

## UE9s - Organogenèse

### ACTUALISATION

#### Fiche de cours **n°2**

## Organogenèse, histogenèse et cytogenèse du système nerveux central



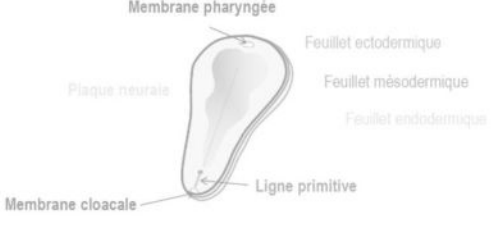
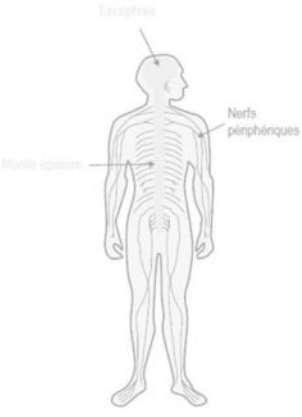
Notion tombée 1 fois au concours





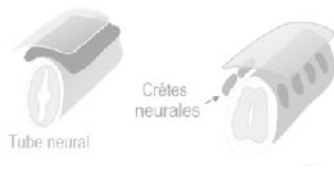
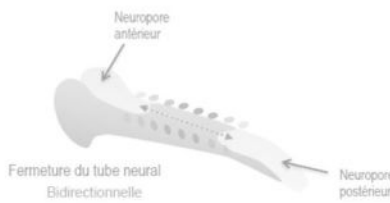
Notion tombée 2 fois au concours



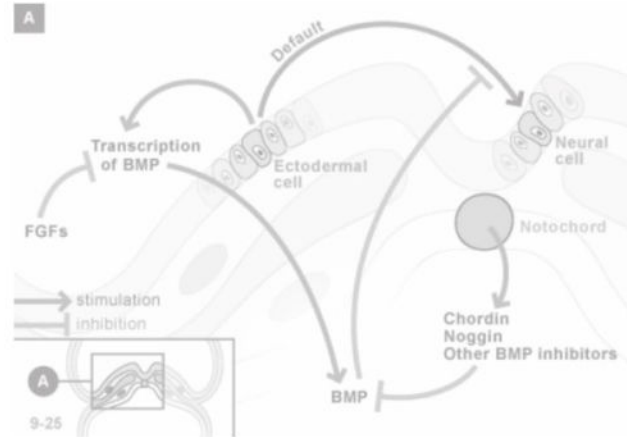
Notion tombée 3 fois ou plus au concours

INTRODUCTION LE SYSTÈME NERVEUX CHEZ LES VERTÉBRÉS			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dérive du feuillet ectodermique embryonnaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le feuillet ectodermique participe également à la formation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- De l'épiderme</li> <li>- Des cellules des crêtes neurales</li> <li>- Des placodes sensorielles</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		
	Contenu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encéphale : cerveau et cervelet</li> <li>▪ Moelle épinière</li> </ul>	
	Rôle	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Assure l'intégration et le traitement de l'information provenant du SNP</li> </ul>	
	Contenu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les ganglions nerveux périphériques</li> <li>▪ Les nerfs</li> </ul>	
	Rôles	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reçoit des informations par les capteurs sensoriels et les transmet au SNC</li> <li>▪ Active les fonctions motrices commandées par le SNC</li> </ul>	
	Constitué de 2 parties	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une somatique qui active les muscles du squelette</li> <li>▪ Une autonome rattachée aux viscères</li> </ul>	

INTRODUCTION NÉCESSITÉ DE PROCESSUS POUR LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Accompagnés de mouvements morphogénétiques qui assurent la formation du tube neural</li> <li>▪ L'ensemble de ces mécanismes aboutissent à la mise en place d'un système de communication qui repose sur un réseau organisé de neurones, associés aux cellules gliales</li> </ul>

