

M/S : médecine sciences



Spécification des neurones moteurs spinaux des vertébrés supérieurs: une conversation à deux
Molecular mechanisms leading to spinal motoneurons specialization in vertebrates

Sophie Chauvet, Éric Dessaud and Odile de Lapeyrière

Volume 20, Number 2, février 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007666ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Chauvet, S., Dessaud, É. & de Lapeyrière, O. (2004). Spécification des neurones moteurs spinaux des vertébrés supérieurs: une conversation à deux. *M/S : médecine sciences*, 20(2), 135–139.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Spécification des neurones moteurs spinaux des vertébrés supérieurs : une conversation à deux

Sophie Chauvet, Éric Dessaud, Odile de Lapeyrière

Inserm U.382,
Institut de Biologie
du Développement de
Marseille CNRS-Inserm-
Université de la
Méditerranée, Campus de
Luminy, Case 907,
13288 Marseille Cedex 09,
France.
chauvet@ibdm.univ-mrs.fr



> Le système nerveux des vertébrés est composé du système nerveux périphérique et du système nerveux central comprenant lui-même le cerveau et la moelle épinière (ME). Il assure des fonctions très diverses comme le traitement des informations sensorielles et cognitives ou la genèse des comportements et de la motricité. Toutes ces fonctions nécessitent la différenciation et la mise en place d'un grand nombre de types cellulaires à des positions très spécifiques. Par exemple, le contrôle de la motricité nécessite l'établissement de connexions sélectives entre les neurones sensoriels proprioceptifs, les neurones moteurs (motoneurons, MN) et leurs cibles musculaires. La compréhension des mécanismes qui spécifient l'identité et la mise en place des neurones moteurs est particulièrement importante car elle permettrait d'envisager dans l'avenir de pallier les problèmes survenant au cours du développement ou dans des maladies neurodégénératives. En effet, dans des maladies comme la sclérose amyotrophique latérale, la dégénérescence partielle des neurones moteurs a des conséquences fonctionnelles graves.

Les mécanismes qui interviennent dans le développement des neurones moteurs spinaux des vertébrés commencent à être particulièrement bien décrits. Nous ne reviendrons pas ici sur les mécanismes précoces du développement des neurones moteurs (pour revues, voir [1-

3]), mais nous présenterons les mécanismes de spécification des différents sous-types de neurones moteurs spinaux (comment leur diversité est acquise au cours du développement), c'est-à-dire l'ensemble des signaux extrinsèques ou intrinsèques qui permettent à ces cellules d'acquies leur spécialisation.

Organisation des neurones moteurs dans la moelle épinière

Parmi les MN spinaux, on distingue les MN viscéraux qui innervent les ganglions du système sympathique et les MN somatiques innervant les muscles squelettiques ; seuls ces derniers sont l'objet de cet article. Les MN somatiques se localisent dans la partie ventrale de la moelle épinière (Figure 1B) selon une organisation spatiale très précise qui peut être définie selon trois axes, dorso-ventral, rostro-caudal et médio-latéral (Figure 1A) [2, 4, 5]. Ils sont organisés en deux colonnes longitudinales : la colonne motrice médiane (MMC) et la colonne motrice latérale (LMC), chacune subdivisée en une partie médiane (m) et une partie latérale (l). Les MN de la MMC médiane (MMCm) s'étendent tout le long de l'axe rostro-caudal et innervent les muscles axiaux du dos. Ceux de la MMC latérale (MMCli), situés au niveau thoracique, innervent les muscles de la paroi du corps. La colonne motrice latérale se

trouve aux niveaux brachial et lombaire. Les MN de la LMC médiane (LMCm) innervent les muscles ventraux des membres et ceux de la LMC latérale (LMCl) innervent les muscles dorsaux des membres (Figure 1A).

Peu après leur sortie du cycle cellulaire, les MN post-mitotiques commencent à exprimer les facteurs de transcription à homéodomaine de la famille LIM. Des études menées chez le poulet ont permis d'identifier quatre facteurs Lim (Islet 1, Islet 2, LIM1 et Lhx3) dont l'expression combinatoire, appelée « code Lim », permet d'identifier les différents types de colonnes motrices (Figure 1A) [6, 7].

