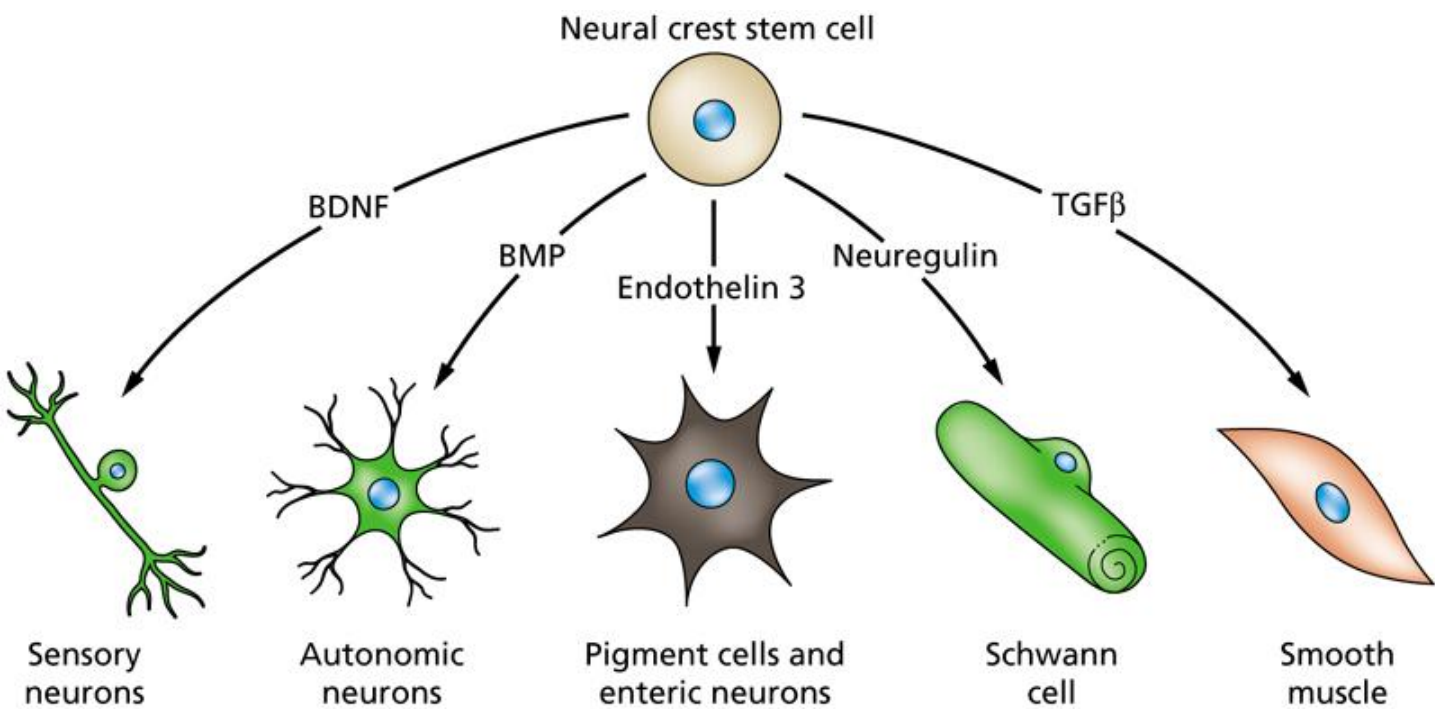
B) Boite de culture avec ou sans ephrine
 - + - + - + - + - + - + - +



Expression de :
 ephrine : sclérotome post.
 Eph : cellules crêtes neur.

→ Répulsion par la présence d'éphrine

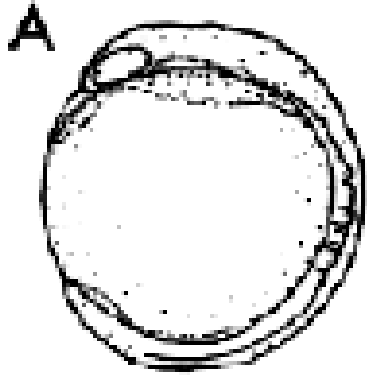
La différenciation des cellules des crêtes neurales dépend des tissus environnants (facteurs paracrines).



Les cellules des crêtes neurales ont les caractéristiques de cellules souches :

- Elles se divisent**
- Elles sont multipotentes (avant leur migration)**

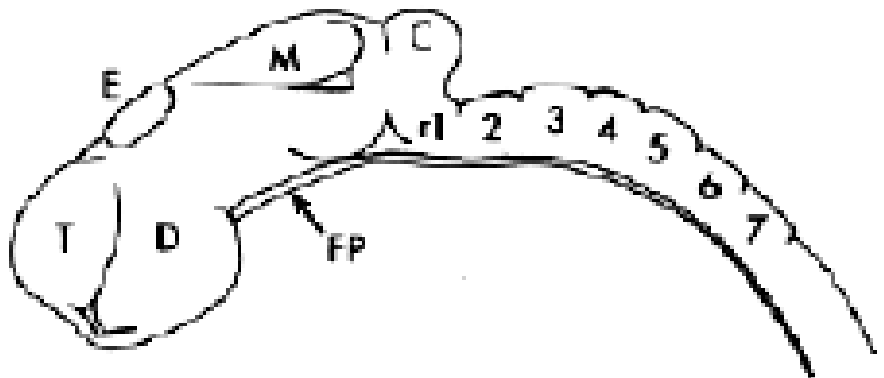
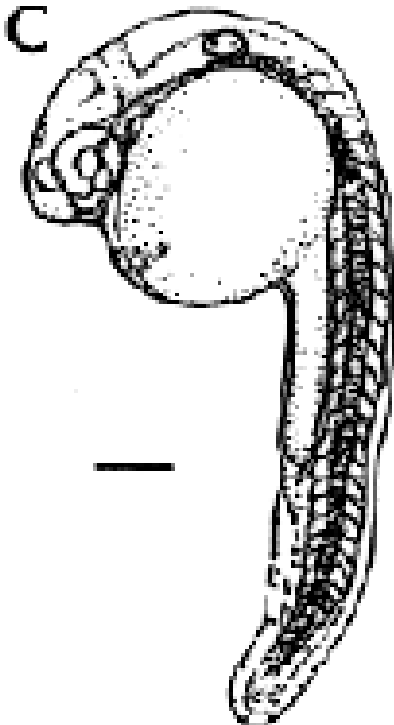
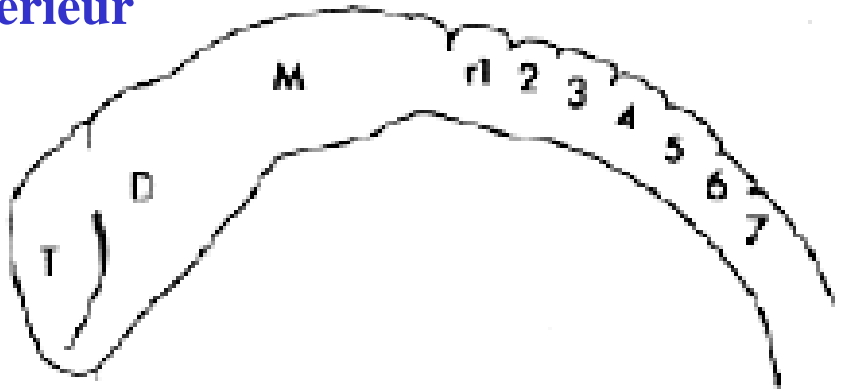
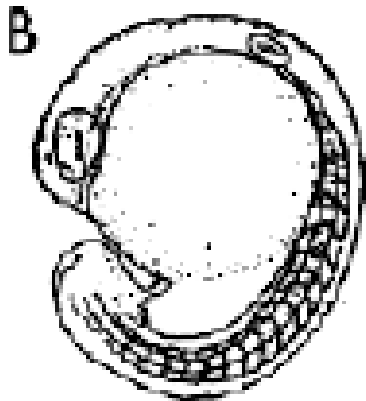
« Patterning » Antéro-Postérieur du tube neural



Cerveau
antérieur

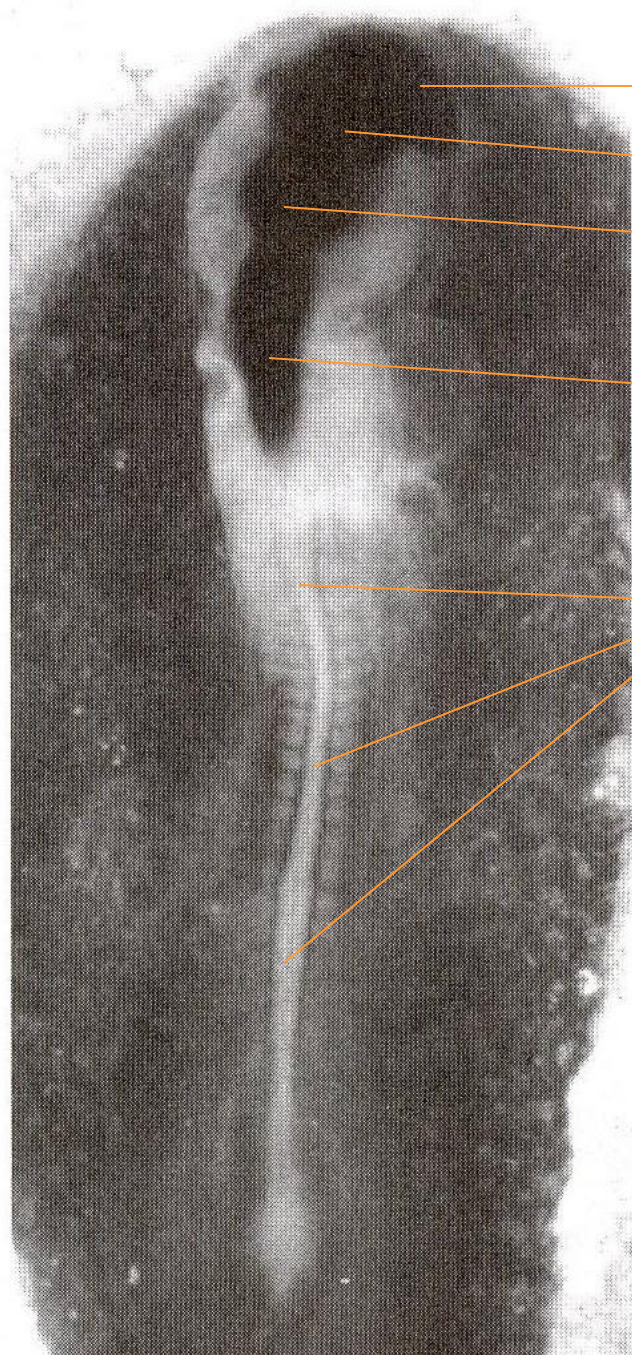
Cerveau
moyen

Cerveau
postérieur



Différences morphologiques et fonctionnelles au niveau du tube neural dans l'axe A-P
(formation de vésicules et segmentation)

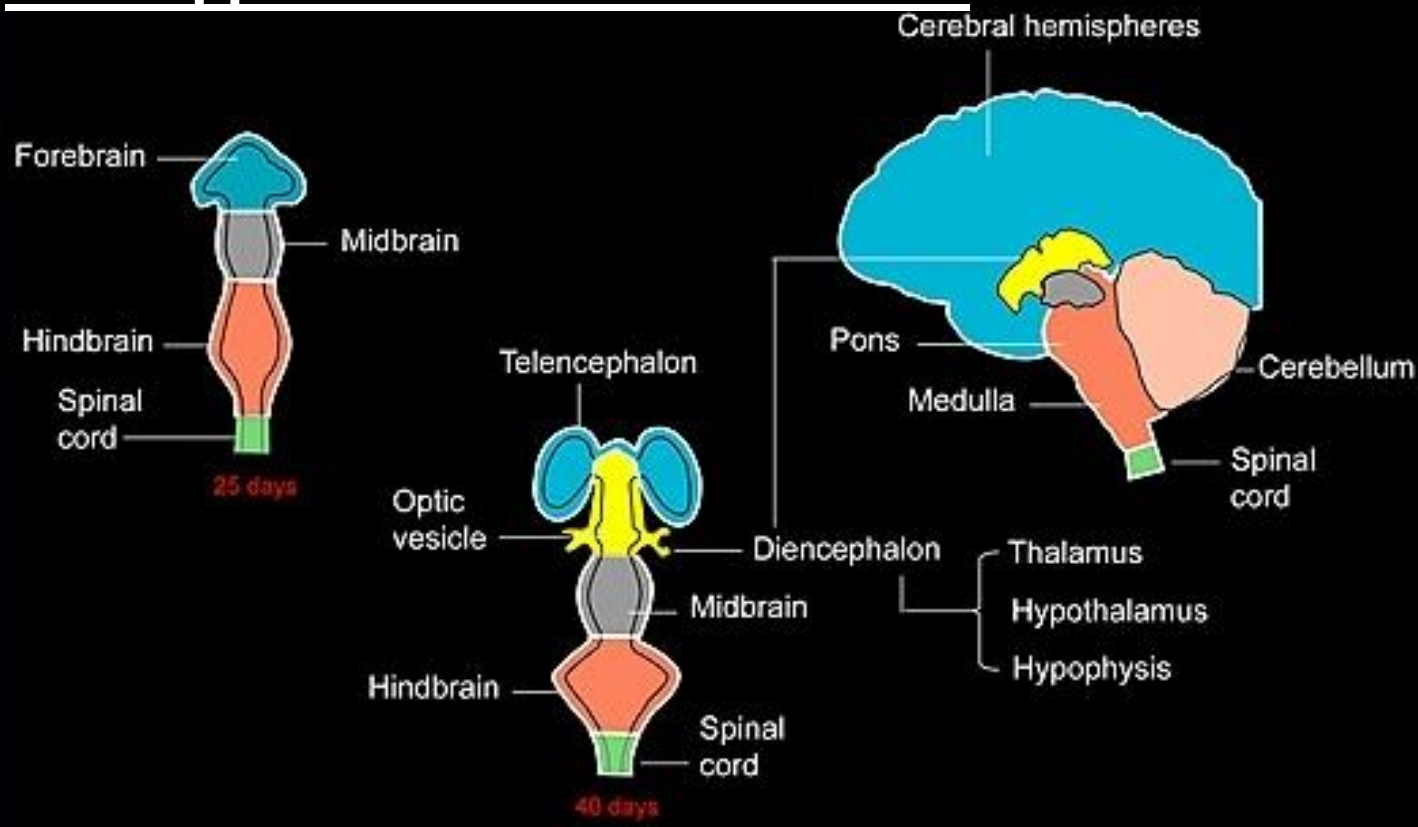
Le remodelage Antéro-Postérieur du tube neural chez le poulet



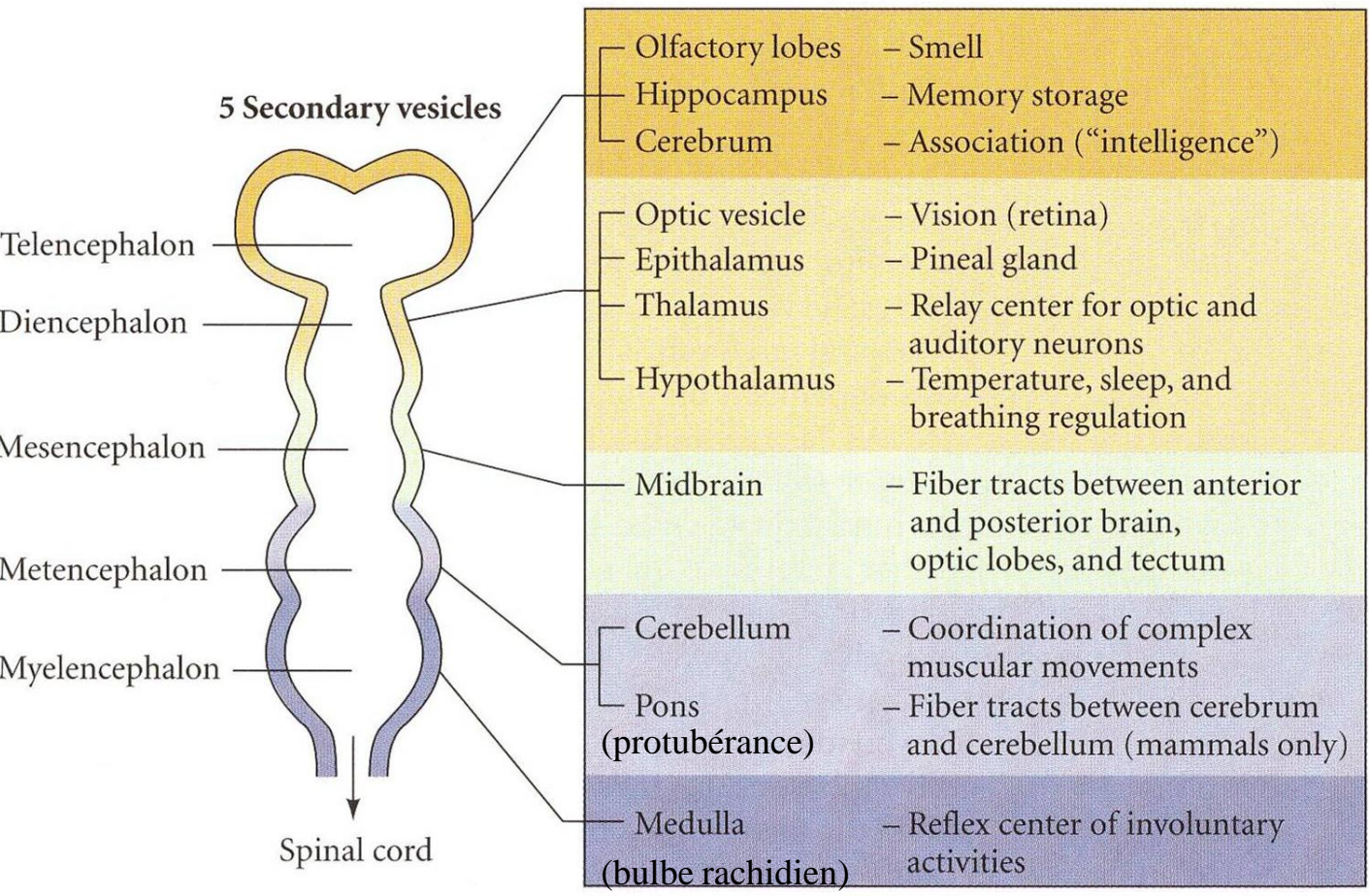
Télocéphale | Cerveau
Diencéphale | antérieur
Mésencéphale
Rhombencéphale
Moelle épignière