INDUCTION NEURALE		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correspond à la mise en place du <b>neurectoblaste</b> à partir duquel se développent le tube neural et les <b>cellules des crêtes neurales</b></li> <li>Le tissu nerveux débute sa formation au cours de la <b>neurulation</b> : <b>3<sup>ème</sup> semaine du développement</b> par l'apparition du neurectoblaste</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apparaît <b>vers J18</b> avant l'apparition des <b>premières paires de somites (vers J20)</b></li> <li>Donne naissance au <b>tube neural</b> et aux <b>crêtes neurales</b> à l'origine du système nerveux central et périphérique</li> </ul>	 <p>neurectoblaste</p> <p>Plaque neurale</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Invagination</b> du neurectoblaste pour former la <b>gouttière neurale</b></li> </ul>	 <p>Gouttière neurale</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Individualisation et fermeture</b> de la <b>gouttière neurale</b> pour former le <b>tube neural</b></li> <li>Mise en place des <b>cellules des crêtes neurales</b> à la jonction entre le neurectoblaste et l'ectoblaste</li> </ul>	 <p>Tube neural</p> <p>Crêtes neurales</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fermeture bidirectionnelle</b> du tube neural</li> <li><b>Fermeture asynchrone</b></li> </ul>	 <p>Neuropore antérieur</p> <p>Fermeture du tube neural Bidirectionnelle</p> <p>Neuropore postérieur</p>

SIGNAUX MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS L'INDUCTION NEURALE  
INDUCTION NEURALE PAR DES SIGNAUX VERTICAUX



- Chordin
- Noggin
- Follistatin

- Proviennent :
  - Du nœud de Hensen
  - De la chorde
  - De la plaque préchordale

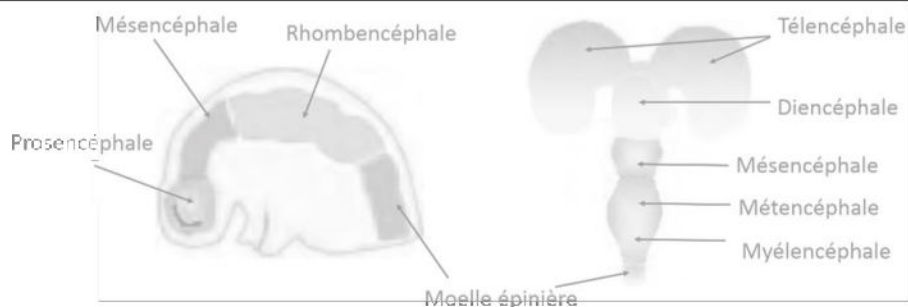
- Inhibent la différenciation de l'épiderme et du mésoderme ventro-latéral

SIGNAUX MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS L'INDUCTION NEURALE			
INDUCTION NEURALE PAR DES SIGNAUX HORIZONTAUX			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant l'apparition de la subdivision morphologique du tube neural, une régionalisation de la plaque neurale se met en place</li> <li>Chacune des cellules reçoit une <b>information de position</b>, qui lui indique sa localisation selon les axes antéro-postérieur et dorso-ventral</li> <li><b>La polarité antéro-postérieure du tube neural est déterminée au stade plaque neurale grâce à l'intégration de signaux moléculaires à effets caudalisant et rostralisant</b></li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wnt</li> <li>FGF</li> <li>Acide rétinoïque (RA)</li> <li><del>Exprimés à partir du mésoblaste caudal</del></li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induisent l'expression de gènes <i>Hox</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Responsables de la segmentation du tube neural postérieur</li> </ul> </li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiteurs de Wnt</li> <li>Sécrétés par l'endoderme viscéral antérieur</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induction de structures céphaliques</li> </ul>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Aboutit à la subdivision en larges territoires d'expression, le long de l'axe antéro-postérieur, de gènes qui codent pour des facteurs de transcription</li> <li>Puis, après cette 1<sup>ère</sup> étape de régionalisation antéro-postérieure, des <b>facteurs sécrétés vont affiner ce patron initial</b></li> <li>La source de ces signaux correspond à des groupes de cellules = <b>organisateurs locaux</b> ou <b>organisateurs secondaires</b></li> </ul>	