L'invalidation des gènes *Lim* a montré l'importance de ces facteurs de transcription dans la spécification de l'identité des MN et le guidage axonal. En effet, *Islet-1* est nécessaire à la formation des MN et ceux-ci sont absents lorsque ce gène est muté [8]. En l'absence de *Lim1* exprimé dans la LMCl, les MN projettent dans les muscles dorsaux mais aussi ventraux des membres [9]. *Lim1* contrôlerait ce guidage axonal en contrôlant l'expression de *EphA4*, un récepteur des éphrines [10]. De plus, tous les MN spinaux expriment transitoirement les facteurs Lim, *Lhx3* et *Lhx4*, et seuls ceux de la MMCm les expriment plus tardivement. Dans des embryons déficients pour *Lhx3* et *Lhx4*, les MN se développent, mais sont localisés plus dorsalement [11]. Inversement, l'ex-

pression ectopique de *Lhx3* dans les MN de type LMC les convertit en MN de type MMC [12].

Au sein des colonnes motrices, les MN sont organisés en «groupes», chaque groupe innervant un seul et même muscle. Cette organisation a été clairement identifiée chez le poulet en injectant dans les différents muscles de la peroxydase de raifort qui est transportée de manière rétrograde le long de l'axone jusqu'au corps cellulaire des MN [13]; ce type d'expérience a permis une représentation somatotopique de l'innervation des muscles. Différents groupes de MN peuvent être distingués grâce à l'expression de facteurs de transcription de type *Ets* : *Pea3* et *Er81* (Figure 1B) ou forkhead (TWH, *thymocyte winged helix*) [14, 15].

Spécification des neurones moteurs

Depuis longtemps, les chercheurs ont essayé de comprendre les mécanismes spécifiant ces différents groupes de MN, leur identité et la projection de leurs axones vers la bonne cible. Des signaux internes à la ME sont importants. Les MN de la LMCm quittent le cycle cellulaire avant ceux de la LMCI ; ils expriment l'enzyme RALDH2 permettant la synthèse de l'acide rétinoïque, essentiel aux MN de la LMCI pour coordonner leur position, leur nombre, leur identité et la cinétique de leur différenciation [16]. L'intervention de signaux externes au tube neural a aussi été prouvée, notamment chez le poulet : la greffe de tube neural thoracique en position cervicale (Figure 2A, C), ou de mésoderme paraxial brachial (tissu situé sur les flancs du tube neural) en position thoracique change le devenir des MN (Figure 2B, C) [5], qui ne présentent plus les caractéristiques de MN thoraciques mais celles du phénotype brachial.

La croissance axonale des MN vers la cible appropriée dépend de l'expression de molécules leur permettant de répondre spécifiquement à des signaux de guidage extrinsèques. Des MN déplacés le long de l'axe antéro-postérieur par rotation d'une partie du tube neural, sont capables de modifier leur trajectoire pour envoyer

leurs axones vers leurs cibles, quitte à pénétrer dans le membre en position anormale (Figure 2D-F) [13]. De façon similaire la rotation des bourgeons des membres montre que les cônes de croissance des MN répondent à des signaux de guidage. Quand les MN sont déplacés sur des distances relativement grandes, leurs axones vont le plus souvent se diriger vers leurs cibles appropriées. Il existe donc des signaux produits par les membres auxquels les MN peuvent répondre différemment. Ces signaux sont soit attractifs soit répulsifs.