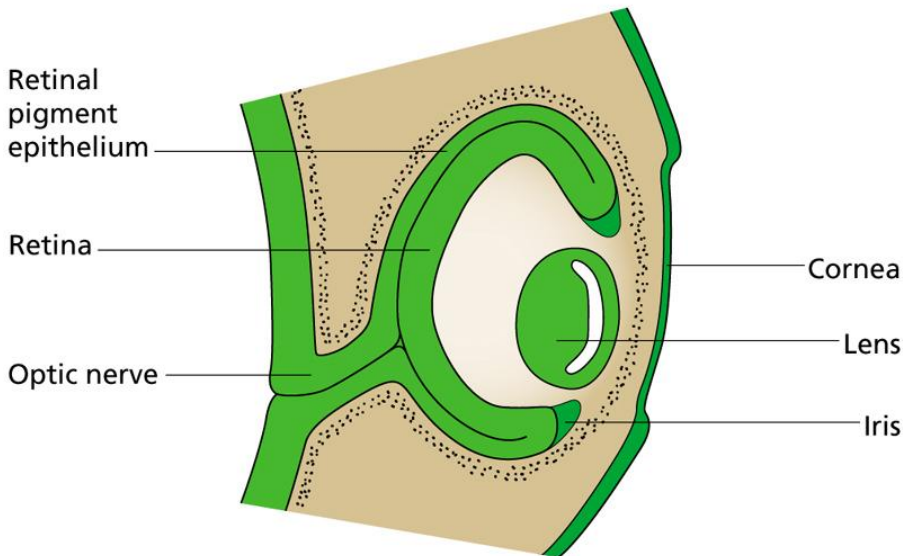
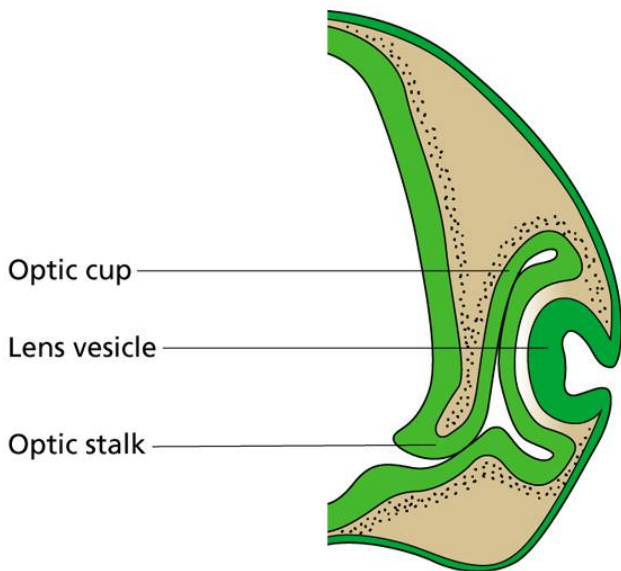
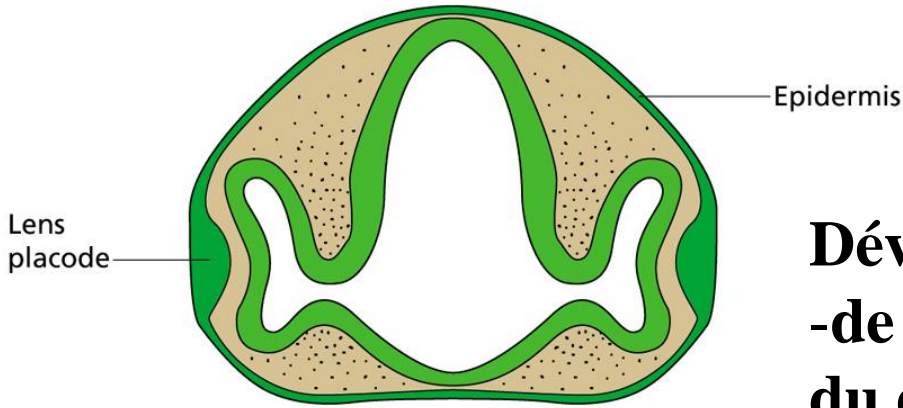
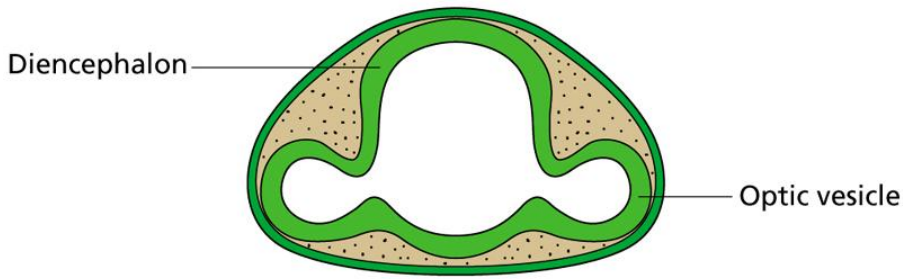
Différences morphologiques et cellulaires au niveau du tube neural dans l'axe A-P

Développement du cerveau humain



Adult derivatives





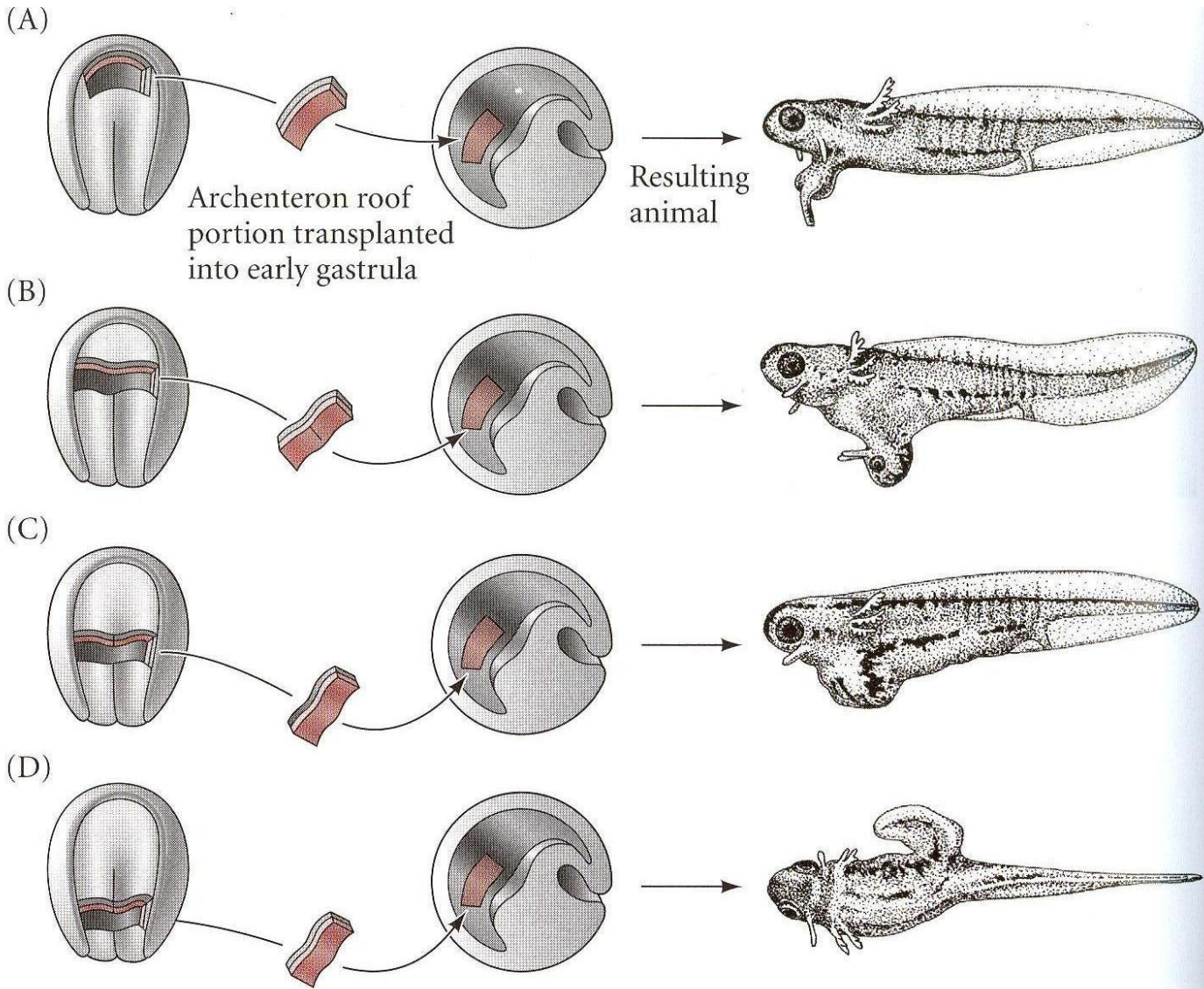
**Développement
-de la rétine à partir
du diencephale**

et

**-Du cristallin à partir
De l'ectoderme**

**(interactions
réciproques)**

Le remodelage AP est induit par des signaux du mésoderme



(expérience réalisées par Mangold en 1933 sur le triton)

Transplantation du mésoderme

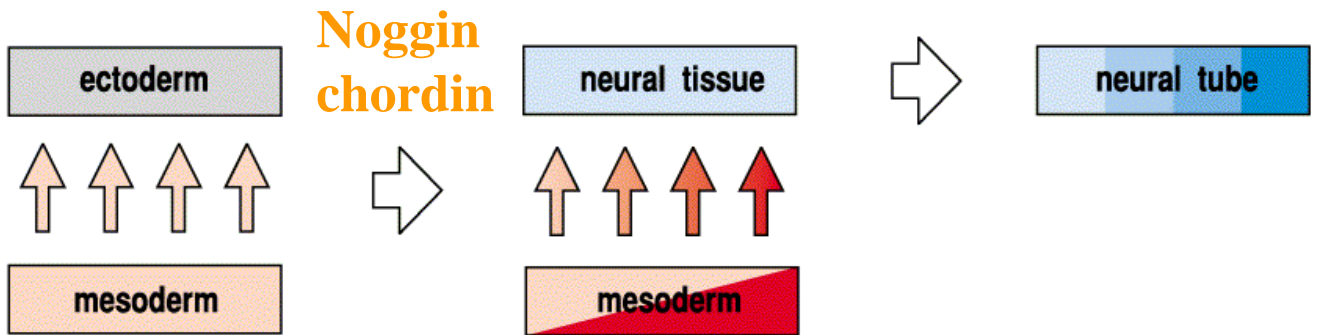
antérieur → structure antérieure

Postérieur → structure postérieure

→ Le mésoderme induit la transformation du tube neural.

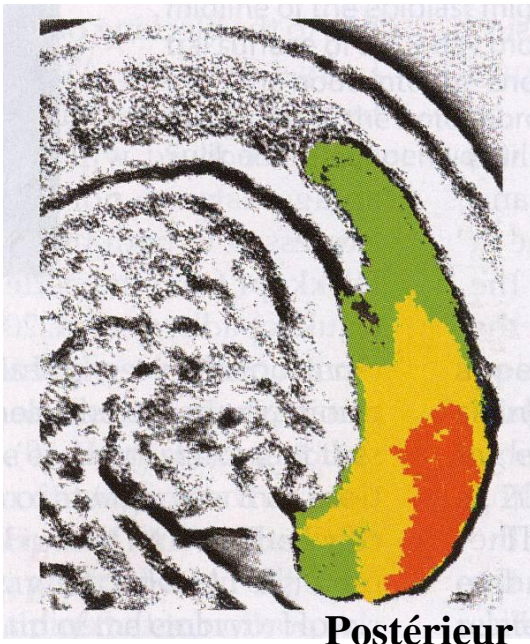
1) Par des signaux existant sous forme de gradient

Induction of anterior neural tissue followed by a graded signal specifying posterior regions



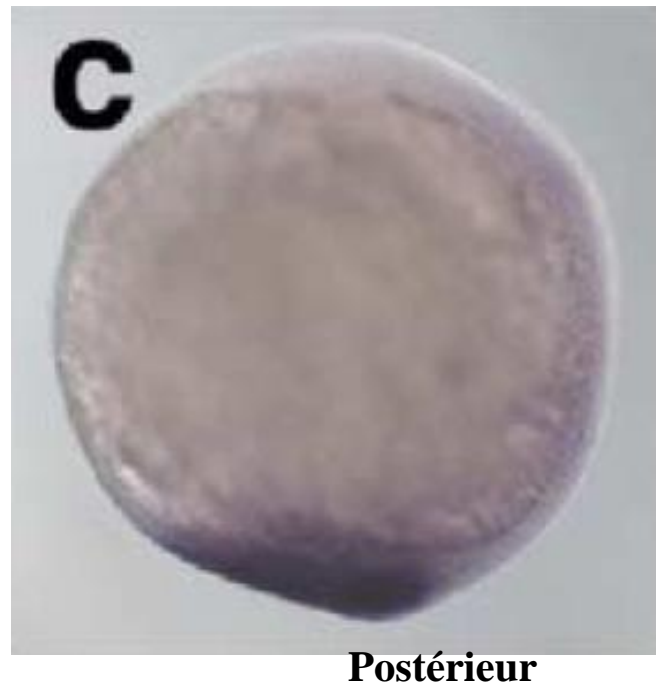
↳ Expression postérieure de gènes Wnt et Fgf

Antérieur



Expression de Fgf8 dans un embryon de souris

Antérieur

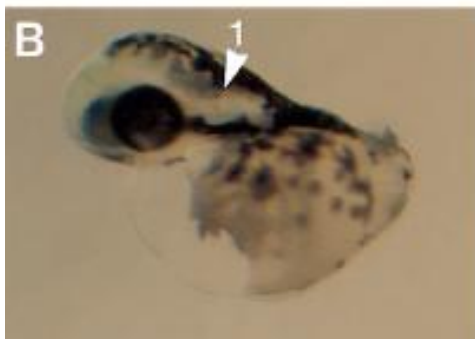
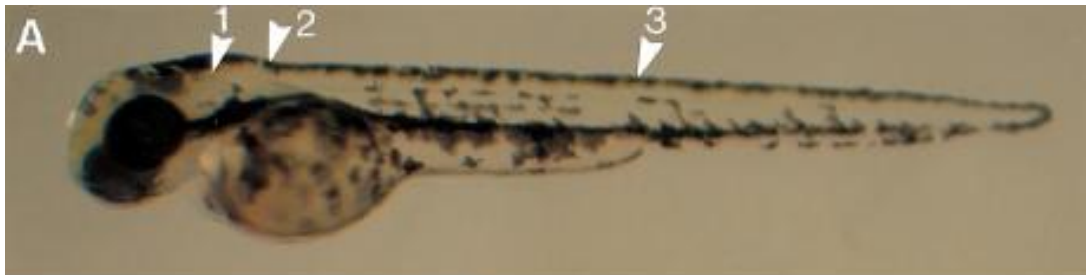


Expression de Wnt3a dans un embryon de zebrafish

Effet du blocage de signaux Wnt et Fgf Dans les embryons de zebrafish



**Injection de morpholinos
Wnt3a et Wnt8**

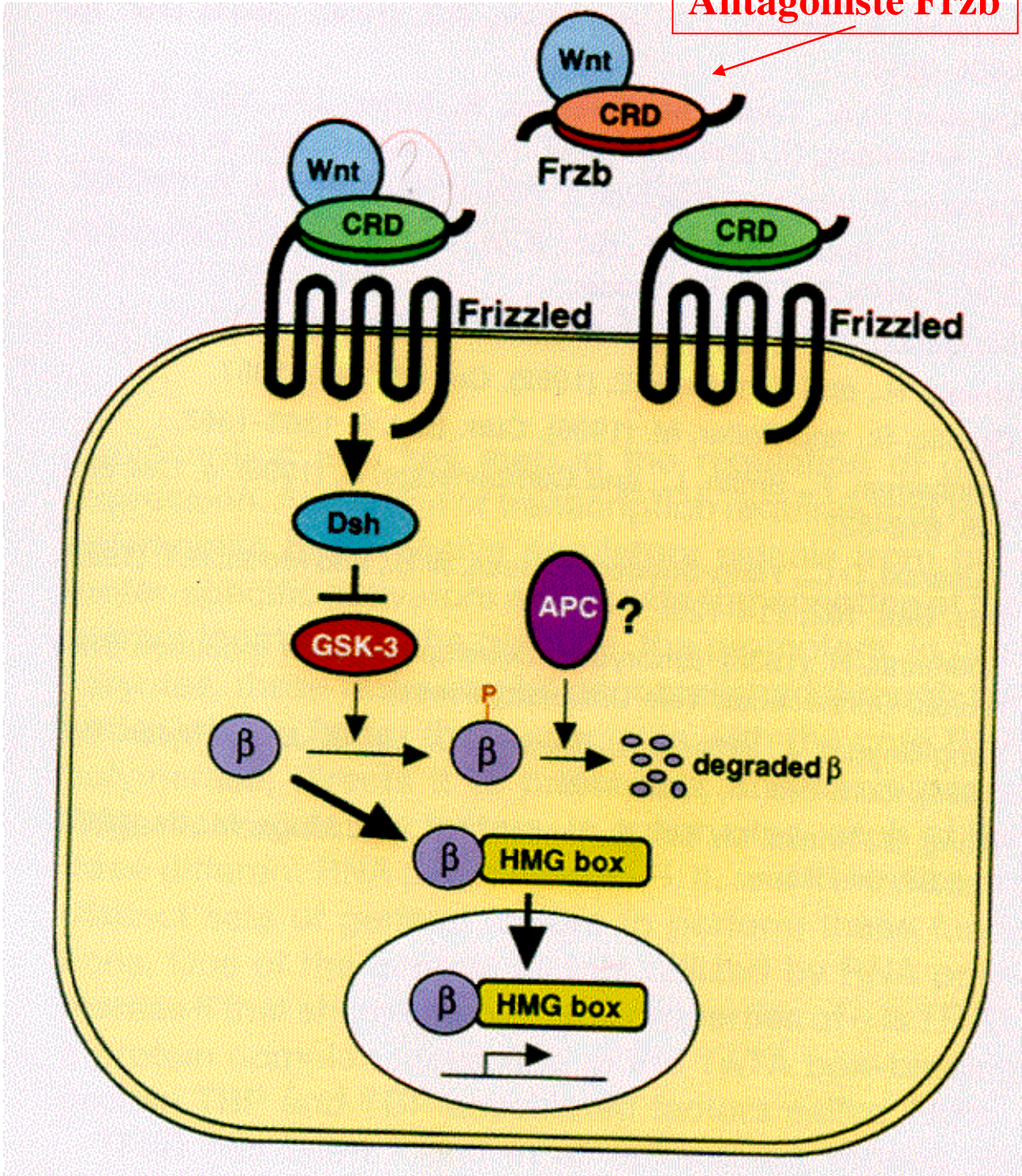


**← Surexpression d'un
récepteur FGF muté
dominant négatif**

**→ Perte des parties postérieures (et expansion
des parties antérieures)**

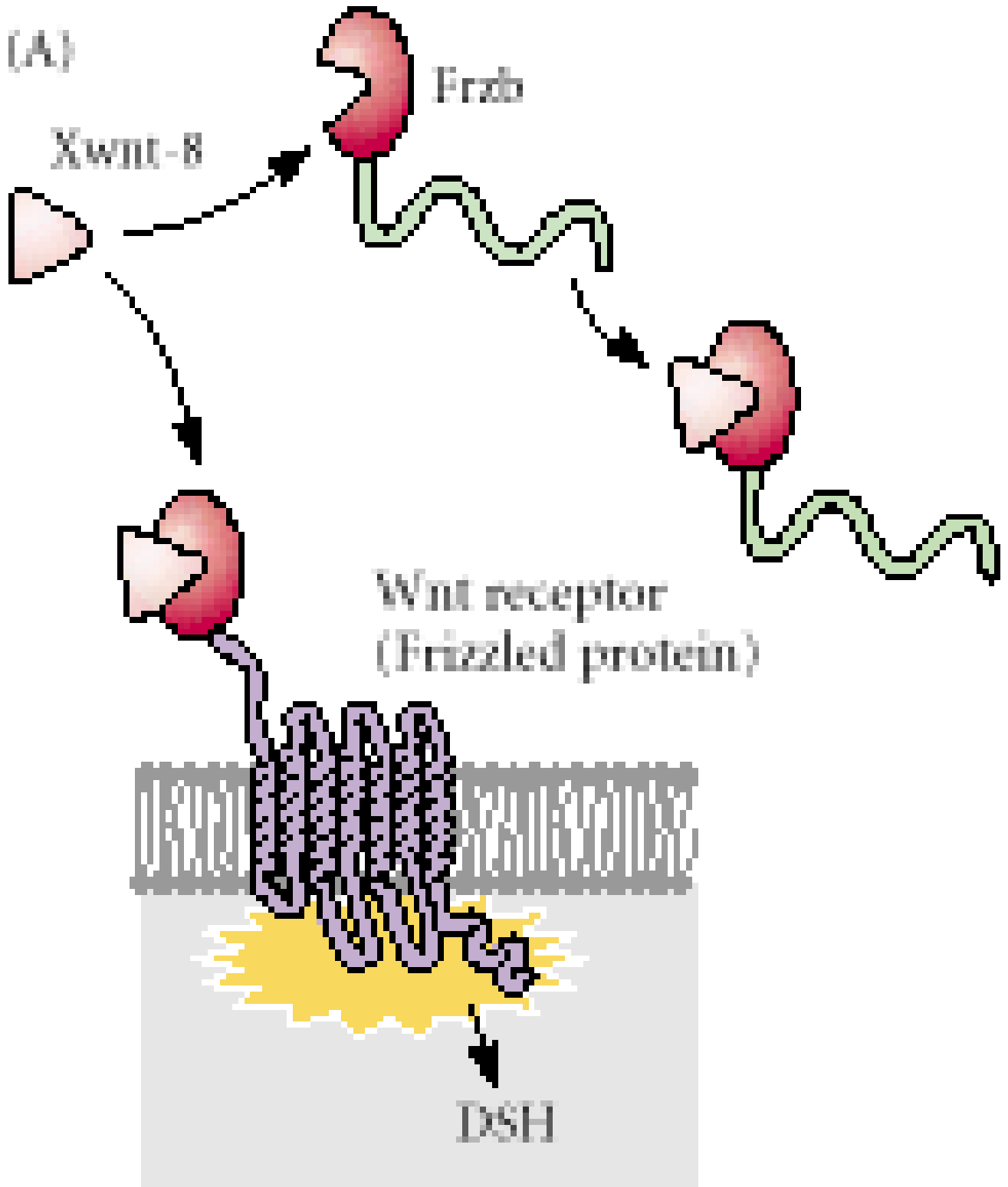
La voie de transduction des protéines Wnt