ORGANISATION DU TUBE NEURAL : LES SUBDIVISIONS DU CERVEAU	
FORMATION DES 3 PREMIÈRES VÉSICULES CÉPHALIQUES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Première manifestation visible de la régionalisation du système nerveux central</li> <li>Apparition de constriction successives qui alternent avec des renflements le long de l'axe antéro-postérieur</li> <li>Vont définir les principales subdivisions du futur système nerveux central : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Prosencéphale ou cerveau antérieur</li> <li>2) Mésencéphale ou cerveau médian</li> <li>3) Rhombencéphale ou cerveau postérieur</li> </ol> </li> <li>Le reste du tube neural correspond à la future moelle épinière</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se forment ventralement, dès la fermeture du tube neural à ce niveau</li> </ul>

## ORGANISATION DU TUBE NEURAL : LES SUBDIVISIONS DU CERVEAU

## DEVENIR DES VÉSICULES



25<sup>ÈME</sup> JOUR DE  
DÉVELOPPEMENT  
= STADE 3 VÉSICULES

5<sup>ÈME</sup> SEMAINE DE DÉVELOPPEMENT  
= STADE 5 VÉSICULES

- Parallèlement à la fermeture caudale du tube, une nouvelle constriction apparaît au niveau du prosencéphale

①  
Télencéphale

- Vésicule la plus antérieure
- Donnera les hémisphères cérébraux

②  
Diencephale

- Formera chez l'adulte :
  - Le thalamus
  - L'hypothalamus
  - La rétine
  - Le nerf optique
  - La partie neurale de la glande hypophysaire

③  
Mésencéphale

- Ne subit pas de subdivision
- Participe à la formation :
  - Du tectum optique
  - Du tegmentum
  - Du cervelet

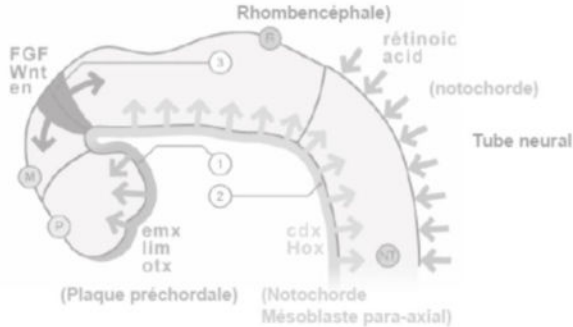
④  
Métencéphale

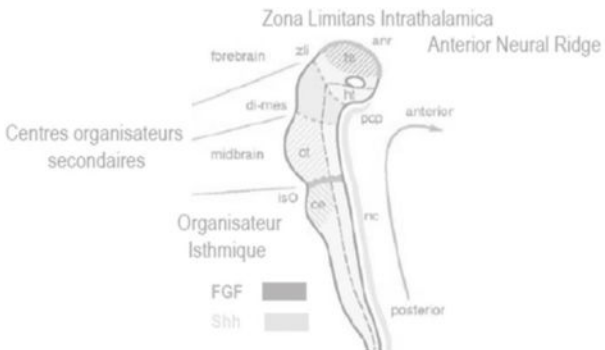
- Forme chez l'adulte :
  - Une partie du cervelet
  - Le pont

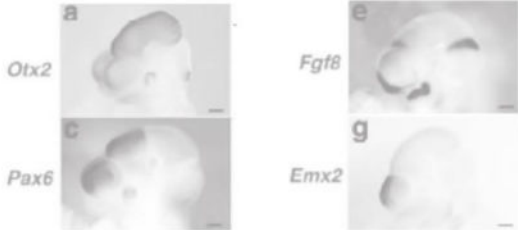
⑤  
Myélocéphale

- Primordium du bulbe rachidien
- Des nerfs crâniens IV à XII

- Il n'y a pas d'individualisation morphologique marquée entre le rhombencéphale postérieur et la moelle épinière qui participe chez l'adulte au contrôle moteur et sensoriel du tronc et des membres via les nerfs spinaux

