

présent, très peu ont été activement et directement impliquées dans le phénomène de fusion lui-même. Parmi les candidats, on peut citer les protéines Duf et Sns, impliquées dans la myogenèse chez la Drosophile, ou encore la protéine Bindin intervenant dans la fusion entre l'ovule et le spermatozoïde chez l'oursin. Cependant l'étude de la séquence de ces protéines montre qu'elles ne possèdent pas de peptide de fusion ou de domaine transmembranaire. Les études fonctionnelles confirment que ces protéines semblent jouer un rôle dans un mécanisme d'attraction et de reconnaissance plus que dans le mécanisme de fusion lui-même [2]. De meilleurs candidats ont été proposés comme les protéines Fertilin et Meltrin, qui appartiennent à la famille des protéines ADAM (*a disintegrin and metalloprotease domain protein*) [5]. Les membres de cette famille possèdent en effet toutes les composantes nécessaires pour induire la fusion: un domaine transmembranaire, un domaine d'adhérence et un peptide de fusion putatif. Cependant il n'a toujours pas été clairement démontré que ces protéines sont les fusogènes responsables du mécanisme de fusion. Très récemment, un candidat plus prometteur a été identifié: la protéine EFF-1. Son

gène s'exprime dans les cellules de tous les épithélium juste avant que la fusion n'ait lieu. La protéine EFF-1 est une protéine transmembranaire comportant, comme tous les fusogènes viraux, une séquence hydrophobe fusogène impliquée dans le mélange des bicouches afin d'induire la fusion. Fonctionnellement, il a été démontré *in vivo* que la fusion cellulaire était gravement perturbée au cours du développement quand la protéine EFF-1 est mutée [6]. En résumé, même si de nombreux candidats ont été identifiés et même si certains sont très prometteurs, il est nécessaire de confirmer leur implication. Quant au mécanisme de fusion lui-même, il reste encore à découvrir.

Pourquoi les cellules fusionnent-elles?

La fonction principale de la fusion entre deux cellules serait de reprogrammer leur expression génétique. La fertilisation est un cas extrême de reprogrammation cellulaire puisque dans ce cas, les gamètes haploïdes "se transforment" en une cellule embryonnaire unique diploïde totipotente. La

fusion cellulaire pourrait aussi être une stratégie utilisée par la cellule pour interrompre les contacts entre cellules ou leur migration, prévenant ainsi le déclenchement de signaux ou d'interactions inappropriées. Enfin, la fusion cellulaire pourrait permettre de recruter des cellules vers un tissu afin d'en changer les propriétés originales [1]. Même s'il paraît évident que les cellules peuvent fusionner pour des raisons différentes suivant les circonstances, une conséquence commune semble apparaître: le besoin de reprogrammer des cellules ayant à l'origine une identité distincte. ♦

Cell fusion

RÉFÉRENCES

1. Witze E, Rothman JH. Cell fusion: an EFFicient sculptor. *Curr Biol* 2002; 12: R467-9.
2. Taylor M. Muscle development: molecules of myoblast fusion. *Curr Biol* 2000; 10: R646-8.
3. Colman P, Lawrence M. The structural biology of type I viral membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 309-19.
4. Galli T, Martinez-Arca S, Paumet F. Mécanisme de la fusion membranaire. *Med Sci* 2002; 18: 1113-9.
5. Huovila AP, Almeida E, White JM. ADAMs and cell fusion. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 692-9.
6. Molher W, Shemer G, del Campo J, et al. The Type I membrane protein EFF-1 is essential for developmental cell fusion. *Dev Cell* 2002; 2: 355-62.

NOUVELLE

Le cerveau adulte : un perpétuel chantier !

Morgane Lemasson, Pierre-Marie Lledo

Chez l'adulte, le bulbe olfactif est une des rares structures nerveuses soumises au renouvellement permanent d'une catégorie de ses constituants cellulaires: les interneurons. Jusqu'à récemment, on pensait que les étapes cellulaires et moléculaires qui participent au renouvellement des neurones adultes

récapitulaient les processus embryonnaires. Dans cette revue, nous distinguerons les processus qui participent à la construction du cerveau (neurogenèse primaire) de ceux qui opèrent dans le cerveau mature (neurogenèse secondaire).