Va-et-vient entre la périphérie et le tube neural

La périphérie n'a pas seulement un rôle attractif ou répulsif, elle est aussi capable d'influencer plusieurs aspects

du développement des MN. En effet, l'ablation d'une patte entraîne la perte d'expression de certains facteurs de transcription de la famille *Ets* par les MN. L'induction de l'expression des gènes correspondants coïncide avec l'arrivée des axones à la base des membres, et, en l'absence de *Pea3*, les MN qui expriment normalement ce facteur n'innervent pas correctement leur cible, et leurs corps cellulaires n'atteignent pas leurs positions caractéristiques dans la LMC. *Pea3* contrôle donc l'arborisation terminale et le positionnement final des corps cellulaires des MN [17-19]. Ces expériences ont permis de montrer que la périphérie délivre un signal qui est nécessaire à la spécification des MN et à l'expression des gènes *Ets* (Figure 2) [13, 15]. Il restait à déterminer comment la périphérie

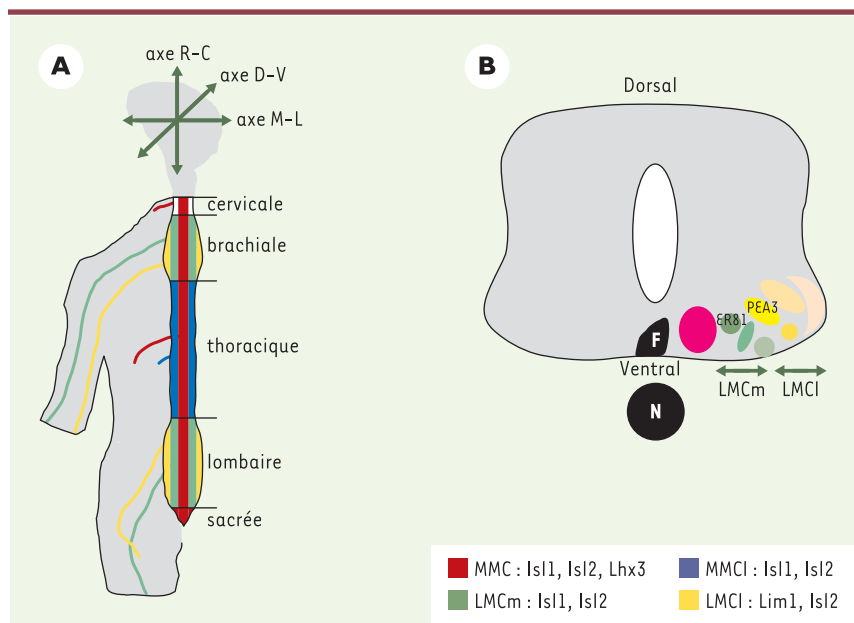


Figure 1. Organisation des MN dans la ME. A. Les MN sont organisés en colonnes motrices. Les trois axes de positionnement sont indiqués: rostro-caudal (R-C), dorso-ventral (D-V), médio-latéral (M-L). L'ensemble du système nerveux central est représenté: le cerveau qui possède des MN (non schématisés) est en grisé; la ME est subdivisée en cinq régions, cervicale, brachiale, thoracique, lombaire et sacrée. Différentes projections somatotopiques des axones des MN vers la périphérie sont représentées sur la partie gauche, chaque nerf ayant la couleur de la colonne à laquelle il appartient. Le code LIM de chaque colonne est indiqué. B. Schéma d'une coupe transversale au niveau lombaire de la ME de poulet; à ce niveau, il n'y a pas de MMCL. Chaque colonne motrice est composée de plusieurs groupes, chaque groupe innervant un muscle donné. Certains de ces groupes sont reconnaissables par l'expression de facteurs de transcription de la famille *Ets*; *Er81* et *Pea3*. F: floor plate, N: notochorde.

pouvait contrôler l'expression de facteurs de transcription dans les MN. Le GDNF (*glial derived neurotrophic factor*) joue un rôle déterminant: l'expression de GDNF est restreinte à certains muscles spécifiques et dans un mutant nul pour GDNF, l'expression de Pea3 est absente dans la plupart des MN [20]. Ceci conduit à un mauvais positionnement des groupes de MN et à une mauvaise innervation de leurs muscles cibles

(Figure 3A, B). En fait, le recrutement des MN exprimant Pea3 se fait de manière séquentielle. Dans un premier temps, le GDNF induit l'expression de Pea3 dans les MN en position caudale. Puis ces MN, sous l'influence du HGF (*hepatocyte growth factor*), induisent l'expression de Pea3 dans les MN situés en position rostrale [21]. GDNF et HGF sont donc des facteurs sécrétés en périphérie qui contrôlent, dans certains MN,

l'expression de Pea3 qui, à son tour, contrôle l'expression des gènes responsables de la position des corps cellulaires ainsi que du trajet des axones (Figure 3C).