Antagoniste Frzb



Frizbee (Frzb) :
un antagoniste de la voie Wnt :

(similarité avec le récepteur Wnt :
Frizzled)



Frizbee (Frzb)

Frzb mRNA

Chordin mRNA

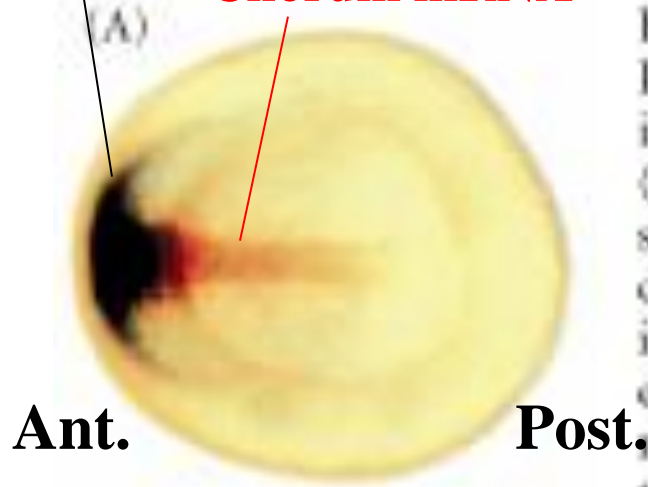


Figure 10.36

Frzb expression and function. (A) Double in situ hybridization localizing *frzb* (dark blue) and chordin (brown) messages. *frzb* mRNA can be seen to be transcribed in the head endomesoderm of the organizer, but not in the notochord (where chordin is expressed). (B) Microinjection of *frzb* mRNA into the marginal zone leads to the inhibition of trunk formation. (From Leyns et al. 1997; photographs courtesy of E. M. De Robertis.)

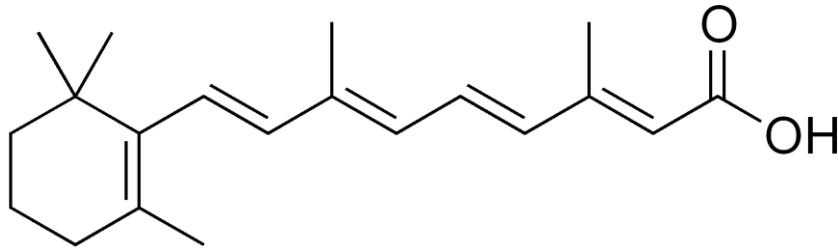
(B)



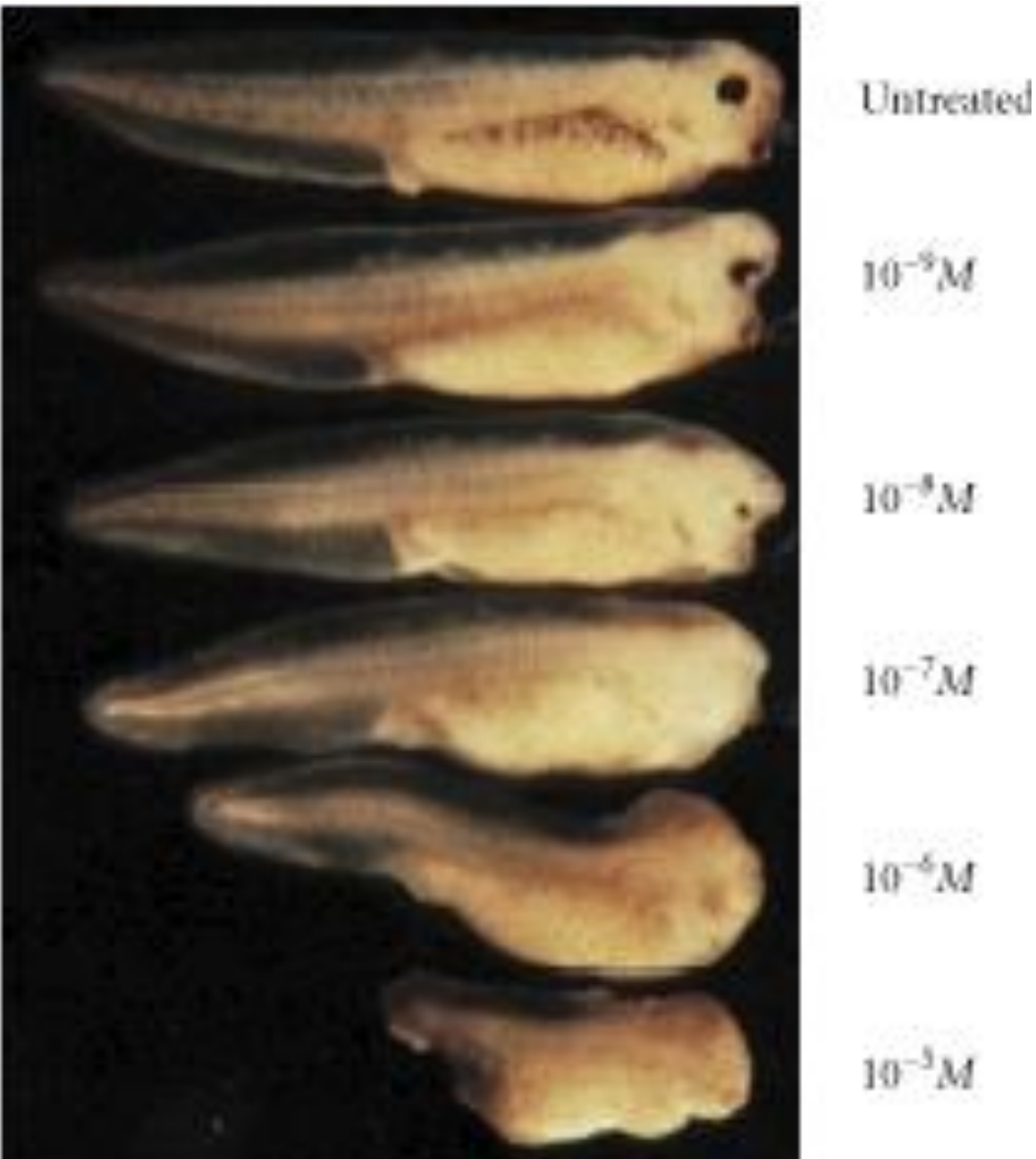
→ La surexpression de Frzb dans les régions postérieures affecte le tronc de l'embryon

Facteurs induisant l'identité postérieure :

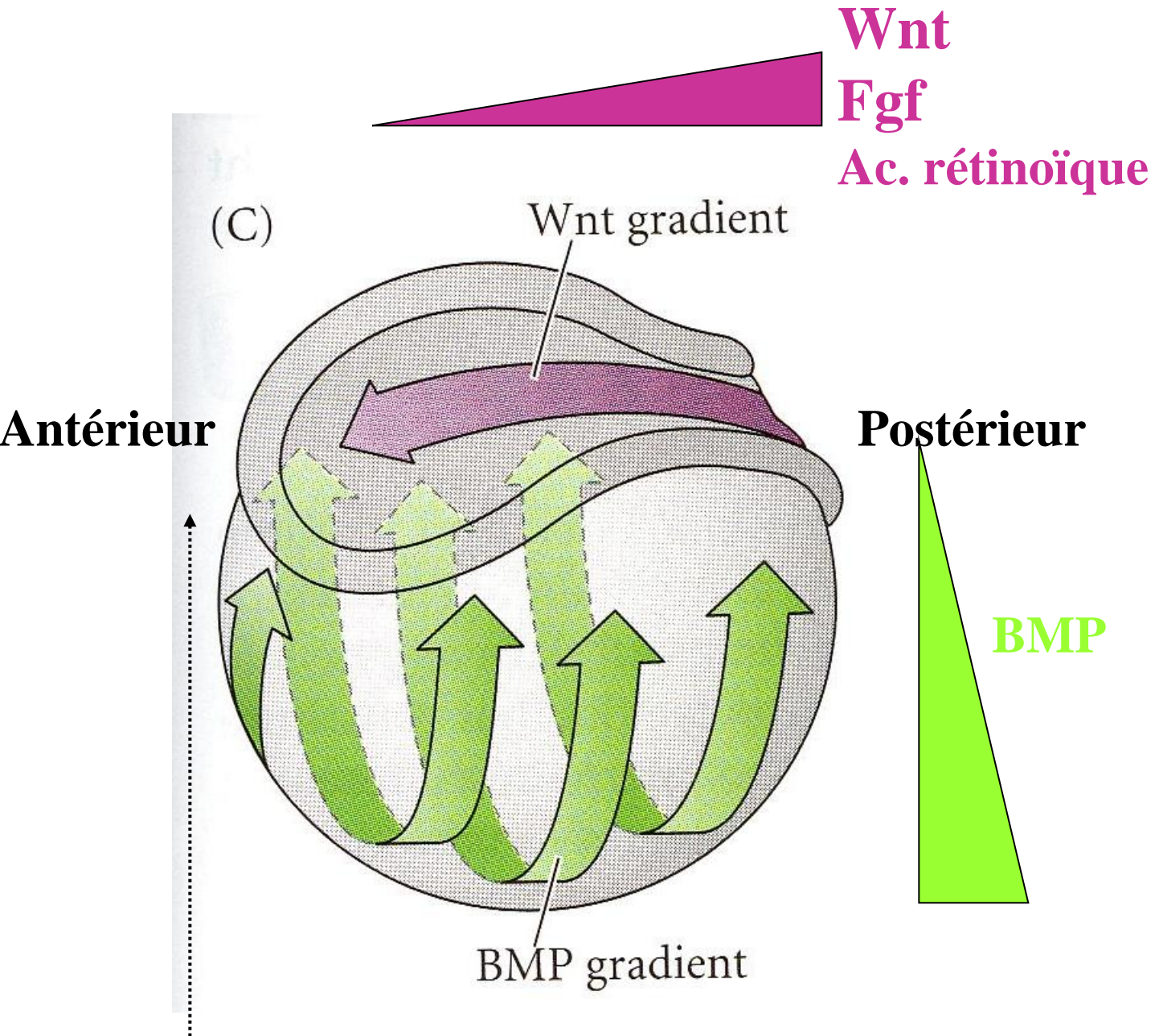
FGF, Wnt, Ac rétinolique (molécule lipophile)



traitement à l'acide rétinolique



Induction et transformation A-P du tube neural :

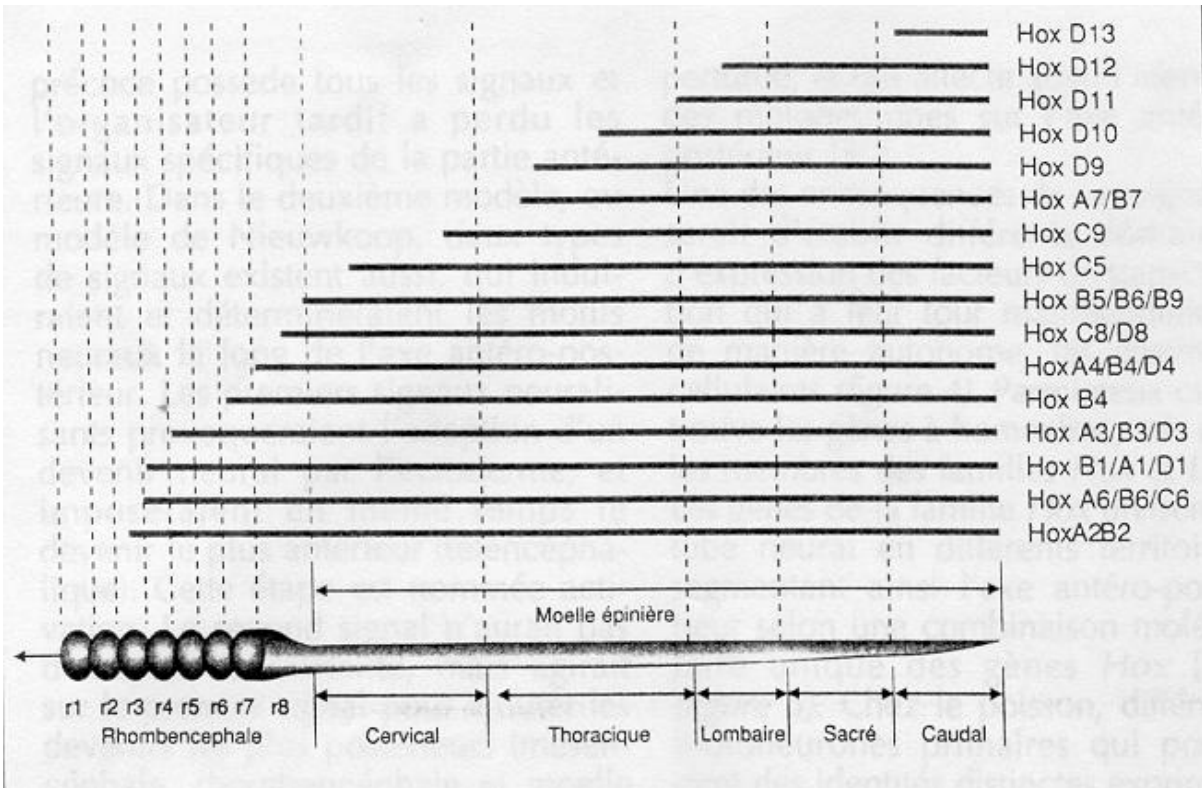
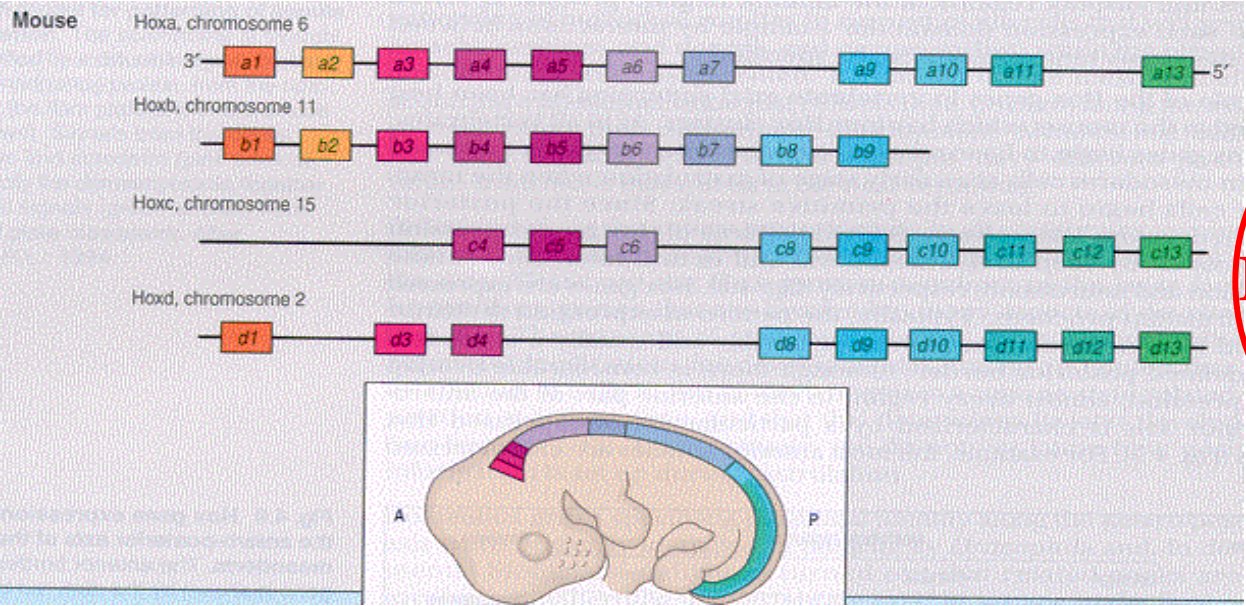