Les neurogenèses primaire et secondaire

La production de cellules neurales (neurones et cellules gliales) au cours de la vie fœtale constitue une étape primordiale dans la formation du système nerveux central. Une fois produite, la grande majorité des cellules quitte les régions neurogéniques en migrant le long de voies déterminées pour atteindre leurs localisations définitives. La migration des différents

Laboratoire Perception et Mémoire Olfactive, Cnrs URA 2182, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. pmlledo@pasteur.fr



types cellulaires, très précisément orchestrée dans le temps et dans l'espace, constitue un processus fondamental pour l'assemblage de réseaux neuronaux et le fonctionnement normal du cerveau adulte.

Les comportements migratoires observés au cours du développement ont été classés selon l'orientation du déplacement par rapport à la surface du cerveau, radiale ou tangentielle [1]. Alors que le mode radial se caractérise par un mouvement cellulaire originaire du télencéphale dorsal et perpendiculaire à la surface du tissu cérébral, les déplacements tangentiels sont quant à eux parallèles à cette surface, et issus du télencéphale ventral [2]. La formation d'un cerveau fonctionnel adulte, où se succèdent et se croisent de nombreuses voies de migration, repose donc sur des processus très complexes.

Si le cerveau est soumis à d'importants remaniements au cours de son élaboration, il n'en reste pas moins extrêmement « plastique » après sa maturation. En 1969, Altman fut le premier à démontrer

la capacité du cerveau adulte de mammifères de produire de nouvelles cellules [3]. Depuis, l'existence d'une neurogenèse adulte fut observée chez de nombreuses espèces, homme compris [4]. Le renouvellement neuronal chez l'adulte suppose que de nouvelles cellules sont produites à partir d'une zone germinative, puis acheminées et induites à se différencier en véritables neurones. La zone neurogénique la plus importante chez l'adulte, la ZSV (zone sous-ventriculaire), se situe au cœur du cerveau [5]. Les précurseurs des neurones produits dans cette région se déplacent tangentiellement vers le bulbe olfactif, où ils se différencient en interneurons. Des cellules souches sont aussi localisées dans d'autres structures cérébrales, comme l'hippocampe [6].

L'existence d'une neurogenèse permanente au sein de structures associées à des processus d'apprentissage et de mémorisation (hippocampe et bulbe olfactif) leur confère un rôle potentiellement important. Si différentes études

anatomiques ont montré la capacité des nouveaux neurones issus de la ZSV adulte d'intégrer les circuits bulbaires, ce n'est que très récemment que la démonstration de leur fonctionnalité a été apportée. A cet égard, plusieurs travaux dont l'objectif était d'analyser les capacités mnésiques de souris présentant une neurogenèse bulbaire réduite (souris déficientes en N-CAM, *neural cell-adhesion molecule*) ou accrue (souris élevées dans un environnement enrichi), ont suggéré un lien possible entre neurogenèse et performances olfactives [4].

Malgré cet intérêt nouveau pour l'étude des conséquences fonctionnelles de la neurogenèse secondaire, beaucoup de questions restent encore en suspens. Notamment, comment l'intégration de nouveaux neurones dans un réseau mature peut-elle s'opérer sans altérer la stabilité des circuits préexistants et le maintien des fonctions opérées par ces mêmes réseaux? La conservation chez l'adulte de processus responsables, chez l'embryon, de la mise en place de ces structures, reste une des hypothèses les plus communément admises.

La neurogenèse adulte récapitule-t-elle l'embryogenèse?