À chaque étape de développement des signaux extrinsèques et intrinsèques interviennent dans la spécification des MN [7, 22]. Les facteurs extrinsèques activent une cascade de facteurs de transcription qui conduit à la spécifica-

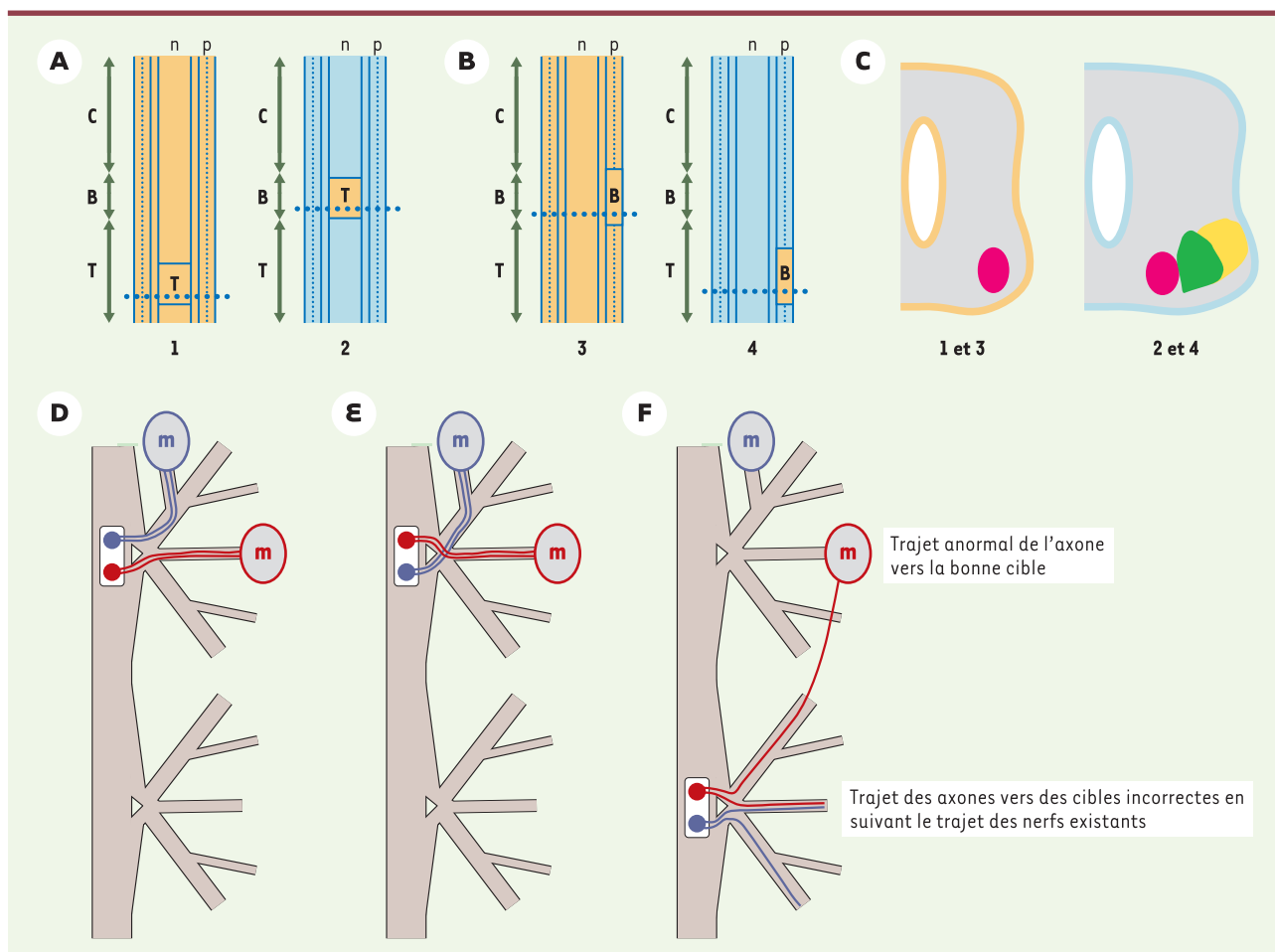


Figure 2. Mise en évidence des tissus impliqués dans la spécification des MN. (A, B) Greffes, effectuées avant la fermeture du tube neural, ayant pour effet la modification de l'identité des colonnes motrices [5]. (A) Diagramme d'une greffe de tube neural du niveau thoracique au niveau brachial ; (B) Diagramme d'une greffe du mésoderme paraxial du niveau brachial au niveau thoracique ; (C) Schémas de coupes transversales de la ME effectuées au niveau des lignes pointillées. C: cervicale, B: brachiale, T: thoracique, n: tube neural, p: mésoderme paraxial. (D à F) Trajets des axones suite à des déplacements du tube neural. (D) Contrôle; (E) Déplacement peu important après la genèse des MN. L'identité des MN n'est pas respécifiée et les axones suivent un trajet légèrement anormal mais vers les bonnes cibles, (F) Déplacement important après la genèse des MN. La plupart des axones suivent le trajet des nerfs existants vers des cibles incorrectes. Cependant, certains MN reçoivent un signal de leurs véritables cibles et leurs axones suivent alors un trajet anormal vers elles [13].

tion des MN. Une bonne connaissance de ces voies de différenciation est nécessaire avant d'envisager l'utilisation de cellules souches dans le traitement des maladies neurodégénératives. Une première étape a été franchie récemment : des cellules souches embryonnaires de souris ont été soumises à un protocole induisant leur différenciation en MN ayant une identité cervicale et appartenant à la MMC [23]. Ces MN, implantés dans des tubes neurax de poulet, sont capables de coloniser la moelle épinière embryonnaire en tant que MN, d'étendre leurs axones et de former des synapses présentant toutes les caractéristiques de synapses neuromusculaires fonctionnelles. Bien qu'encourageants, ces résultats ne sont qu'un tout premier pas vers des thérapies cellulaires utilisant des cellules souches différenciées en MN car il reste à maîtriser tous les signaux qui permettront d'obtenir un type bien précis de MN. ♦