**Firzbee Inhibe l'activié Wnt
dans la région antérieure**

Ces 3 gradients de morphogènes activent l'expression des gènes HOX

RARE : Rétinoïc Acid Response Element

RARE



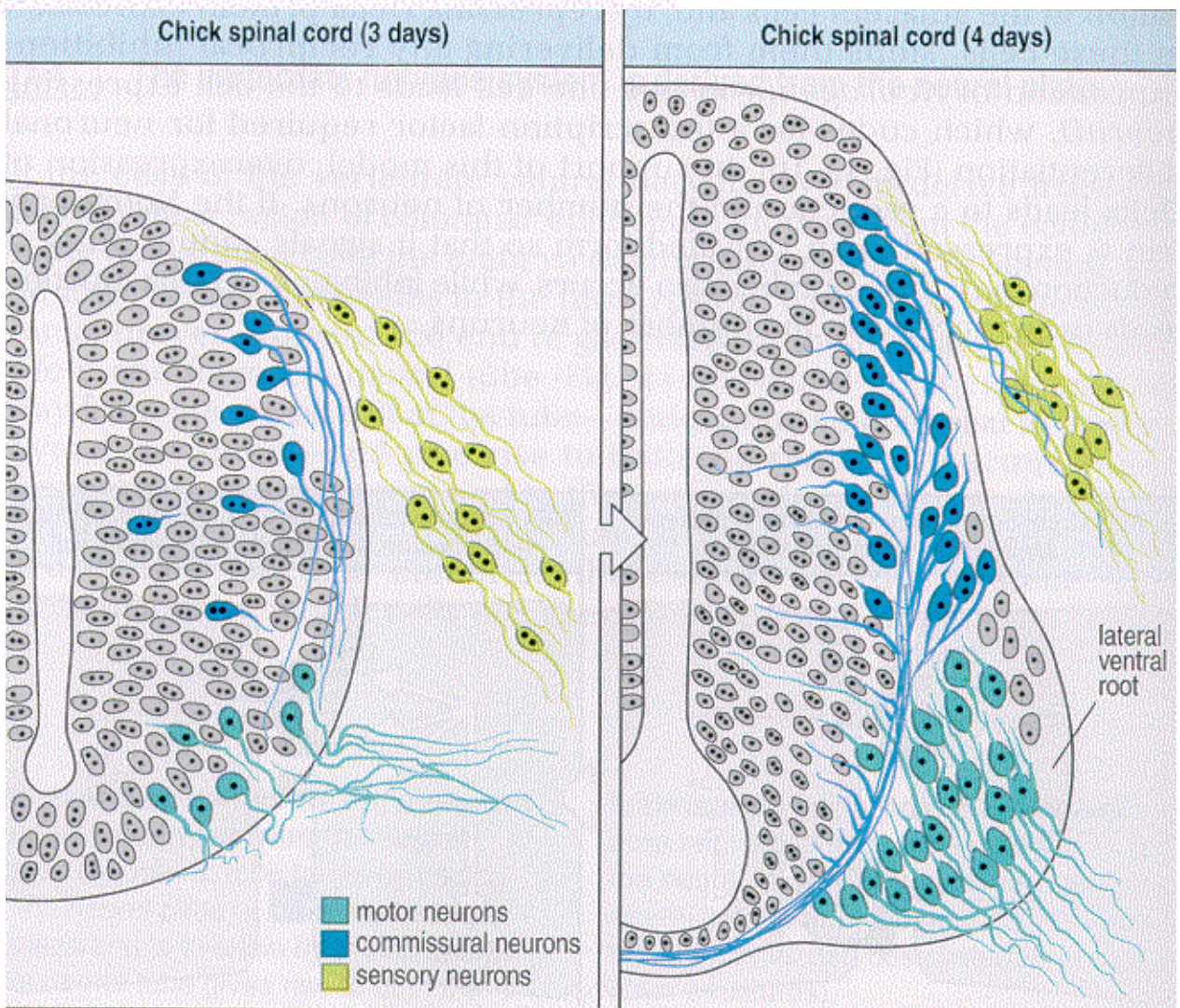
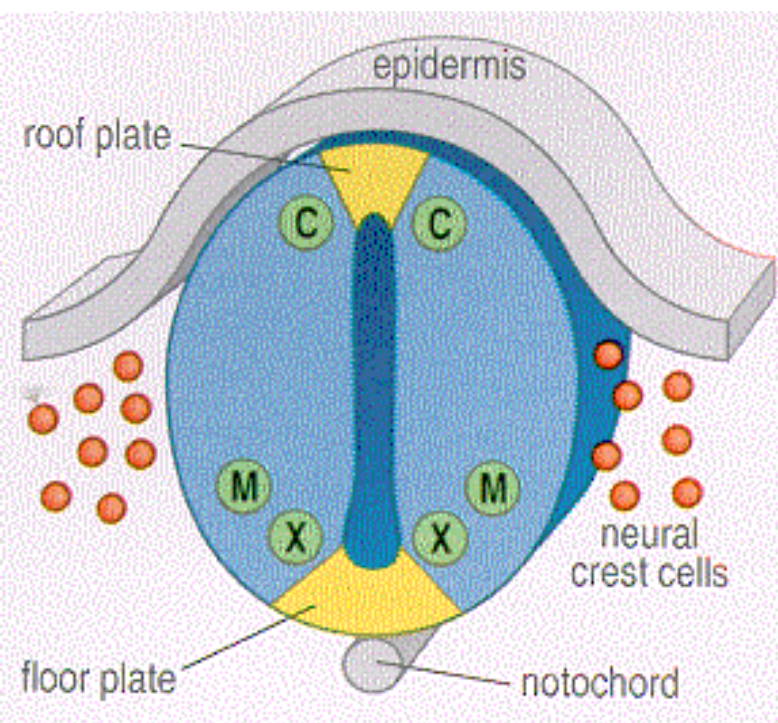
**Modification d'expression des Hox (mutation ou gain de fct)
 → changement dans l'identité des Rhombomères
 → Malformation des os de la mâchoire**

Le remodelage dorso-ventral du tube neural.

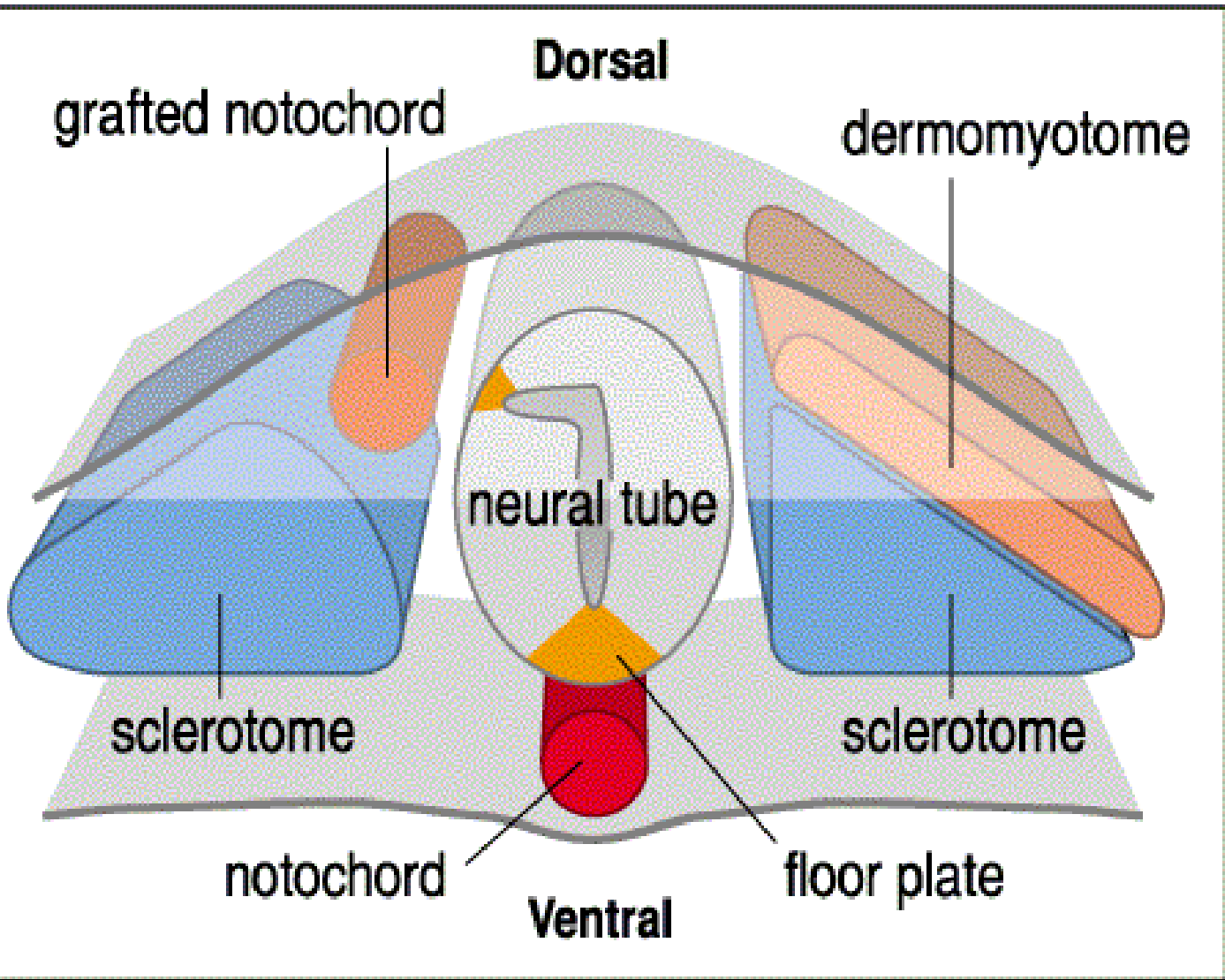
Disposition dorso-ventrale des différents types de Neurones dans la moelle épinière.

Le système nerveux contient 3 types de neurones :

- neurones moteurs**
- neurones sensoriels**
- Inter-neurones**



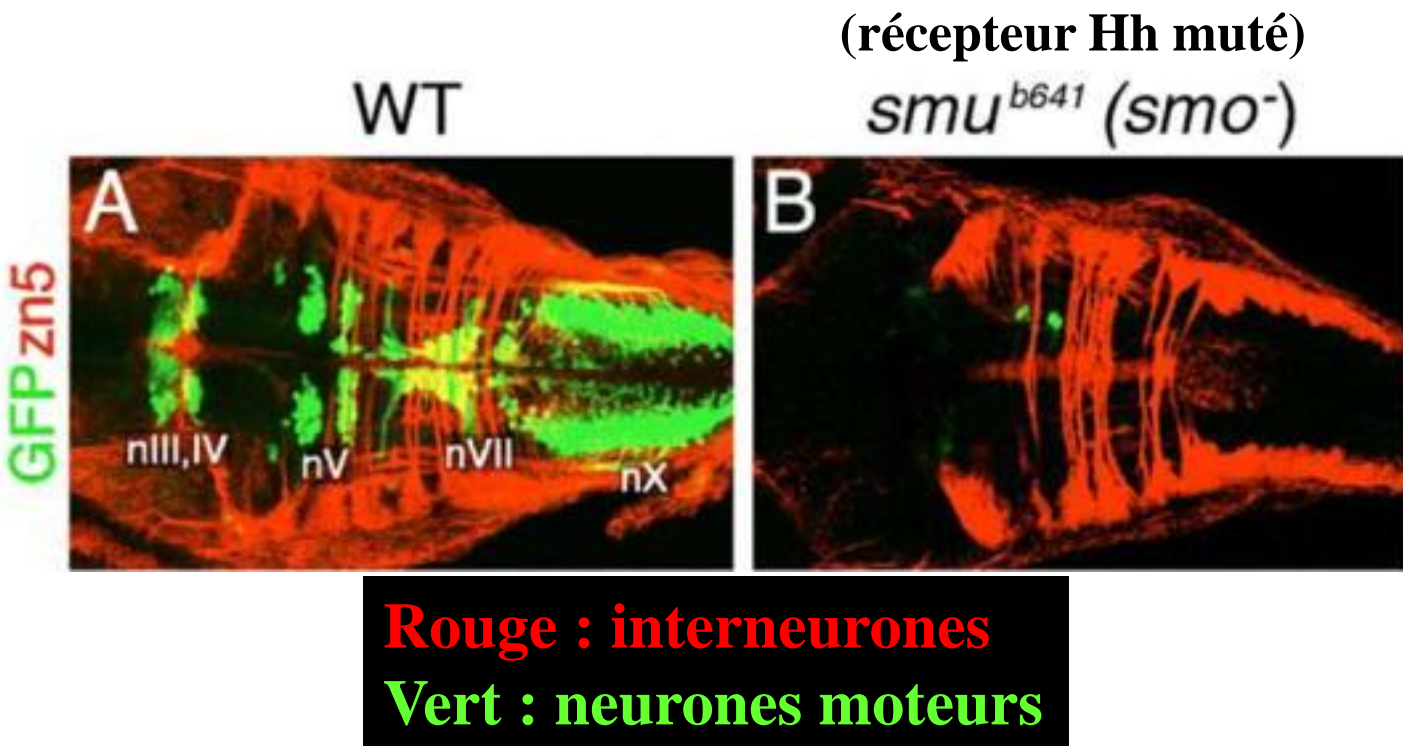
Rôle de la notochorde dans la formation des neurones moteurs



Transplantation de la notochorde

- induction du « plancher » du tube neural
- induction de neurones moteurs

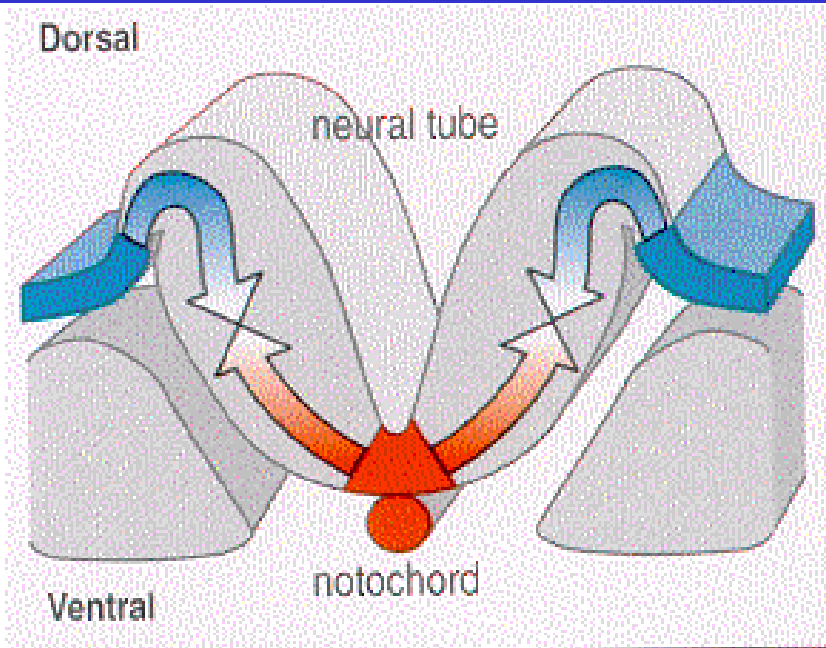
Rôle de la signalisation Hedgehog dans la formation des neurones moteurs (zebrafish)



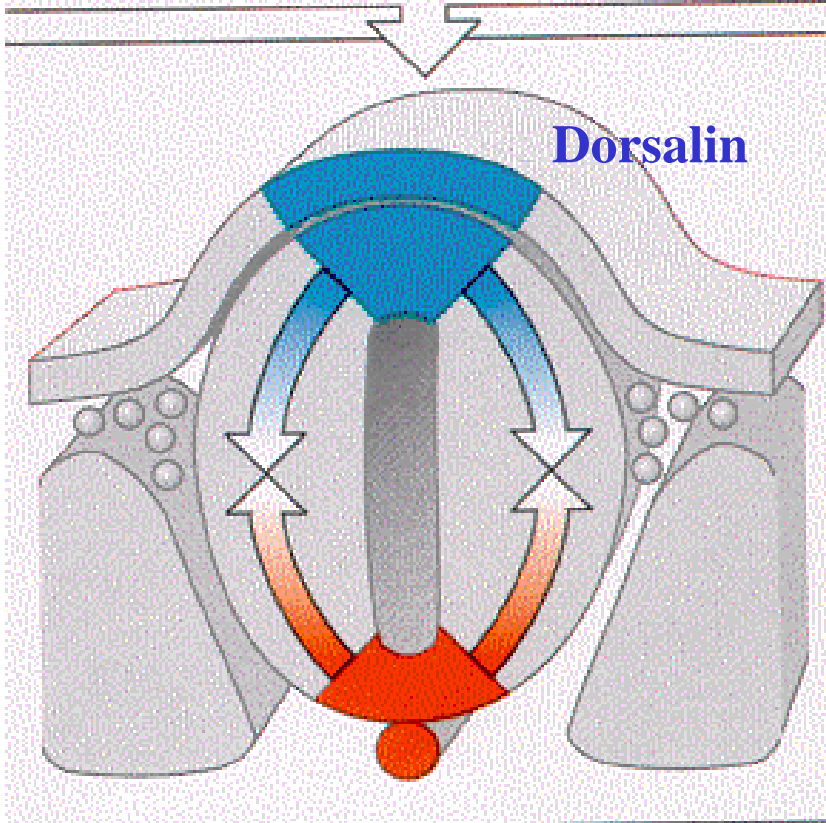
→ La notochorde joue un rôle crucial dans le développement notamment par la sécrétion de sonic Hedgehog.

Signaux contrôlant le remodelage dorso-ventral

**BMP4
BMP7**



**BMP4
BMP7**

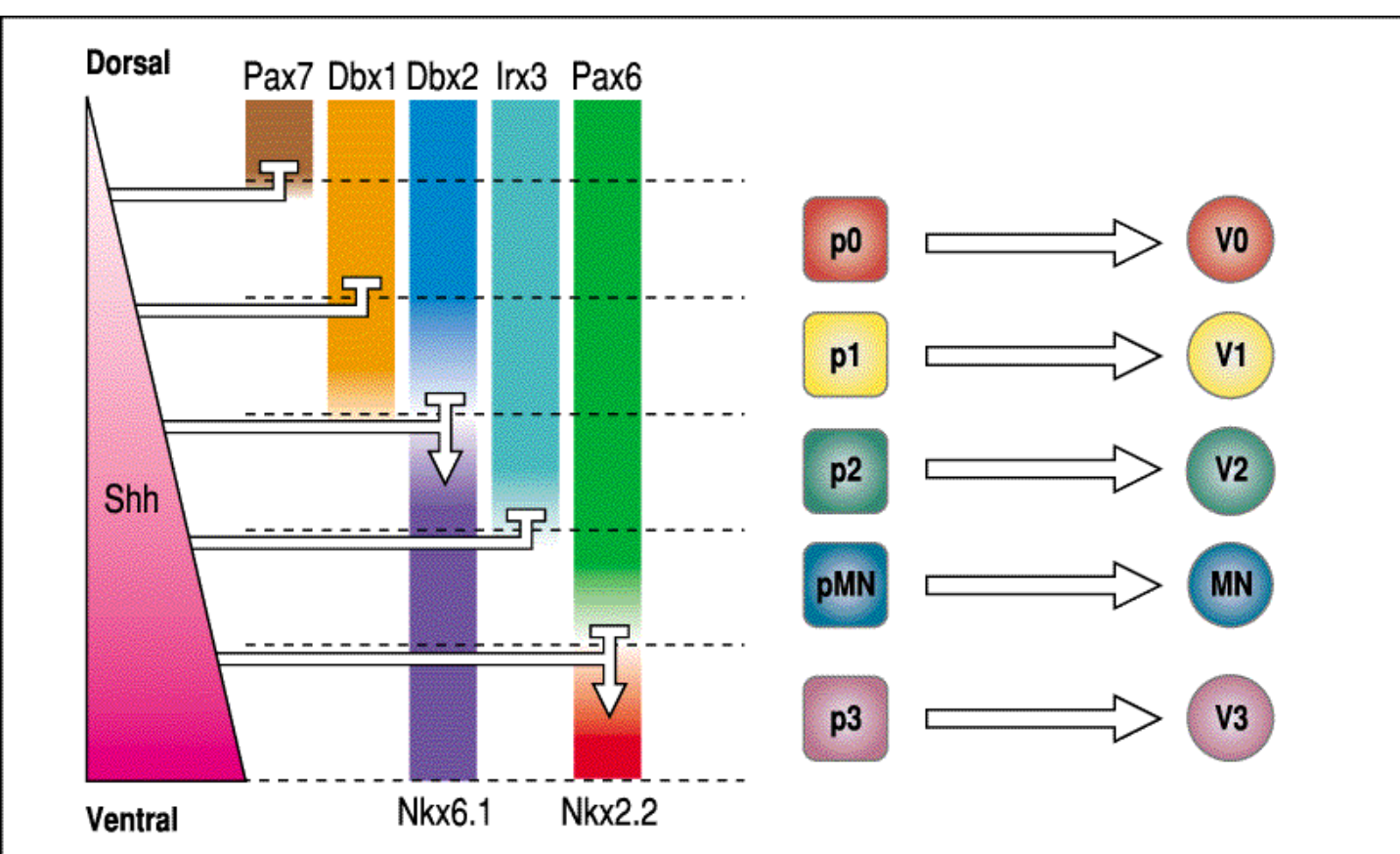


BMP

Shh

Épiderme et neuroectoderme dorsal: BMP4 et 7 + dorsalin dans le « grenier »(p. dorsale) du tube neural (TN)
Notochorde + plancher du T.N.: Sonic hedgehog (shh)
(mutations dans les gènes **shh** et **BMP** → différents types de neurones affectés)

Protéines à homéodomaine définissant l'axe dorso-ventral du tube neural sous l'influence de Shh