Les neurogenèses primaire et secondaire dépendent de processus variés comme la prolifération, la migration, la différenciation et la mort cellulaire. Peut-on affirmer pour autant que l'ensemble des mécanismes qui ont lieu chez l'embryon et l'adulte soient identiques? Du fait de leur apport permanent en neurones, le système olfactif et l'hippocampe sont des modèles adaptés pour tenter de répondre à cette question. Au sein du bulbe olfactif, les diverses populations neuronales se mettent en place à des stades de développement différents et sont originaires de zones germinatives distinctes [7]. Les neurones de projection du bulbe olfactif émanent de précurseurs produits aux stades embryonnaires précoces dans la zone ventriculaire télencéphalique. La genèse des interneurons bulbaires se poursuit quant à elle sur une période beau-

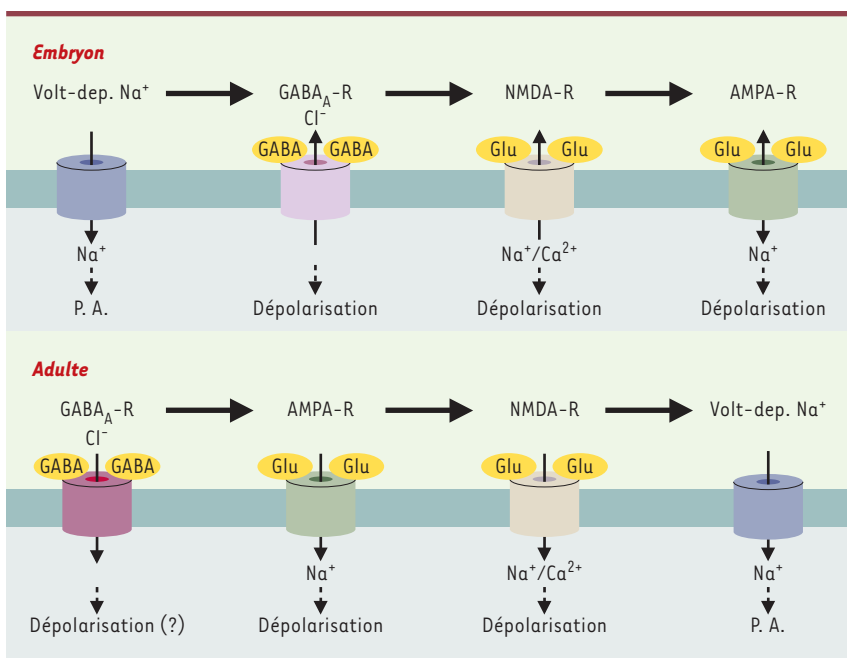


Figure 1. Séquences d'apparition des récepteurs synaptiques des neurones embryonnaires (haut) et adultes (bas). Au stade embryonnaire, les récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA ne deviennent fonctionnels qu'en fin de maturation. Chez l'adulte, les récepteurs au glutamate de type NMDA n'apparaissent que sur les neurones exprimant déjà les récepteurs AMPA et les récepteurs de type GABA. On notera aussi l'apparition tardive des conductances sodiques chez l'adulte. Volt. dep. Na⁺ : courant sodium voltage-dépendent; PA: Potentiel d'action; Glu: glutamate.

coup plus longue, qui débute plus tard chez l'embryon et ne cesse qu'avec la mort de l'animal. Plusieurs travaux ont montré que certaines cellules dérivées des ZSV de régions sous-corticales embryonnaires (septum, éminences ganglionnaires latérale et médiane) se déplacent rostralement vers le bulbe olfactif pour se différencier en interneurons [8]. Après la naissance, ces cellules restent exclusivement issues de la ZSV antérieure [5, 9] (→).