Molecular mechanisms leading to spinal motoneurons specialization in vertebrates

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'ensemble des membres de l'Unité 382. Les travaux de notre laboratoire ont été soutenus par l'AFM.

RÉFÉRENCES

1. Briscoe J, Ericson J. Specification of neuronal fates in the ventral neural tube. *Curr Opin Neurobiol* 2001 ; 11 : 43-9.
2. Jessell TM. Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcriptional codes. *Nat Rev Genet* 2000 ; 1 : 20-9.
3. Pfaff S, Kintner C. Neuronal diversification: development of motor neuron subtypes. *Curr Opin Neurobiol* 1998 ; 8 : 27-36.
4. Eisen JS. Patterning motoneurons in the vertebrate nervous system. *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 321-6.
5. Ensign M, Tsuchida T, Belting HG, Jessell TM. The control of rostrocaudal pattern in the developing spinal cord: specification of motor neuron subtype identity is initiated by signals from paraxial mesoderm. *Development* 1998 ; 125 : 969-82.
6. Sockanathan S. Towards cracking the code: LIM protein complexes in the spinal cord. *Trends Neurosci* 2003 ; 26 : 57-9.
7. Shirasaki R, Pfaff SL. Transcriptional codes and the control of neuronal identity. *Annu Rev Neurosci* 2002 ; 25 : 251-81.
8. Pfaff SL, Mendelsohn M, Stewart CL, Edlund T, Jessell TM. Requirement for LIM homeobox gene *Isl1* in motor neuron generation reveals a motor neuron-dependent step in interneuron differentiation. *Cell* 1996 ; 84 : 309-20.
9. Kania A, Johnson RL, Jessell TM. Coordinate roles for LIM homeobox genes in directing the dorsoventral trajectory of motor axons in the vertebrate limb. *Cell* 2000 ; 102 : 161-73.
10. Kania A, Jessell TM. Topographic motor projections in the limb imposed by LIM homeodomain protein regulation of ephrin-A:EphA interactions. *Neuron* 2003 ; 38 : 581-96.
11. Sharma K, Sheng HZ, Lettieri K, Li H, Karavanov A, Potter S, Westphal H, Pfaff SL. LIM homeodomain factors *Lhx3* and *Lhx4* assign subtype identities for motor neurons. *Cell* 1998 ; 95 : 817-28.