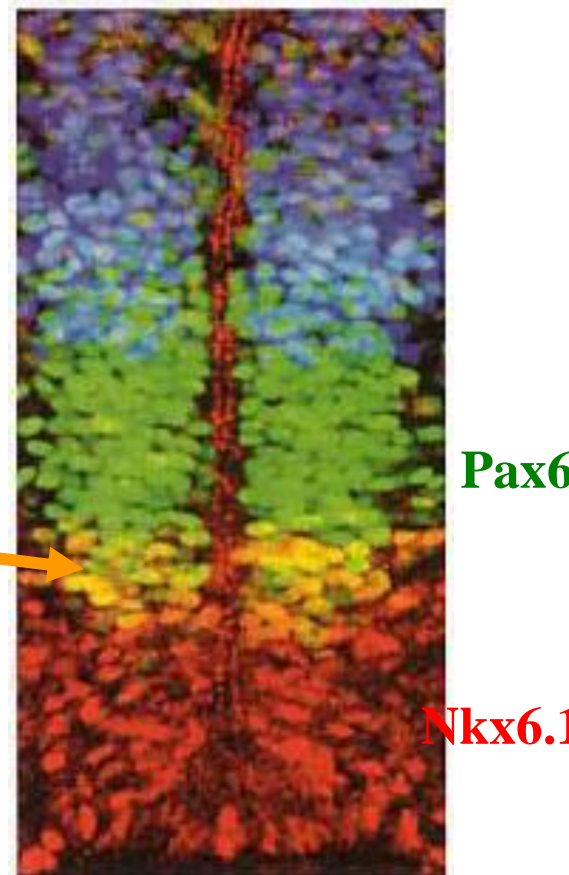


Gradient Shh (morphogène)

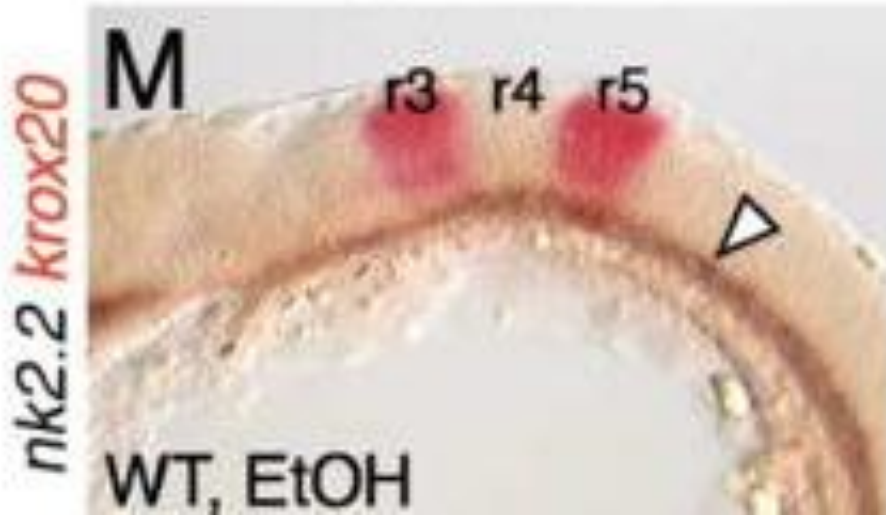
→ Expression de facteurs homeobox dans différentes régions D-V du tube neural

→ Formation de neurones distincts selon l'axe D-V

- motoneurones du côté ventral
- interneurones du côté dorsal



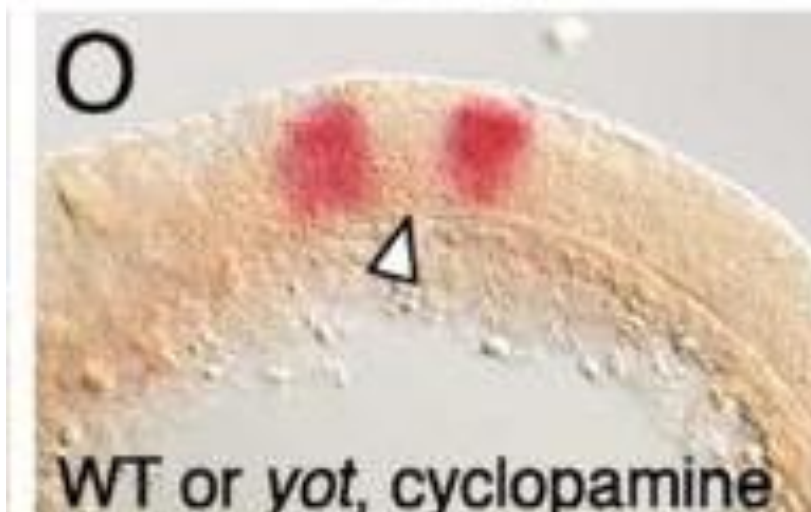
L'expression du facteur transcriptionnel nkx2.2 dans le plancher du tube neural dépend de la signalisation Hedgehog (zebrafish)



**Embryon
Sauvage**



**Embryon
mutant Gli2**

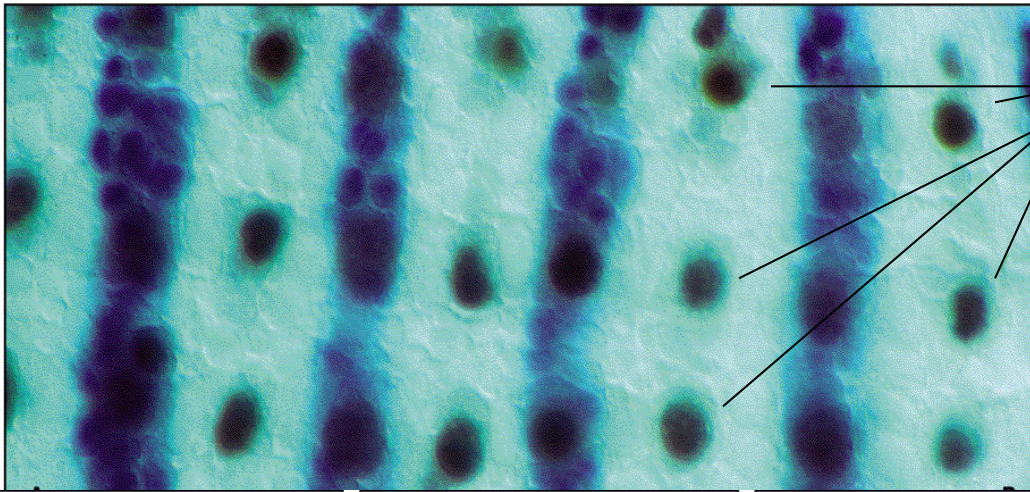


**Embryon
sans activité
Hedgehog**

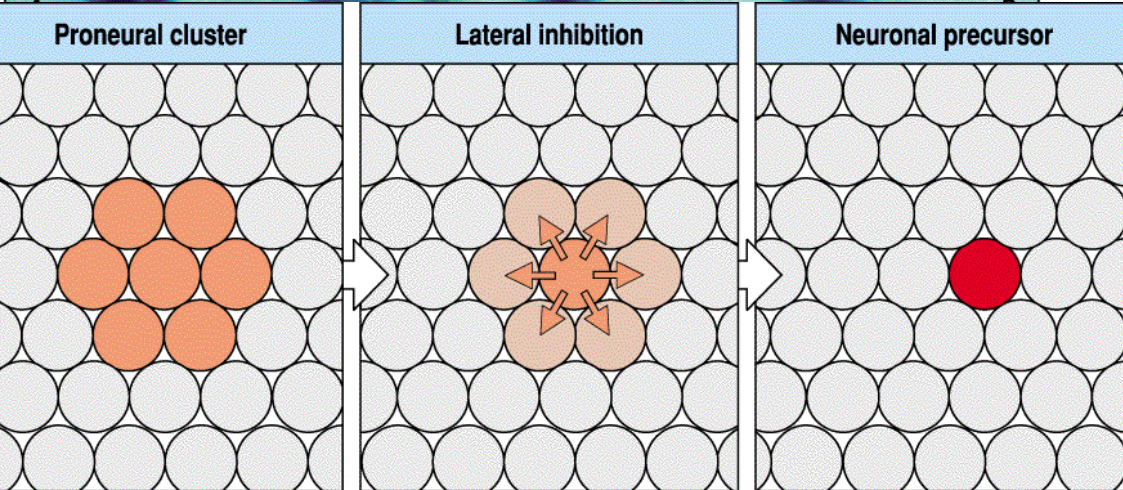
**(mutant smo)
(+ cyclopamine)**

La différenciation des neurones

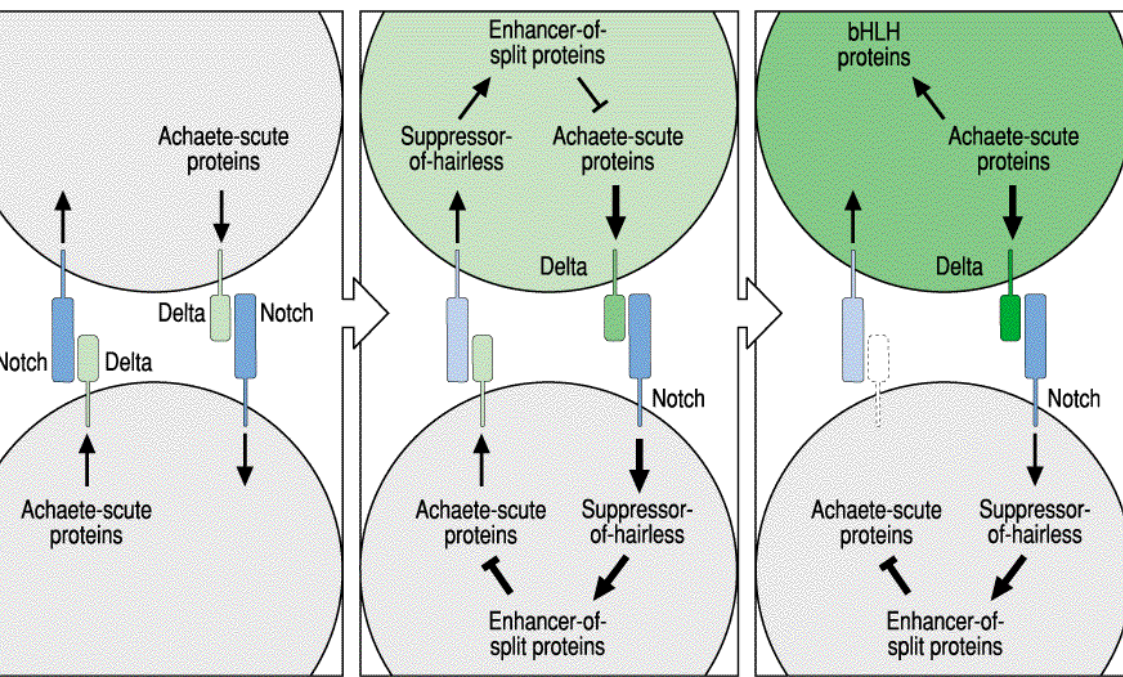
Neurogenèse chez la drosophile



Neuroblastes exprimant les facteurs bHLH achaete/scute

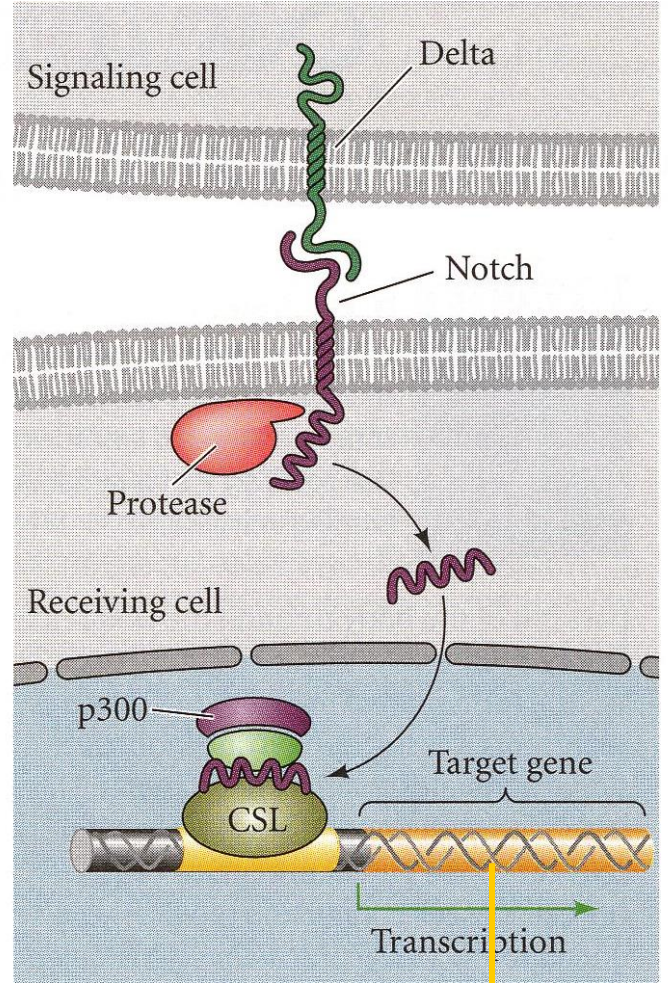
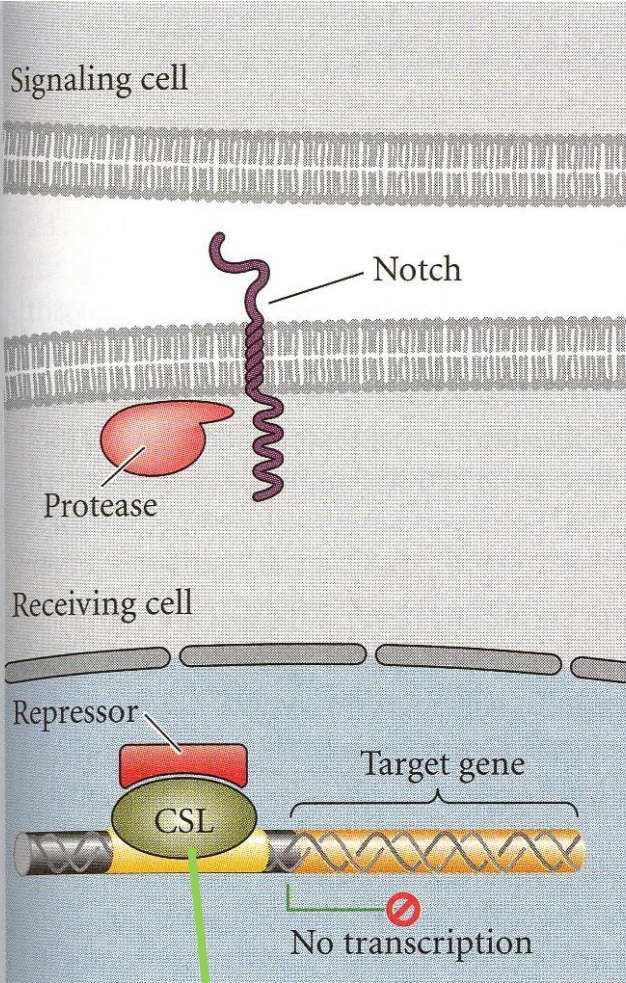


Phénomène d'inhibition latérale



Rôle de Delta/notch Dans l'inhibition latérale

La voie Notch (drosophile et vertébrés)



**Suppressor
of hairless**

(homologue à CSL
// RBPJK chez les
vertébrés)

**Enhancer of split
(facteur bHLH)**

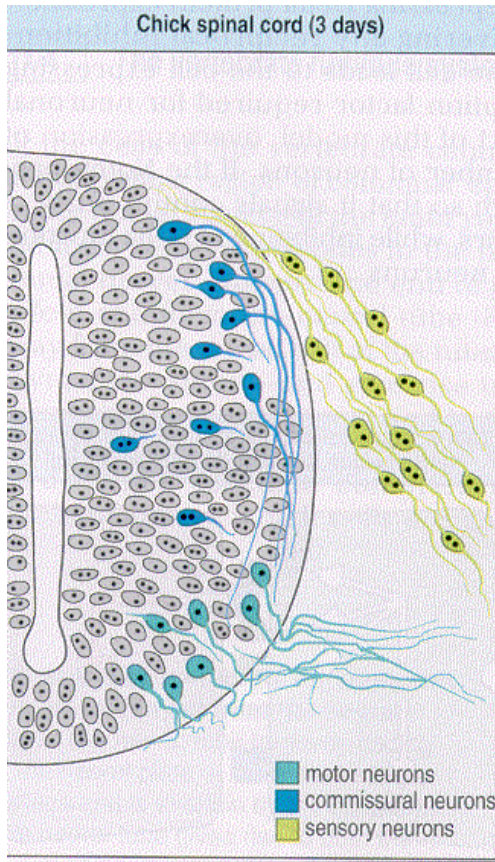
(homologue à Hairy,
Hes, Hey chez les
vertébrés)

Achaete / scute (bHLH)

(homologues de neurogénines)

La neurogenèse chez les vertébrés

Neuroectoderme → neurones et cellules gliales



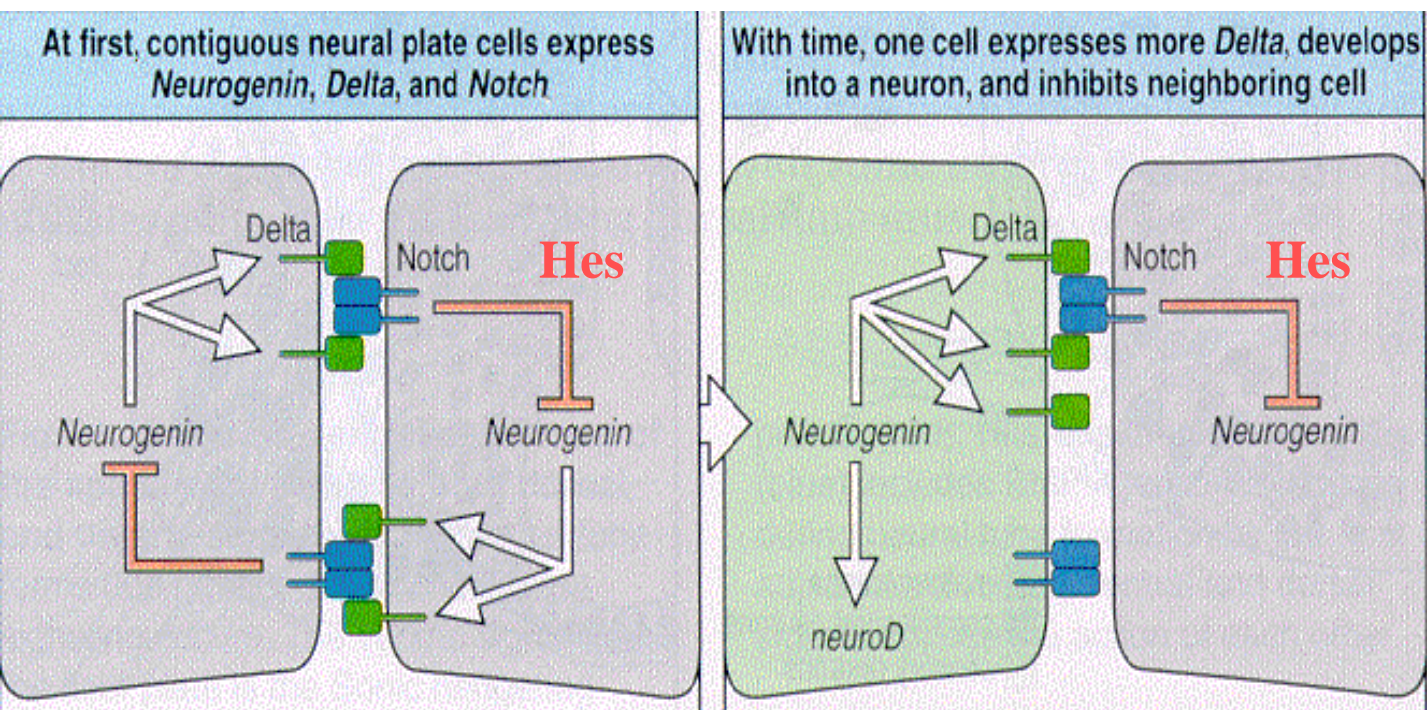
Facteurs transcriptionnels bHLH
(homologues à achaete/scute)