ORGANISATION DU TUBE NEURAL AFFINEMENT DE L'ORGANISATION ANTÉRO-POSTÉRIEURE : MOLECULES DE SIGNALISATION	
	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A ce niveau, la <b>plaque préchordale</b> exprime les <b>facteurs de transcription EMX, LIM et OTX2</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A ce niveau, la <b>notochorde</b> et le <b>mésoblaste para-axial</b> avec l'expression de <b>Hox et cdx</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La <b>notochorde + l'acide rétinoïque</b></li> </ul>

ORGANISATION DU TUBE NEURAL AFFINEMENT DE L'ORGANISATION ANTÉRO-POSTÉRIEURE : CENTRES ORGANISATEURS SECONDAIRES	
	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le <b>plus céphalique</b> des organisateurs</li> <li>▪ Localisé à la jonction entre la <b>plaque neurale antérieure</b> et l'<b>ectoderme non neural</b></li> <li>▪ Sécrète des <b>signaux nécessaires</b> à la mise en place du <b>télencéphale</b> : <b>FGF et Shh</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Facteurs qui participent à la régulation de gènes majeurs du développement du télencéphale et à la prolifération cellulaire au sein de la vésicule céphalique</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Localisée au <b>centre du diencéphale</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Situé entre le <b>cerveau moyen</b> et le <b>cerveau postérieur</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Situé dans la <b>partie centrale du rhombencéphale</b></li> <li>▪ Caractérisé comme source locale de <b>FGF</b></li> <li>▪ Joue un rôle crucial dans la <b>spécification des territoires adjacents</b></li> </ul>

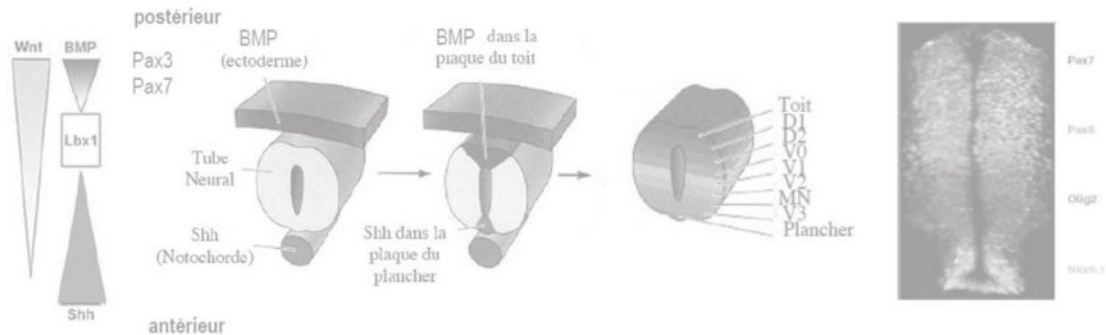
ORGANISATION DU TUBE NEURAL AFFINEMENT DE L'ORGANISATION ANTÉRO-POSTÉRIEURE	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relevant l'expression de gènes : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Observation des territoires d'expression de différents gènes</li> </ul> </li> </ul>

RÉGIONALISATION DORSO-VENTRALE DU TUBE NEURAL		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise en place de la <b>polarité dorso-ventrale</b> plus tardivement que la polarité antéro-postérieure ⚡⚡</li> </ul>
	Toit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zone la plus <b>dorsale</b> du tube</li> <li>▪ Zone <b>dépourvue de précurseurs neuronaux</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taux de <b>prolifération faible</b></li> </ul> </li> </ul>
	Compartiment intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zone de <b>formation des futurs neurones</b> ⚡</li> </ul>
	Plancher	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zone la plus <b>ventrale</b> du tube ⚡</li> <li>▪ Zone <b>dépourvue de précurseurs neuronaux</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taux de <b>prolifération faible</b></li> </ul> </li> </ul>