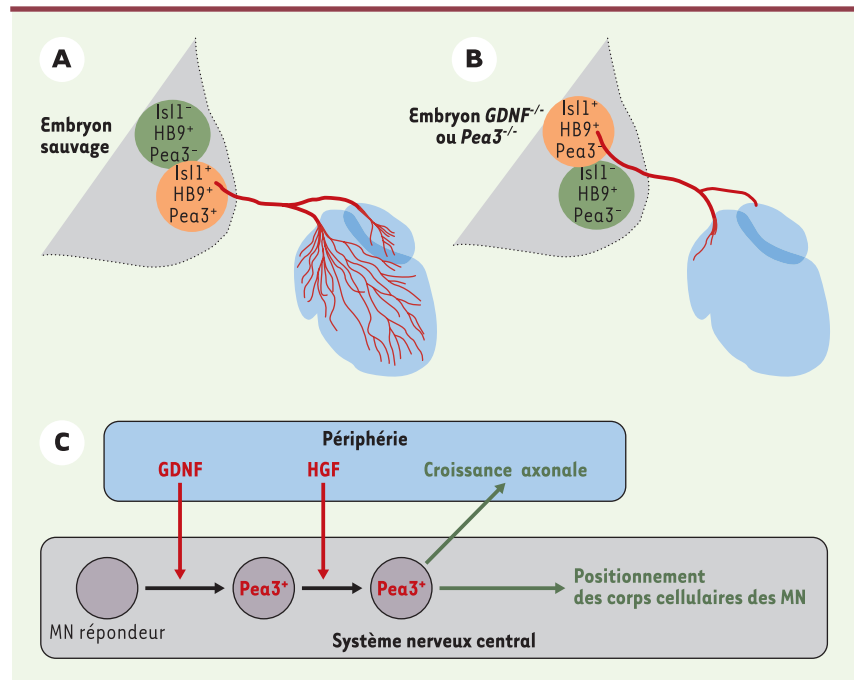


Figure 3. Intervention du GDNF et de l'HGF dans la différenciation des motoneurones (MN). Le GDNF puis le HGF, synthétisés à la périphérie, contrôlent la différenciation d'une sous population de MN en contrôlant l'expression de *Pea3*. Schémas montrant le positionnement des corps cellulaires des MN ainsi que leur croissance axonale à 12,5 du développement embryonnaire dans un embryon sauvage (A) et dans un embryon mutant pour GDNF ou *Pea3* (B). L'absence du signal GDNF ou *Pea3* entraîne le mauvais positionnement des MN qui auraient exprimé *PEA3* ainsi qu'une arborisation axonale déficiente. Pour plus de clarté, seuls les MN impliqués ont été schématisés. (C) Schéma résumant le rôle de GDNF et de HGF dans la différenciation des groupes de MN via l'expression de *PEA3* [17, 20, 21].