Neurogénines

NeuroD → neurone

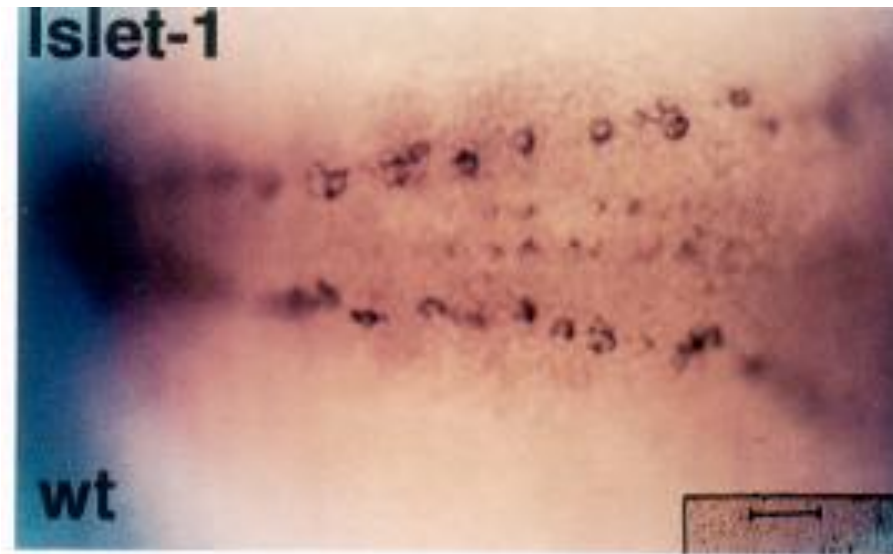
Facteur de signalisation **Delta**
→ Inhibition latérale

Inhibition latérale médiée par Notch chez les vertébrés

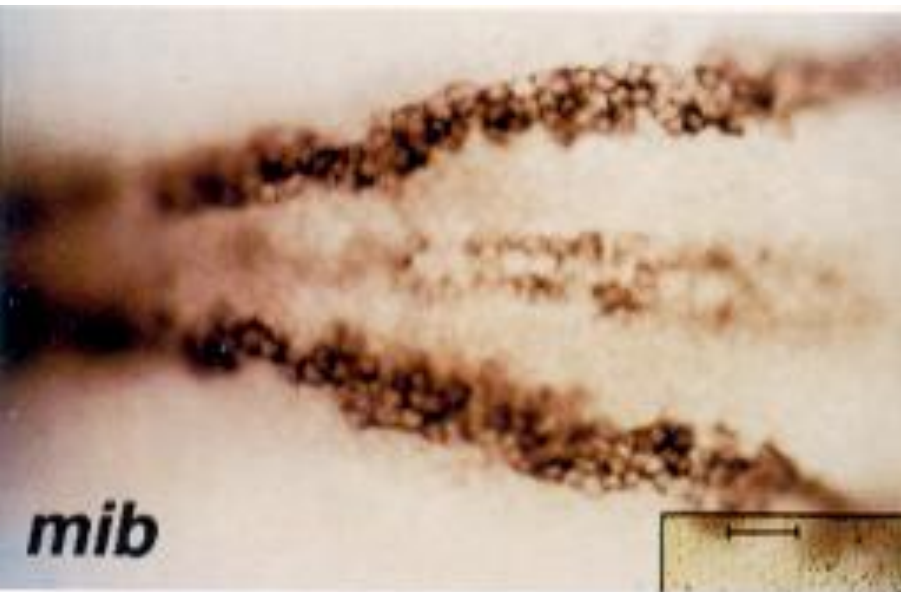


Formation des neurones primaires chez le zebrafish

(NB: stade précoce : 14 hpf :début somitogénèse → plaque neurale)



Embryon sauvage
(inhibition latérale
→ neurones isolés)



Embryon mutant
« Mind bomb »
affecté dans la
voie Delta/notch
→ formation
excessive de
neurones (en amas)

... et dans la somitogénèse)

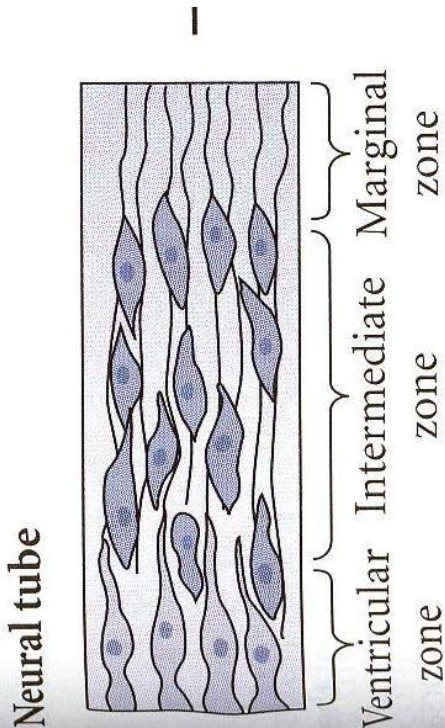
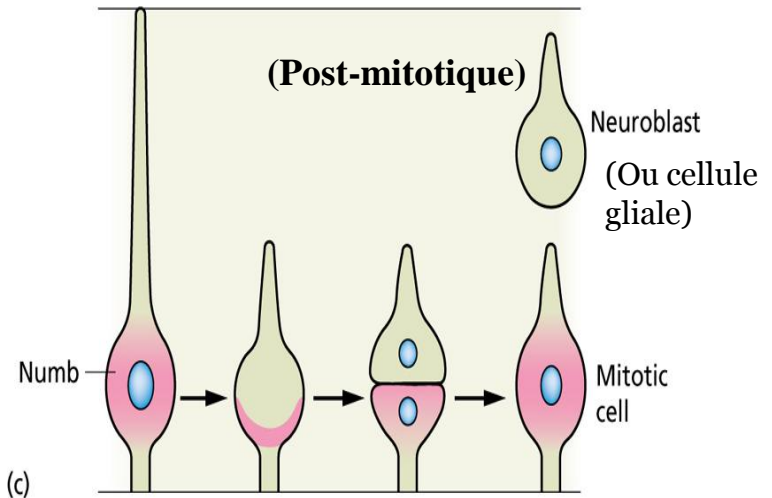
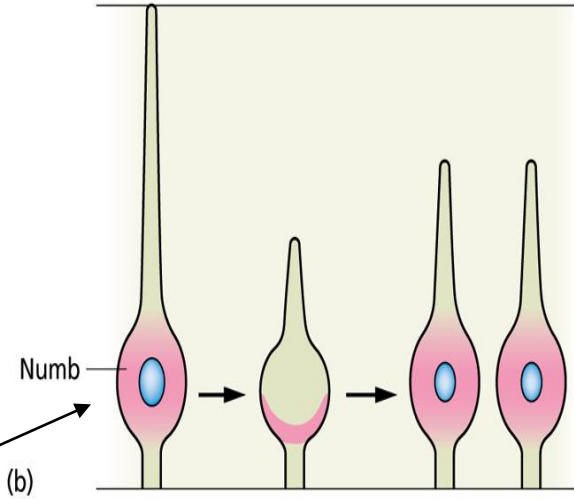
La neurogenèse « tardive » chez les vertébrés.

Épithélium pseudostratifié



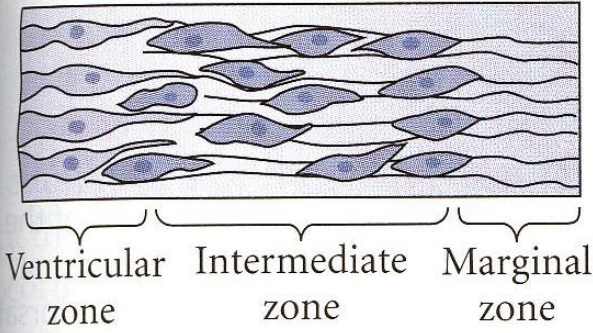
Cellules souches
(partie ventriculaire)

Divisions cellulaires symétriques et asymétriques



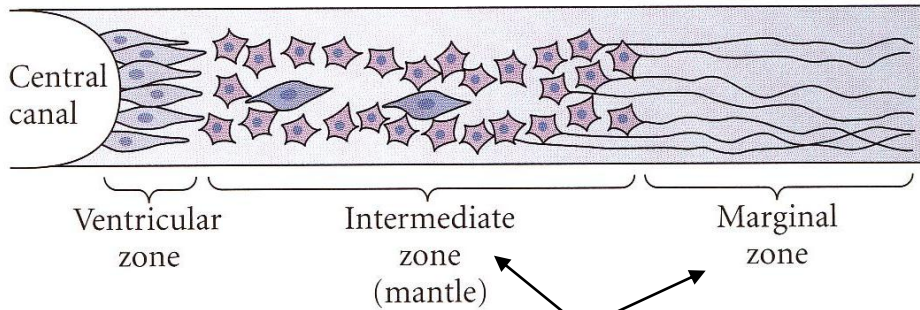
→ **Épithélium pluristratifié**

Neural tube



Migration des neuroblastes vers la couche externe du tube neural (migration radiale** au niveau du cortex cérébral)**

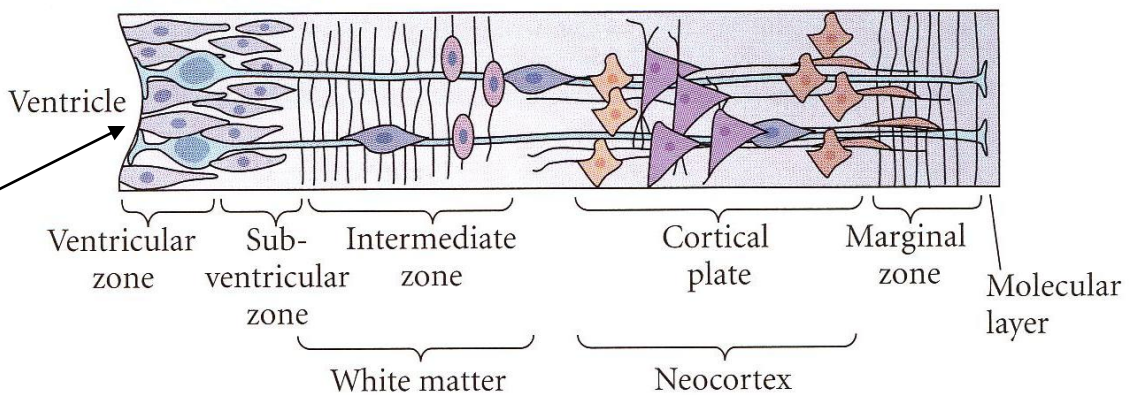
Spinal cord or medulla



Matière blanche (axones + myeline)

Matière grise (« corps du neurone »)

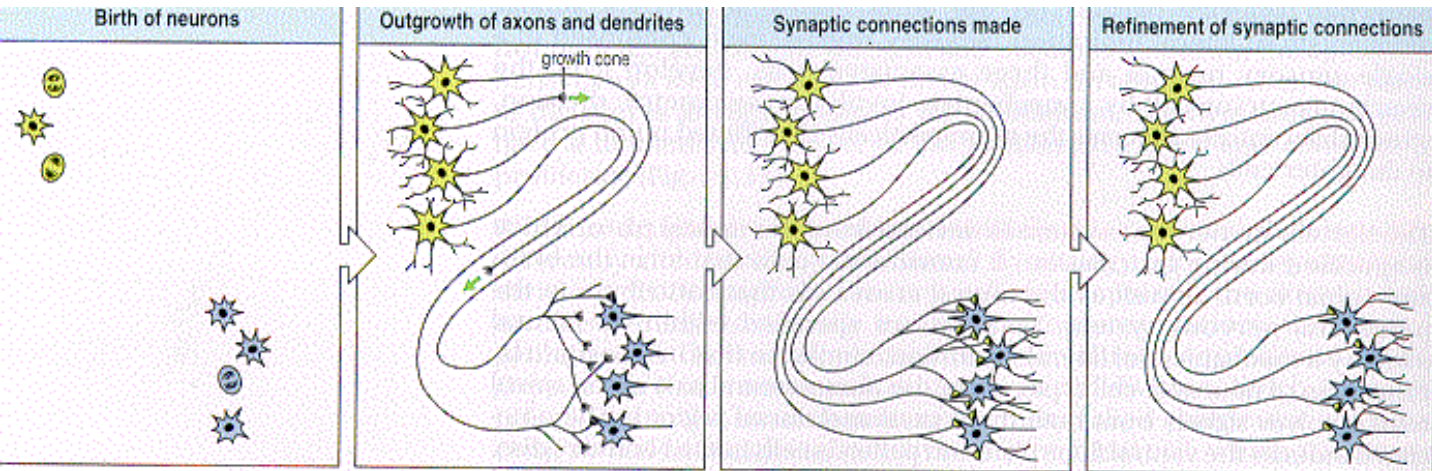
Cerebral cortex



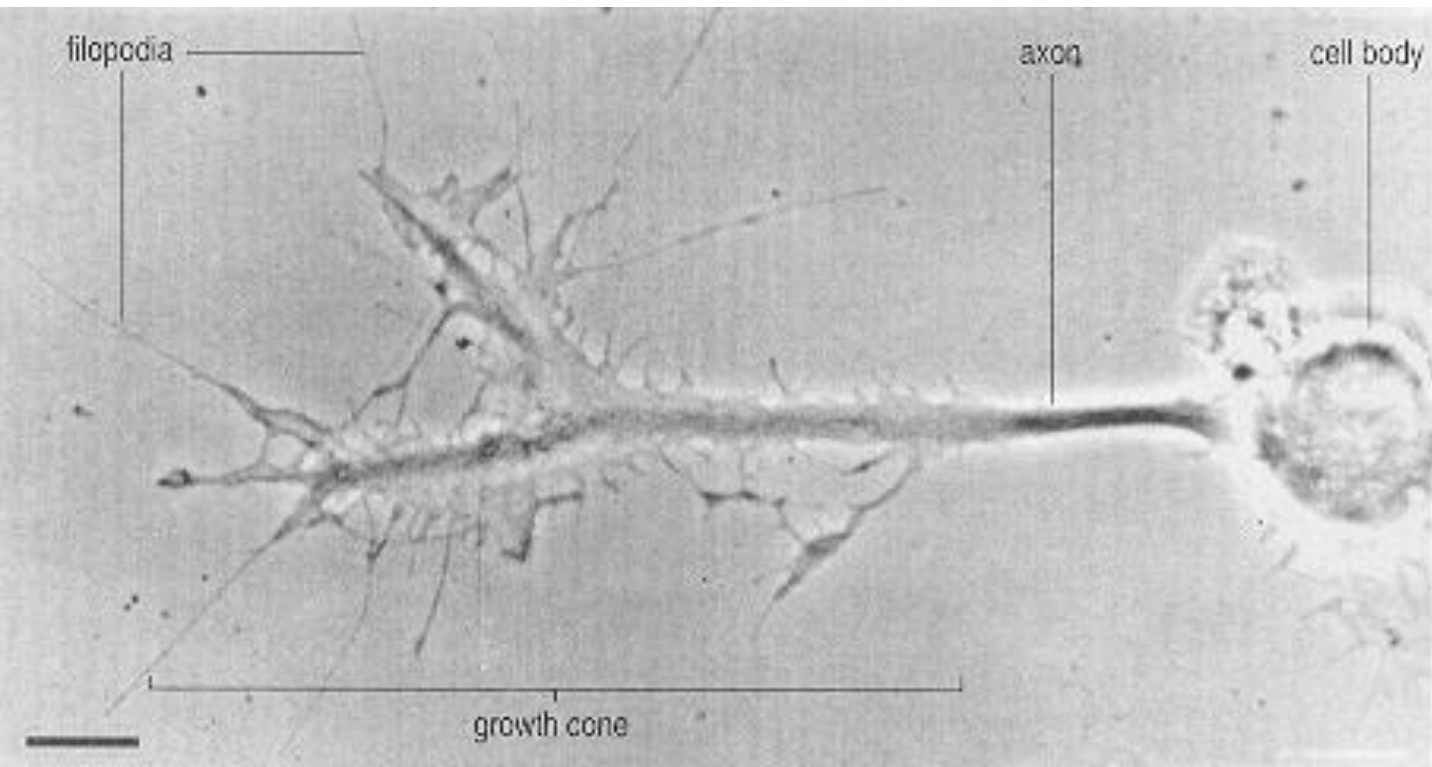
(Cellules Souches)

Le développement des connexions neurales

- Les 3 étapes: - croissance et guidance de l'axone
- établissement des connexions synaptiques
- remodelage des connexions



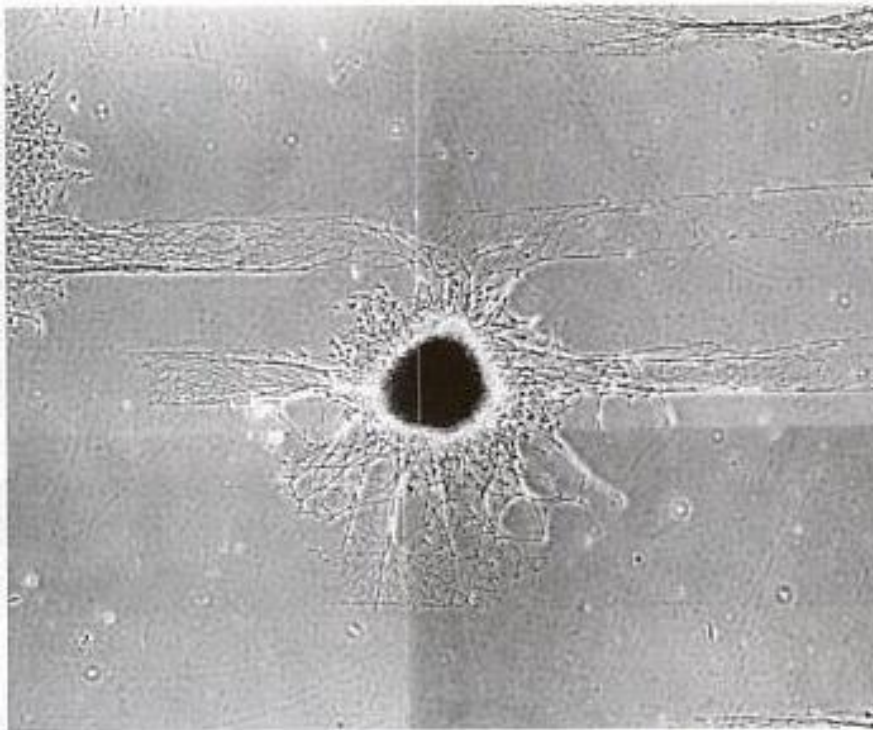
Le cone de croissance de l'axone (filopodes)



Mécanismes de la guidance axonale

Les facteurs de guidance

Identification par des tests de culture *in vitro*



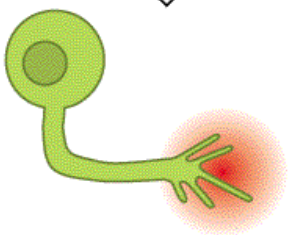
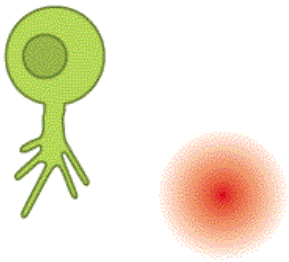
Croissance sur des matrices extracellulaires