RÉGIONALISATION DORSO-VENTRALE DU TUBE NEURAL

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA RÉGIONALISATION DORSO-VENTRALE DU TUBE NEURAL



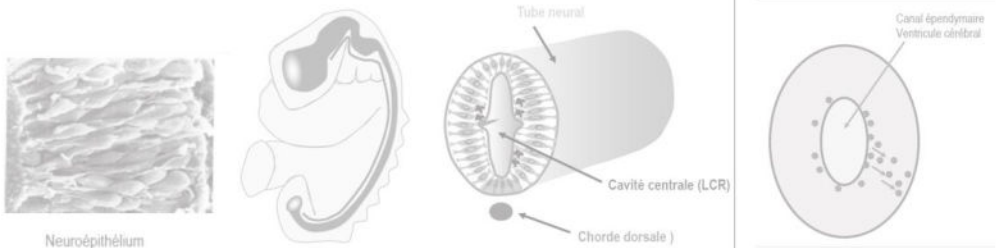
- Dépend de signaux sécrétés par les tissus adjacents

- Signaux sécrétés par la **notochorde**, la **plaque du plancher** et les **somites**
- **Shh sécrété par la notochorde** puis le plancher induit la **répression de gènes dorsalisants** tels que **Pax3** et **Pax7**
- Différenciation des **neurones moteurs**

- Signaux sécrétés par l'**épiderme** et la **plaque du toit**
- Forme les futures **lames alaires sensibles**
- Activation de cascades de signalisation médiées par **BMP** et **Wnt** responsables de l'**expression de gènes dorsalisants** : **Pax3** et **Pax7**


DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

DÉTERMINATION NEURONALE ET CYTODIFFÉRENCIATION

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le tube neural est constitué d'un <b>(neuro)épithélium uni- puis pseudo-stratifié</b></li> <li>Délimite une <b>cavité centrale</b> (futurs ventricules et canal épendymaire)</li> <li>Est composé de <b>cellules souches</b> : les <b>cellules neuroépithéliales</b> ☼</li> </ul>
	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prolifération cellulaire</b></li> <li><b>Migration cellulaire</b></li> <li><b>Contacts cellulaires (synapses)</b></li> <li><b>Cytodifférenciation</b></li> <li><b>Mort cellulaire (neurones)</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>La cytodifférenciation se fait en parallèle de la régionalisation du tube neural</li> <li>Des groupes de cellules du neur ectoderme = <b>proneuraux</b>, expriment des gènes qui leur confèrent la <b>compétence pour devenir des neurones</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Exemple de gènes : <b>neurogénine</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Gène proneural précoce</li> <li><b>Active</b> un facteur de transcription impliqué dans la différenciation neurale</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nécessaire à l'<b>édification du système nerveux</b> : <b>neurones et cellules gliales</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exercés <b>par les cellules sur leurs voisines</b>, parallèlement à leur spécification neurale</li> <li>Pour cela, utilisation de la voie <b>Notch/Delta</b> qui assure le <b>maintien de précurseurs neuronaux</b></li> </ul>

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

LES CELLULES SOUCHES NEUROÉPITHÉLIALES

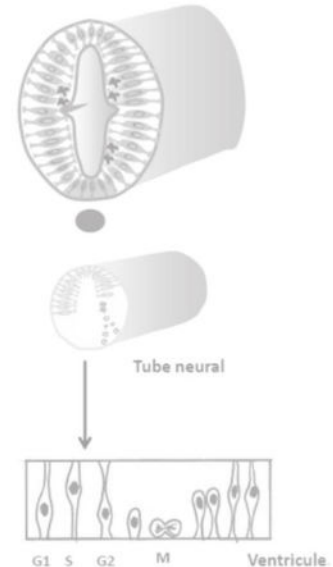
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules <b>pluripotentes</b> ☼</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>De l'ensemble des cellules du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none"> <li>Sauf des cellules microgliales</li> </ul> </li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se divisent</li> <li>Migrent</li> <li>Se différencient pour édifier le système nerveux central</li> </ul>	