12. Sharma K, Leonard AE, Lettieri K, Pfaff SL. Genetic and epigenetic mechanisms contribute to motor neuron pathfinding. *Nature* 2000 ; 406 : 515-9.
13. Landmesser LT. The acquisition of motoneuron subtype identity and motor circuit formation. *Int J Dev Neurosci* 2001 ; 19 : 175-82.
14. Dou C, Ye X, Stewart C, Lai E, Li SC. TWH regulates the development of subsets of spinal cord neurons. *Neuron* 1997 ; 18 : 539-51.
15. Lin JH, Saito T, Anderson DJ, Lance-Jones C, Jessell TM, Arber S. Functionally related motor neuron pool and muscle sensory afferent subtypes defined by coordinate ETS gene expression. *Cell* 1998 ; 95 : 393-407.
16. Sockanathan S, Jessell TM. Motor neuron-derived retinoid signaling specifies the subtype identity of spinal motor neurons. *Cell* 1998 ; 94 : 503-14.
17. Livet J, Sigrist M, Stroebel S. ETS gene Pea3 controls the central position and terminal arborization of specific motor neuron pools. *Neuron* 2002 ; 35 : 877-92.
18. Koo SJ, Pfaff SL. Fine-tuning motor neuron properties: signaling from the periphery. *Neuron* 2002 ; 35 : 823-6.
19. Ladle DR, Frank E. The role of the ETS gene PEA3 in the development of motor and sensory neurons. *Physiol Behav* 2002 ; 77 : 571-6.
20. Haase G, Dessaud E, Garces A, et al. GDNF acts through PEA3 to regulate cell body positioning and muscle innervation of specific motor neuron pools. *Neuron* 2002 ; 35 : 893-905.
21. Helmbacher F, Dessaud E, Arber S, deLapeyriere O, Henderson CE, Klein R, Maina F. Met signaling is required for recruitment of motor neurons to PEA3-positive motor pools. *Neuron* 2003 ; 39 : 767-77.
22. Jurata LW, Thomas JB, Pfaff SL. Transcriptional mechanisms in the development of motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2000 ; 10 : 72-9.
23. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002 ; 110 : 385-97.

NOUVELLE

VIH-1: un virus très Vif !

Olivier Schwartz

> Le rôle de la protéine Vif (*viral infectivity factor*) du VIH-1 est longtemps resté mystérieux. La récente identification de sa cible cellulaire, la protéine APOBEC3G, éclaire d'un jour nouveau les relations conflictuelles entre le virus et son hôte. APOBEC3G appartient à la famille des cytidine déaminases, enzymes connues jusqu'à présent par leur fonction dans «l'édition» de l'ARN et de l'ADN, et dans l'hypermutation des gènes d'immunoglobulines (→). L'enzyme APOBEC3G «attaque» le virus lors de l'étape de transcription inverse et provoque une hypermutation du matériel génétique viral. Vif neutralise cette ligne

(→) m/s
2000, n° 10,
p. 1142 et
2002, n° 2,
p. 181

de défense antivirale en provoquant la dégradation d'APOBEC3G, permettant ainsi la propagation du virus.

La protéine Vif est présente dans presque tous les lentivirus. Vif est indispensable à la multiplication virale *in vivo* chez l'hôte infecté. Le rôle de cette petite protéine (23 kDa pour le VIH) fortement basique, est longtemps resté mal compris. En culture cellulaire, on distingue deux types de cellules : les cellules dites restrictives (lymphocytes et macrophages primaires, par exemple) dans lesquelles le virus VIH dépourvu du gène *vif* (HIVΔvif) est incapable de se répliquer, et les cellules dites permissives

Département de virologie,
Équipe virus et immunité,
Institut Pasteur,
28, rue du Docteur Roux,
75724 Paris Cedex 15,
France.
schwartz@pasteur.fr

(par exemple certaines lignées lymphocytaires tumorales) dans lesquelles le virus HIVΔvif se réplique normalement. Les virions produits en l'absence de Vif dans une cellule restrictive semblent physiquement normaux, mais perdent leur pouvoir infectieux. Le défaut répliatif est connu depuis longtemps. Il intervient à une étape précoce du cycle : l'efficacité de la transcription inverse est fortement diminuée. On savait aussi que le phénotype «restrictif» était dominant : les cellules restrictives expriment un facteur antiviral, qui est inhibé par Vif. Dans les cellules permissives, Vif n'est pas nécessaire, car le facteur antiviral est absent. Ce facteur cellulaire antiviral a été identifié en 2002 par l'équipe de Michael