(laminine)

Long-range cues

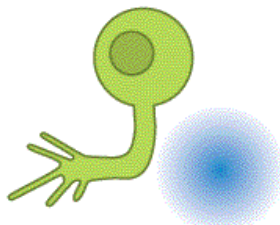
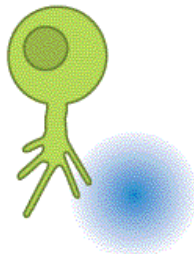
Chemoattraction

e.g. Netrins



Chemorepulsion

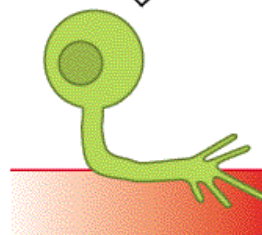
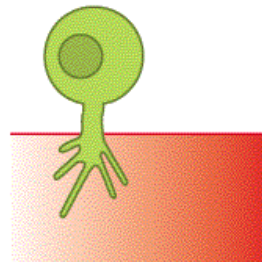
e.g. Semaphorins



Short-range cues

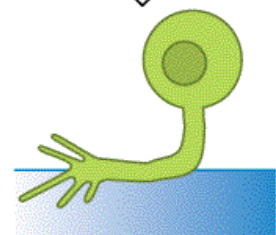
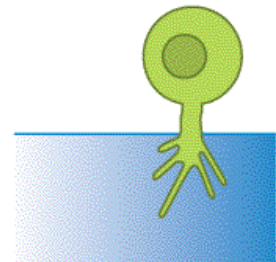
Contact attraction

e.g. Cadherin

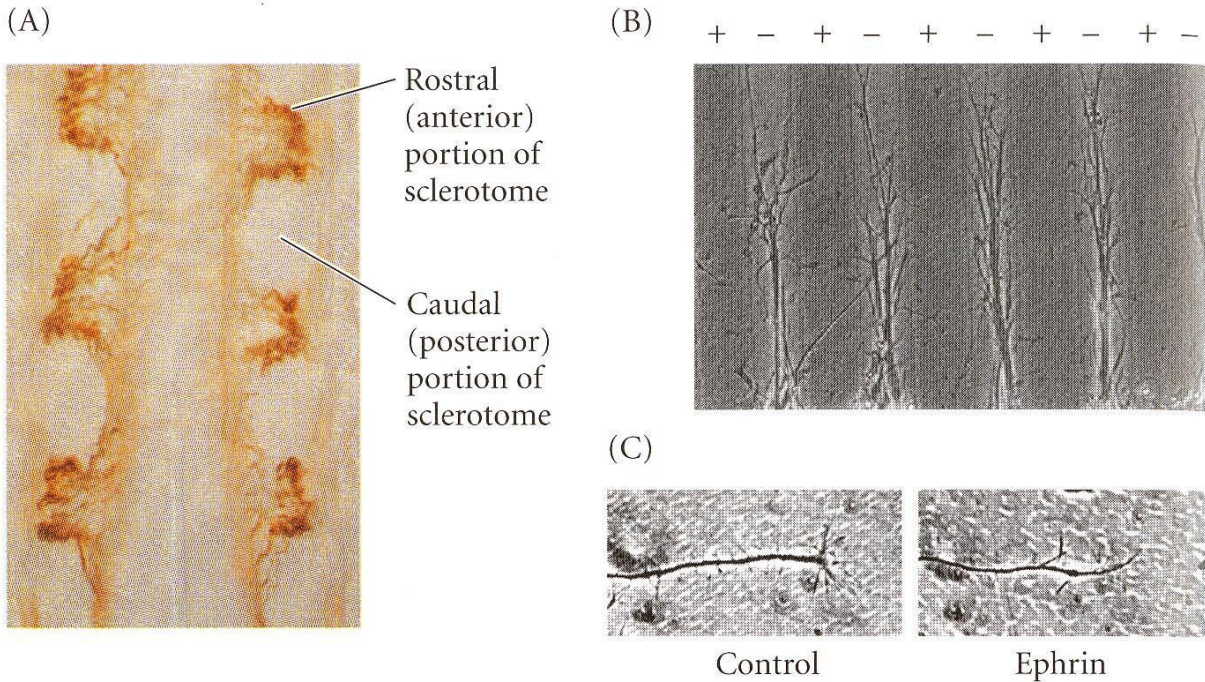


Contact repulsion

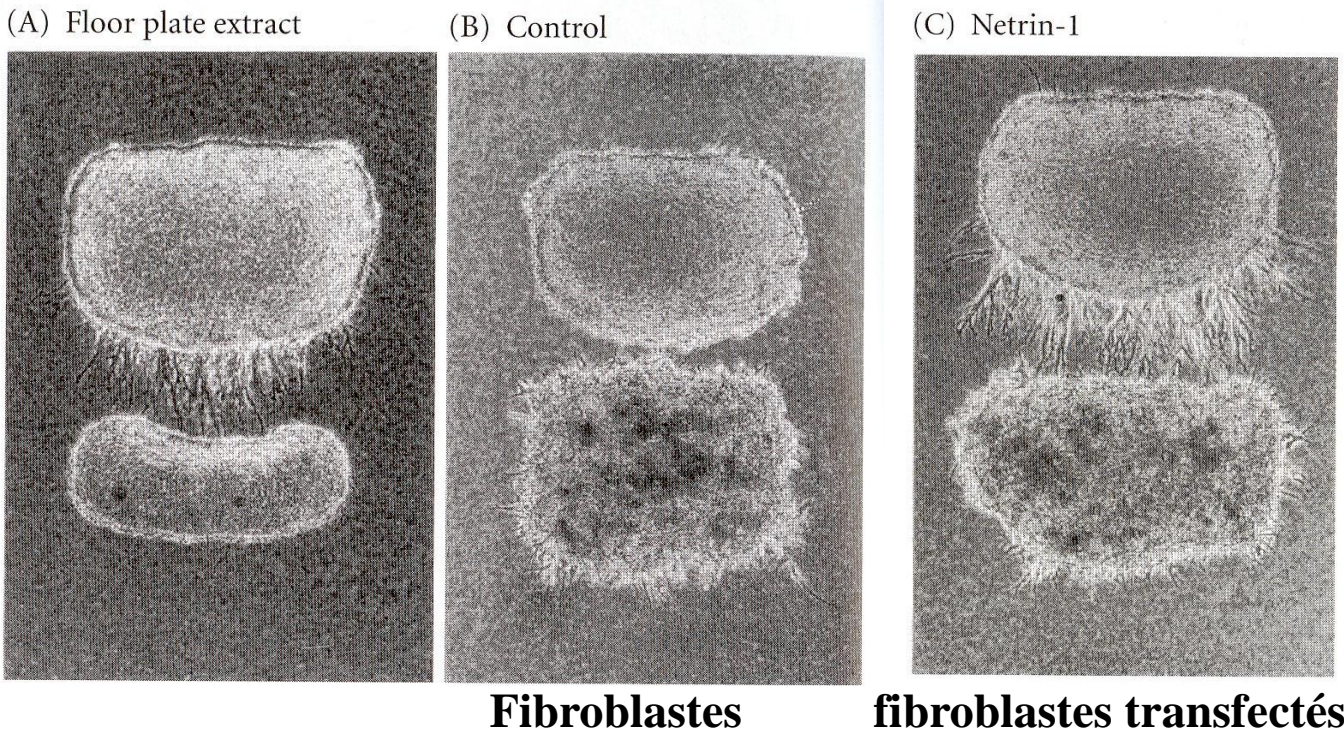
e.g. Ephrins



1) Test de contact : répulsion des axones des motoneurones de la région postérieure du sclérotome

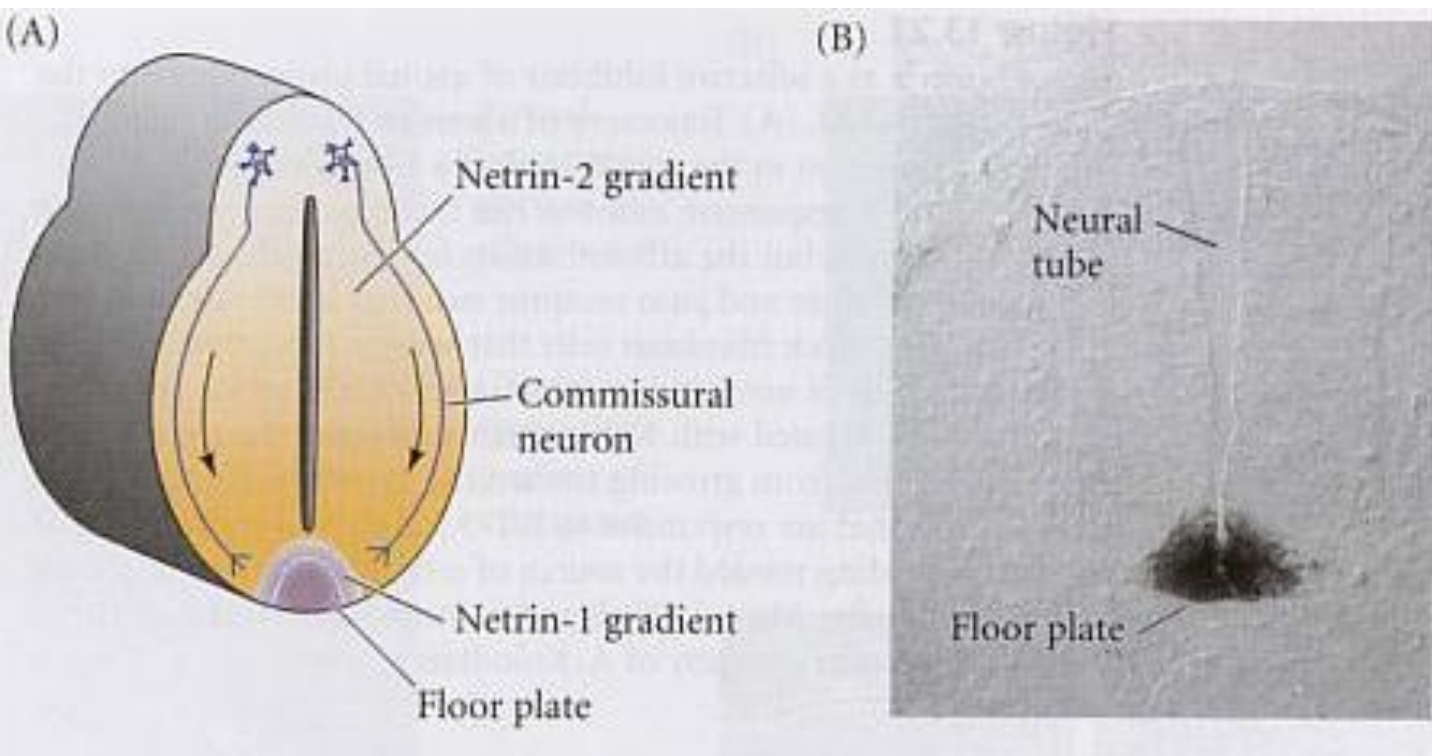


2) Test d'influence à distance : attraction des axones des neurones commissuraux par le plancher du tube neural par l'expression de la protéine Netrine



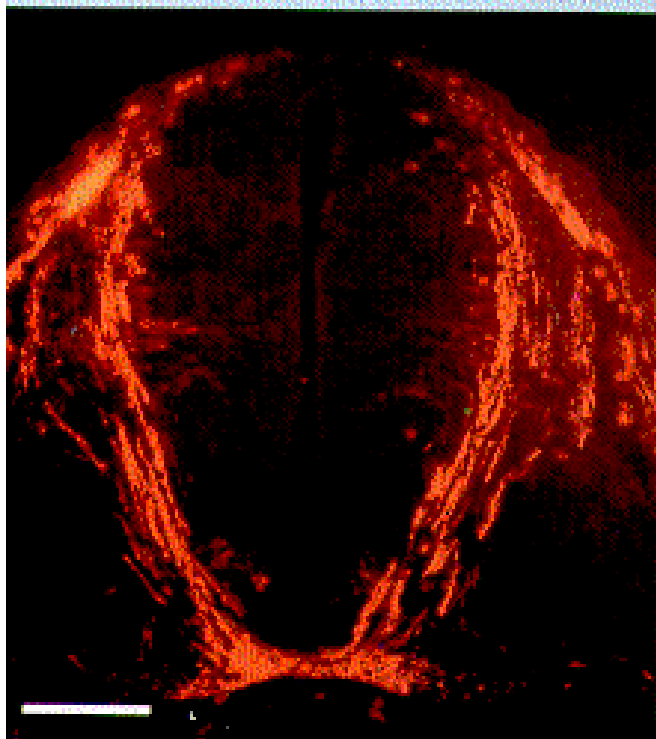
expression de netrine 1 et 2 dans le plancher neural

→ Gradient « attractif »

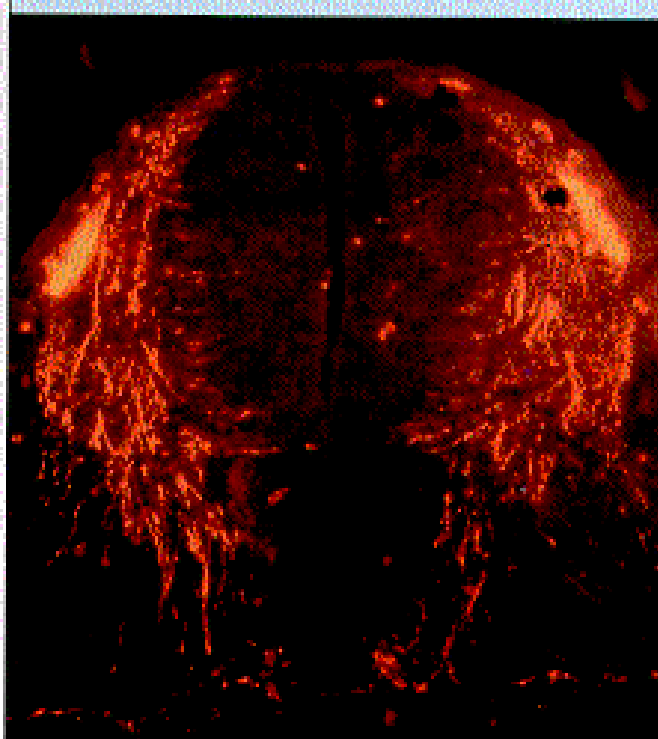


Effet de l'inactivation du gène netrin1 sur les axones des interneurons

normal: *netrin-1* expressed



netrin-1 knock-out results in abnormal migration of commissural neurons



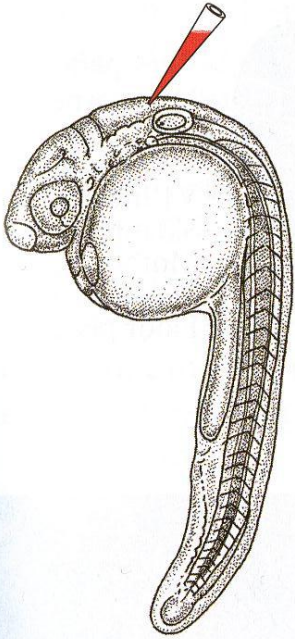
Résumé

- Induction du neuroectoderme par inhibition de la voie des **BMP** (antagonistes Noggin, chordin)
- le remodelage Antéro-postérieur par
 - 1) gradient de morphogènes (Wnt, fgf et ac. Retinoïque)
 - 2) expression de **Frizzled** (antagoniste des Wnt)
- le remodelage Dorso-ventral par deux gradients de facteurs **BMP** et **Shh**
- Les cellules des crêtes neurales migrent hors du tube neural pour former différents tissus.
- « différenciation neuronale » contrôlée par des
 - 1) facteurs transcriptionnels HLH (neurogénines)
 - 2) la voie de signalisation **Delta-Notch** (inhibition latérale)
- La croissance des axones est contrôlée par facteurs agissant
 - 1) à distance (netrine)
 - 2) par contact direct (Ephrine, laminine, ...)

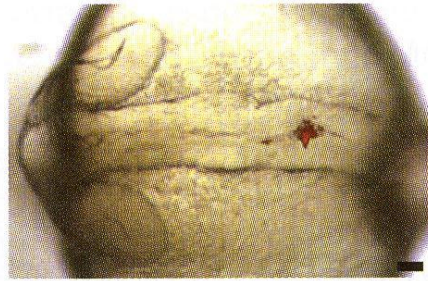
Formation des ventricules du cerveau

(chez le zebrafish)

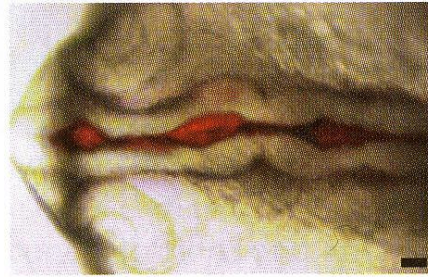
Inject red dye into hindbrain ventricle (18 h postfertilization)



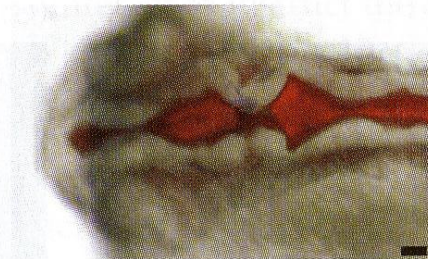
(A)