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

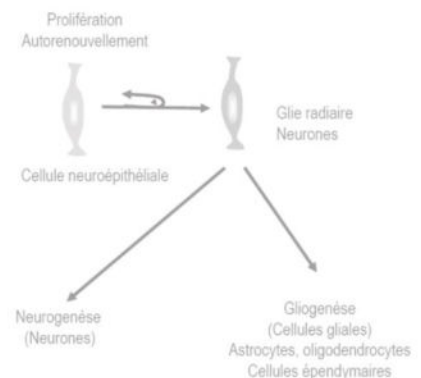
**HISTOGENÈSE DU TUBE NEURAL**

- Les cellules neuroépithéliales forment la zone ventrale qui borde les ventricules latéraux :
  - Aspect **pseudo-stratifié** due à la juxtaposition étroite des cellules sans interposition de fibre
- Cellules polarisées selon **axe apico-basal**

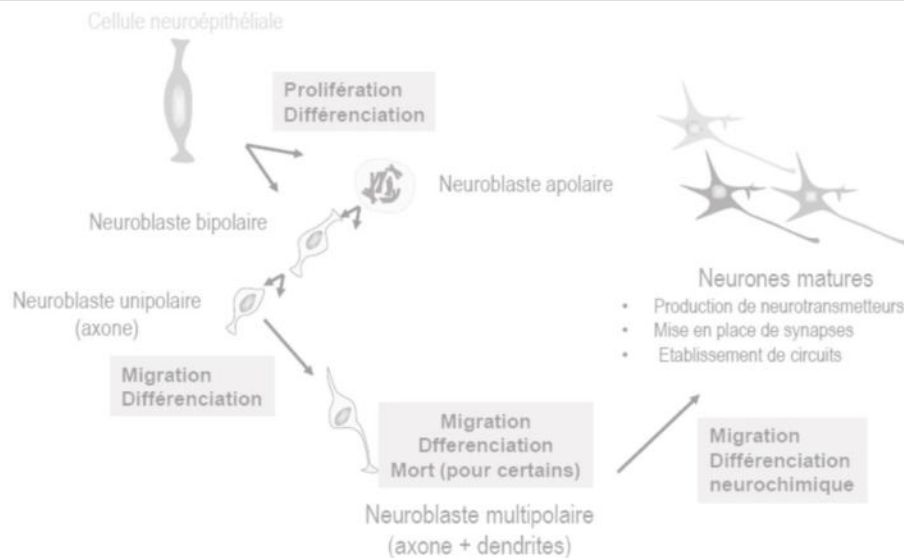
- Pour **générer deux cellules souches neuroépithéliales filles** :
  - Pour **augmenter la population de progéniteurs**
- Au cours des divisions, le **noyau se déplace de manière apico-basal** en fonction du stade du cycle cellulaire :
  - **Augmentation de la surface et de l'épaisseur de la zone ventrale**




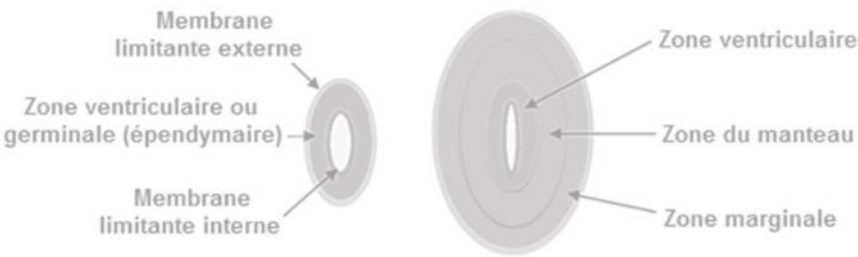
- Débutées par les **cellules souches neuroépithéliales** qui changent leur mode de division :
  - 1) Une des cellules filles **reste cellule souche neuroépithéliale**
  - 2) L'autre est une **cellule post-mitotique neuronale** ou une **cellule de la glie radiaire** ⚡
- Les **neuro-progéniteurs** vont changer leurs caractéristiques en perdant des caractères de cellules épithéliales :
  - Perte des jonctions serrées intercellulaires
  - Acquisition de traits astrogliaux
- Ainsi, le neuroépithélium va donner naissance à un nouveau type cellulaire distinct mais apparenté :
  - La **glie radiaire** et les **neurones**



DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL  
**NEUROGENÈSE**

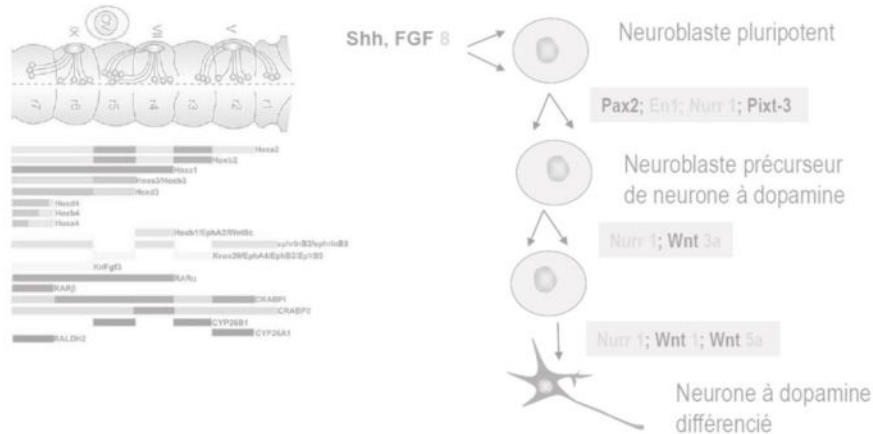


- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donne naissance à une série de <b>neuroblastes</b> qui possèdent <b>deux expansions cytoplasmiques</b> en contact avec les deux membranes limitantes interne et externe du tube neural</li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rétractation de ces expansions</li> <li>▪ Migration de ces neuroblastes  <b>dans la zone du manteau</b></li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise en place d'un <b>dendrite transitoire</b> et d'un <b>axone</b></li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dégénérescence</b> du dendrite transitoire</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remplacement du dendrite unique par de multiples dendrites</li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Production de neurotransmetteurs</li> <li>▪ Mise en place de synapses</li> <li>▪ Etablissement de circuits</li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Joue un rôle déterminant, au cours de la neurogenèse : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pour se développer, les neurones migrent vers les régions cérébrales spécifiques et établissent des connexions synaptiques entre eux et en absence de ces contacts les neurones meurent par apoptose</li> </ul> </li> </ul> |

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : NEUROGENÈSE		
MIGRATION NEURONALE		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permet à chaque neurone de se rendre de son lieu de naissance à sa position finale dans le système nerveux de manière à constituer les <b>circuits neuronaux</b></li> <li>Se fait le long des prolongements des cellules gliales sous l'influence de différents facteurs</li> </ul>	
	 <p>Le diagramme illustre la migration neuronale à travers les différentes couches du système nerveux central. À gauche, une coupe transversale d'une zone ventriculaire ou germinale (épendymaire) est montrée, délimitée par une membrane limitante externe et une membrane limitante interne. À droite, une coupe transversale plus large montre la zone ventriculaire, la zone du manteau et la zone marginale.</p>	
	① Zone ventriculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zone de prolifération des neuroblastes</b></li> </ul>
	② Couche du manteau ou zone intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nouvelle couche qui résulte de la migration des neuroblastes en périphérie</li> <li>Future substance grise : <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Contient les corps des neurones</b></li> </ul> </li> </ul>
	③ Couche marginale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emission de nouveaux prolongements, par ces neuroblastes, qui vont s'étendre vers la périphérie</li> <li>Future substance blanche : <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Contient les prolongements des neurones</b></li> </ul> </li> </ul>
	Au niveau de la moelle épinière	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sera relativement <b>peu complexe</b> au cours du développement</li> </ul>
	Dans le cerveau et le cervelet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se <b>compliquera considérablement</b> au cours du développement</li> </ul>