(→) m/s
2002, n° 4,
p. 408

De nombreux facteurs de transcription et signaux extracellulaires interagissent afin de contrôler les différentes étapes qui accompagnent la naissance, la maturation et l'intégration fonctionnelle du futur neurone. Dans la mesure où ces facteurs intrinsèques et extrinsèques diffèrent d'une zone germinative à l'autre, nous proposons que les mécanismes impliqués dans la neurogenèse des interneurons bulbares puissent changer selon le stade étudié (embryonnaire ou adulte). En accord avec cette hypothèse, nous venons de montrer que chez l'adulte, la faculté de produire de nouveaux neurones relève de mécanismes uniques, adaptés au cerveau mature [10]. Pour la première fois, nous avons décrit comment un précurseur neural acquiert progressivement les propriétés fonctionnelles d'un véritable neurone. La séquence d'apparition des récepteurs synaptiques, détaillée dans la *Figure 1*, se distingue nettement de celle que l'on observe au cours du développement. Fait notable, ces neurones reçoivent leurs premiers contacts synaptiques durant leur migration alors qu'ils ne sont pas encore capables de produire des potentiels d'action. En fait, les néo-neurones qui sont produits dans le cerveau adulte ne deviennent excitables qu'après avoir accompli leur migration et s'être insérés dans le réseau bulbaire. Cette observation suggère que les règles qui gouvernent l'incorporation de nouveaux neurones diffèrent chez l'adulte et l'embryon. L'acquisition précoce de synapses fonctionnelles durant la migration neuronale et le retard de l'apparition de l'exci-

tabilité offrent la possibilité aux cellules migrantes de répondre aux sollicitations des neurones préexistants et de s'intégrer dans des réseaux matures sans perturber leur fonctionnement, ni les processus cognitifs qui leur sont associés.

Nous proposons qu'au cours du développement, l'activité électrique puisse jouer un rôle *instructif*. Elle permettrait de préciser les connexions qui ont préalablement été établies indépendamment de cette même activité. En revanche, chez l'adulte, elle jouerait un rôle plutôt *informatif* en contrôlant le lieu d'insertion, le destin et la survie des néo-neurones. Cette distinction entre les processus qui contrôlent la neurogenèse primaire et secondaire indique que les cellules issues des différentes vagues neurogéniques (embryonnaire, postnatale ou adulte) puissent exercer des fonctions distinctes.

L'importance de la neurogenèse primaire dans la formation des circuits sensoriels et l'établissement d'une balance fonctionnelle entre excitation et inhibition est évi-

dente. Il est par contre plus difficile d'appréhender les conséquences fonctionnelles de la dynamique neuronale qui s'opère chez l'adulte. La neurogenèse secondaire semble contribuer à l'ajustement progressif, et à long terme, du cerveau mature. La découverte récente d'une origine embryonnaire des interneurons bulbares soulève de nombreuses questions, notamment celle de la contribution réelle des différentes phases de neurogenèse (embryonnaire, postnatale ou adulte) au développement et au fonctionnement normal du bulbe olfactif adulte. Dans quelle mesure pouvons-nous distinguer, comparer ou regrouper la production neuronale chez l'embryon et celle de l'adulte? Comment une cellule nerveuse émergente chez l'adulte migre-t-elle pour trouver sa cible? Comment choisit-elle son devenir cellulaire? Autant d'interrogations auxquelles nombre de chercheurs tentent aujourd'hui de répondre. ♦

New neurons can be created in the adult brain

RÉFÉRENCES

1. Hatten M. Central nervous system neuronal migration. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 511-39.
2. Marin O, Rubenstein JL. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 780-90.
3. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1969; 137: 433-57.
4. Gheusi G, Rochefort C. Neurogenesis in the adult brain. Functional consequences. *J Soc Biol* 2002; 196: 67-76.
5. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002; 22: 629-34.
6. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci* 2002; 22: 612-3.
7. Farbman AI. Development and plasticity. In: Barlow PW, Bray D, Green PB, Slack JMW, eds. *Cell biology of olfaction*. New York: Cambridge University Press, 1992: 167-206.
8. Long E, Garel S, Depew MJ, Tobet S, Rubenstein LR. DLX5 regulates development of peripheral and central components of the olfactory system. *J Neurosci* 2003; 23: 568-78.
9. Goldman SA, Luskin MB. Strategies utilized by migrating neurons of the postnatal vertebrate forebrain. *Trends Neurosci* 1998; 21: 107-14.
10. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003; 6: 507-18.