18 h

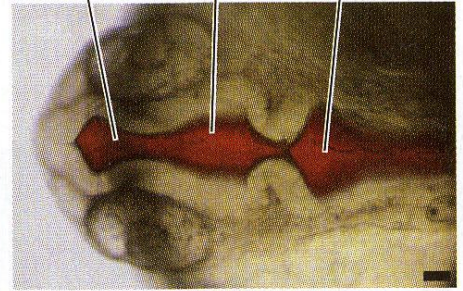


20 h

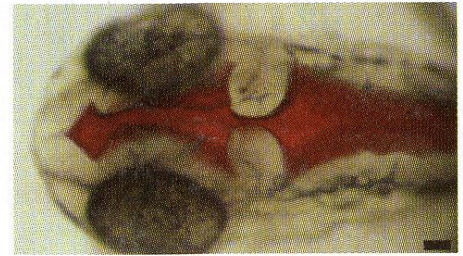


22 h

Forebrain Midbrain Hindbrain

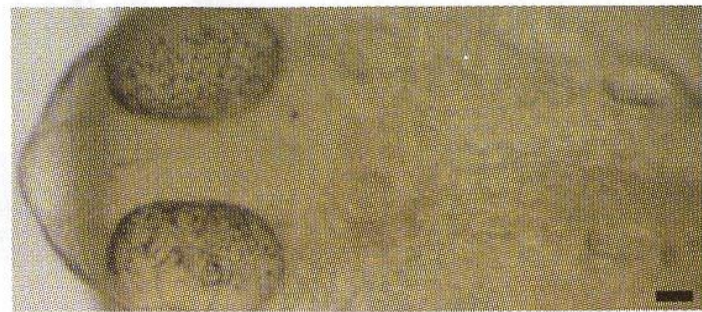


24 h



30 h

(B) *Snakehead* mutant



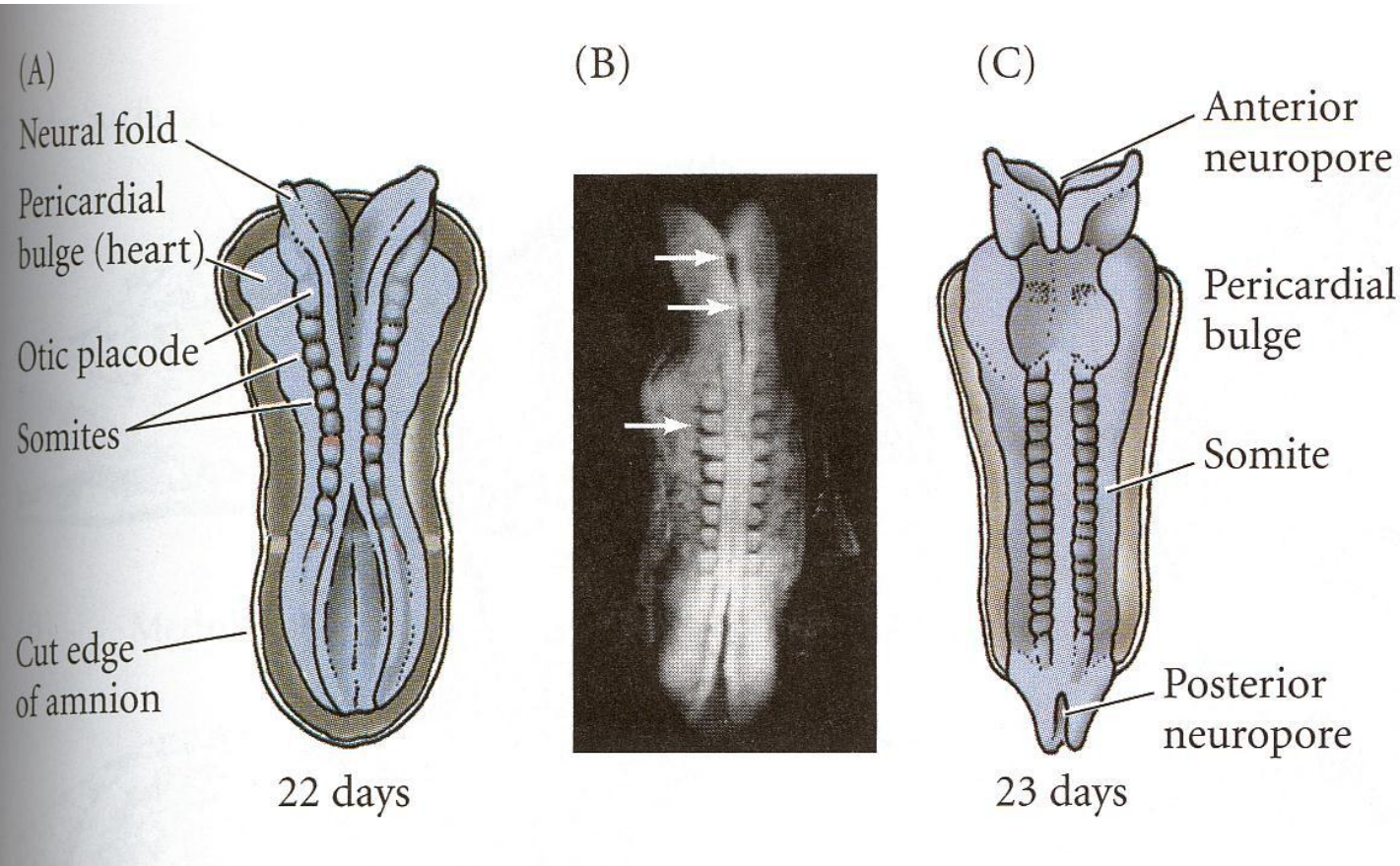
h

Snakehead mutant :
mutation dans un
transporteur Na/K
→ Perte de pression
osmotique
→ pas de ventricule

(mais les différentes parties du cerveau sont spécifiées)

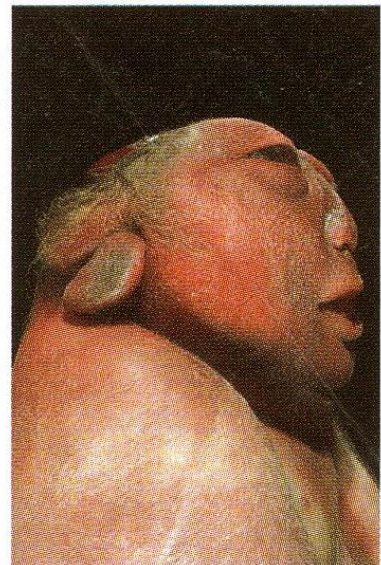
Fermeture du tube neural (chez les mammifères) à plusieurs niveaux du tube

→ Neuropores antérieur et postérieur



→ Fermeture du neuropore postérieur et antérieur (défauts → «spina bifida » et anencéphalie)

(D)



Destin des cellules des crêtes neurales:

1) crâniennes

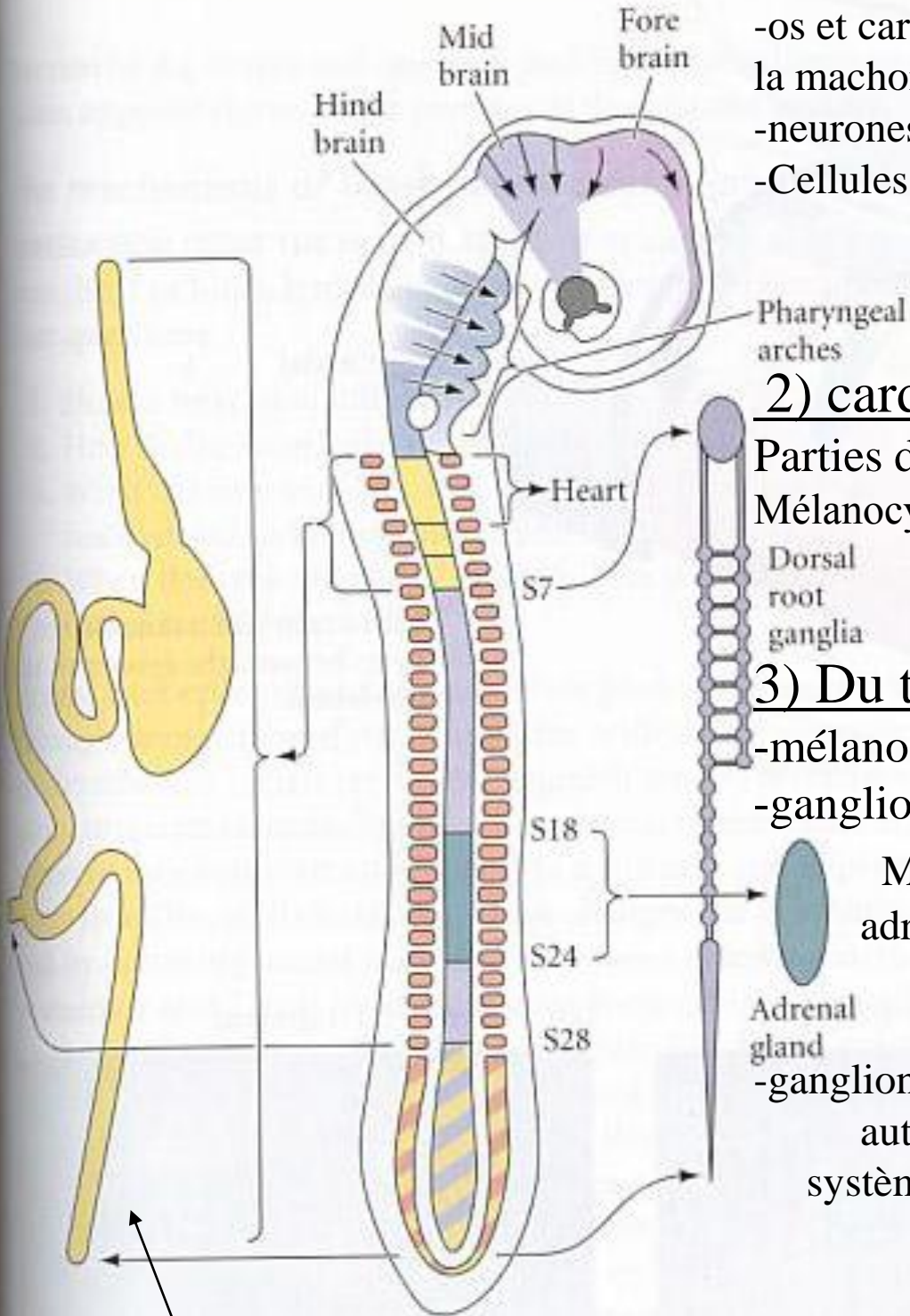
- os et cartilage du crâne et de la machoire
- neurones, glie
- Cellules stromales du thymus

2) cardiaques

- Parties des artères + Mélanocytes, neurones, ...

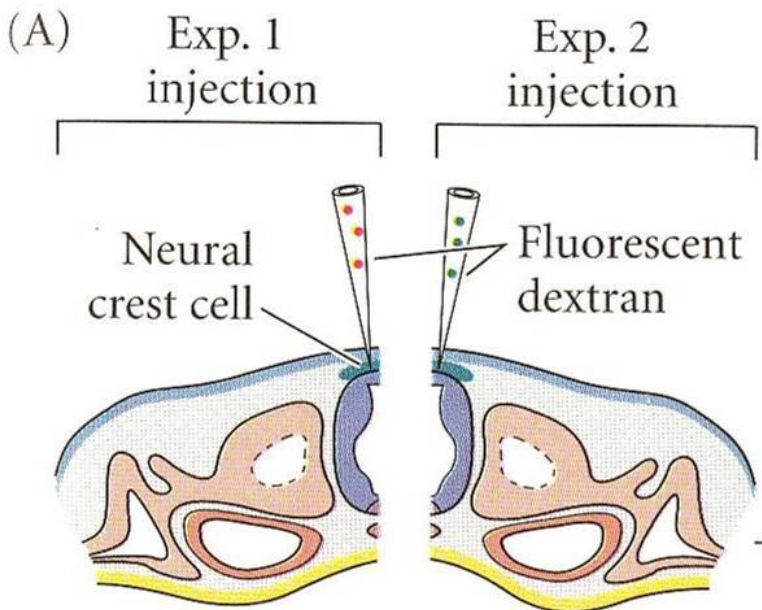
3) Du tronc

- mélanocytes
- ganglions sensoriels
- Medulla de la glande adrénalienne
- Adrenal gland
- ganglions du système autonome du système sympathique parasympathique

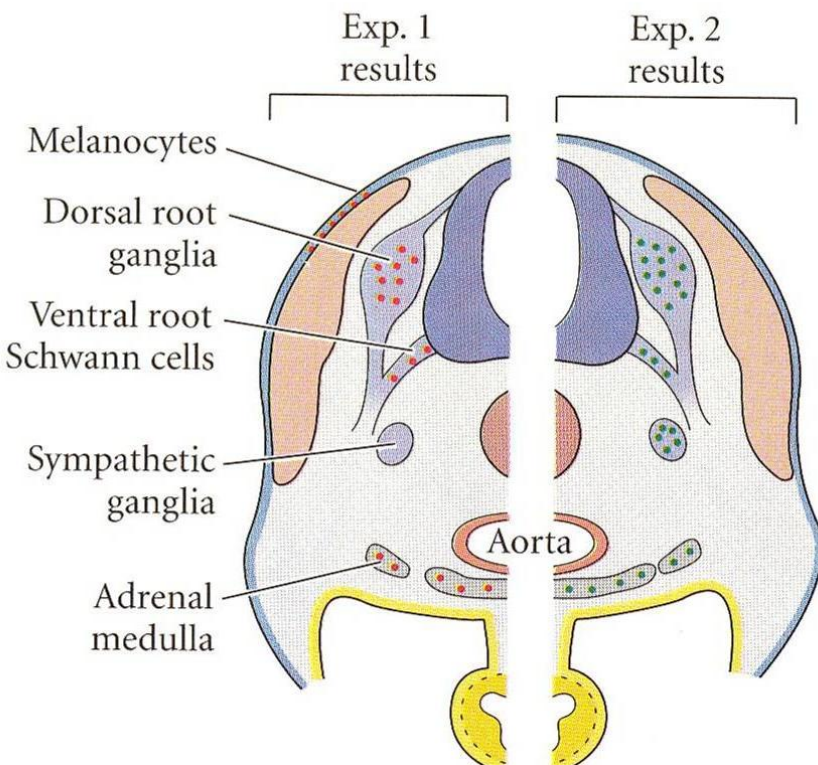


système nerveux autonome

La différenciation des cellules des crêtes neurales dépend des tissus adjacents



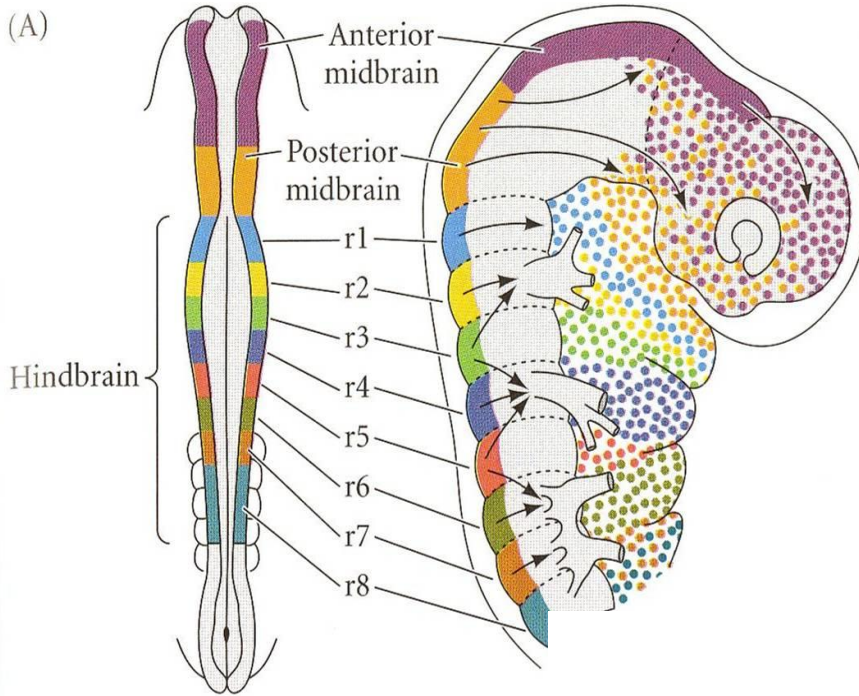
2 jours



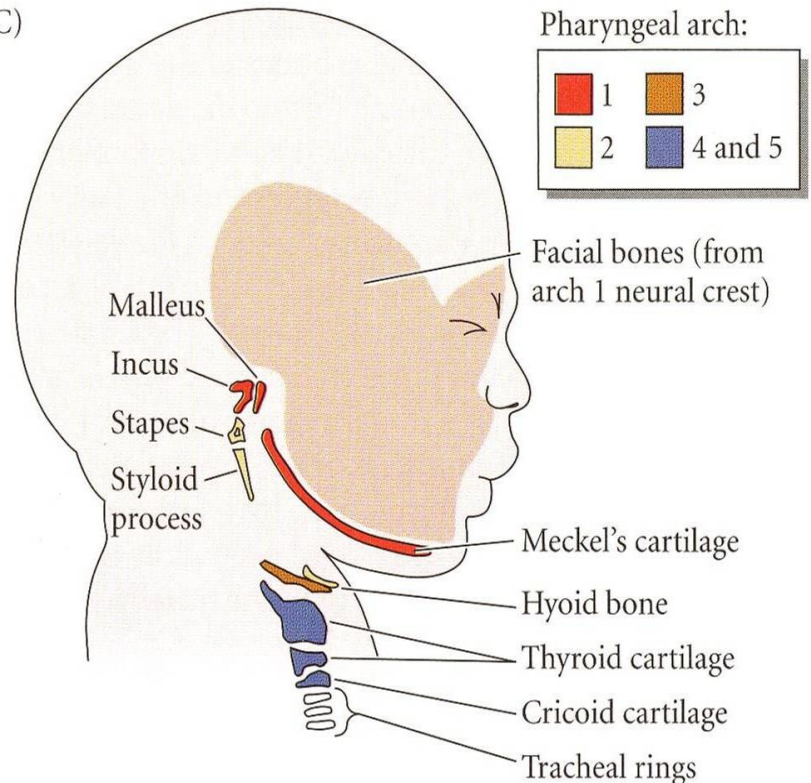
→ Les cellules des crêtes neurales ne semblent pas spécifiées avant leur migration (diminution progressive de leur potentiel)

Les cellules des crêtes neurales crâniennes

Les cellules des crêtes neurales crâniennes forment une grandes parties des os de la tête :

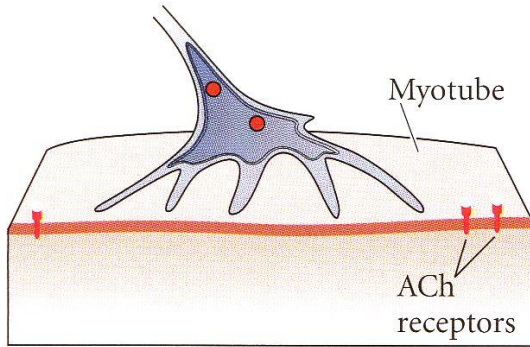


C)

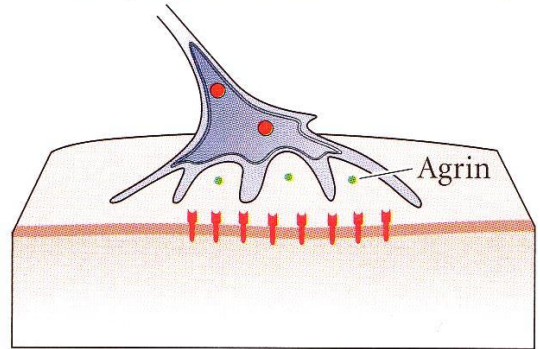


Formation des synapses et remodelage par compétition entre les neurones

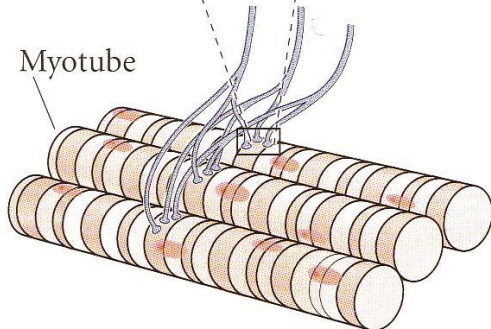
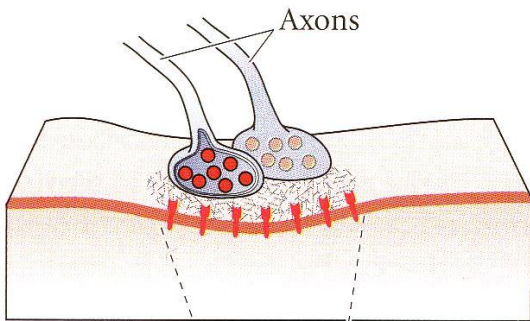
(A) Growth cone contacts myotube



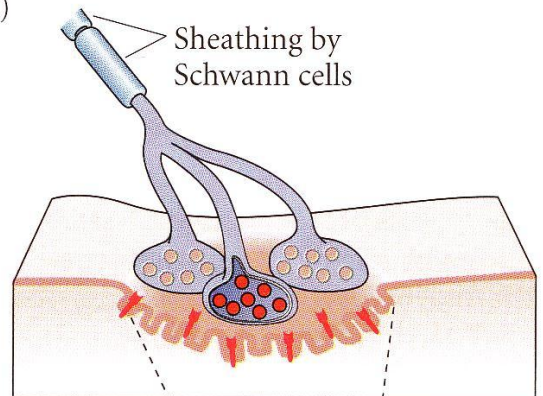
(B) Neural agrin induces ACh receptors to cluster



(D)



(E)



In maturity