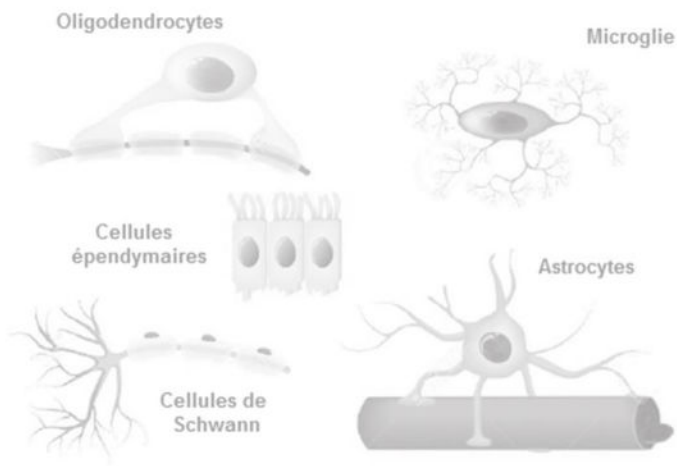
DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :  
NEUROGENÈSE

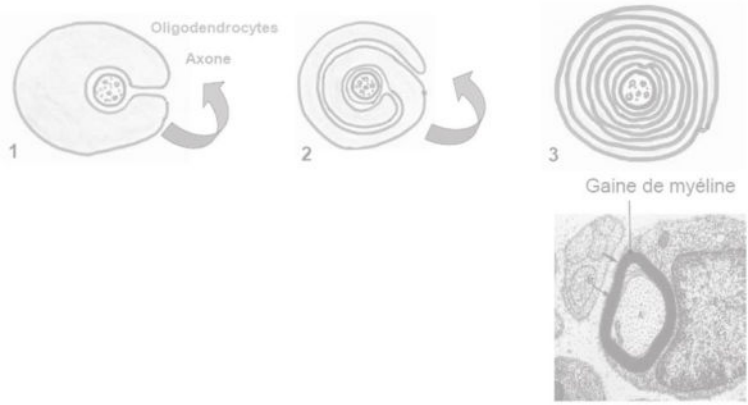
DIFFÉRENCIATION CHIMIQUE



- Etablissement des synapses pour exprimer un ou plusieurs neurotransmetteurs : dopamine, acétylcholine, ...
- Sous la dépendance de l'expression spatio-temporelle de gènes de développement

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : NEUROGENÈSE	
LES CELLULES DE LA GLIE RADIAIRE	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Premières des cellules gliales à apparaître</li> <li>▪ Proviennent du même précurseur neuroépithélial que les neuroblastes</li> <li>▪ Apparaissent pendant la neurogenèse</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jouent un rôle clé dans le développement neuronal</li> <li>▪ Constituent un support dans la migration neuronale</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donnent naissance à des neurones et des cellules gliales</li> </ul>

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : NEUROGENÈSE	
LES AUTRES CELLULES GLIALES	
	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Microglie</li> <li>▪ Astrocytes</li> <li>▪ Oligodendrocytes</li> <li>▪ Cellules de Schwann</li> <li>▪ Cellules épendymaires</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apparaissent lorsque la production des neuroblastes a cessé 🌱🌱</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rapport cellules gliales/neuroblastes dans le SNC est de 10:1</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Assurent la nutrition</li> <li>▪ Assurent une certaine stabilité structurelle aux neurones du SNC</li> <li>▪ Forment ultérieurement les gaines de myéline</li> </ul>

DÉTERMINATION ET CYTODIFFÉRENCIATION NEURONALE ET ÉDIFICATION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : NEUROGENÈSE <b>LA MYÉLINISATION</b>	
	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mise en place progressive des <b>gaines de myéline</b> le long des axones</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oligodendrocytes</li> <li>▪ <del>Cellules de Schwann</del></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fait suite à l'histogenèse</li> <li>▪ Survient vers le 4<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La myélinisation du SNP précède la myélinisation du SNC</li> <li>○ La myélinisation des racines sensibles précède la myélinisation des neurones moteurs</li> </ul> </li> <li>▪ Est incomplète à la naissance★</li> <li>▪ Se développe intensément au cours des 6 premiers mois postnataux</li> <li>▪ Se poursuit jusqu'à la puberté★★★ :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Voire au-delà, mais à un rythme moins soutenu</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Par enroulement progressif de la <b>membrane plasmique des oligodendrocytes</b>★ au contact des axones</li> <li>▪ Son bon déroulement est indispensable au bon fonctionnement des neurones : <b>conduction nerveuse</b></li> </ul>