

## Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, professeur

Le cours de cette année intitulé « Mécanismes et modèles d'apprentissage » a été l'objet d'une suite de réflexions et de discussions sur les images mentales, la neurophysiologie de la mémoire et du langage ainsi que sur le développement des performances linguistiques. Le contenu de ce cours et de ceux des années précédentes sera repris dans un ouvrage à paraître en 1983 intitulé « L'Homme Neuronal ».

## SÉMINAIRES

*Régulation des propriétés du neurone par des signaux chimiques non synaptiques.*

H. THOENEN : Macromolecular factors involved in the regulation of neuron survival.

C. HENDERSON : Rôle des facteurs rétrogrades dans le développement de la jonction neuromusculaire.

M. WEBER : Caractérisation et rôle d'un facteur réglant la différenciation du type de neurotransmetteur dans un neurone sympathique.

P. COCHARD : Influence de l'environnement cellulaire sur l'expression précoce des molécules liées à la neurotransmission.

J. EPELBAUM : Actions et régulation des neurones à somatostatine centraux.

C. KORDON : Interactions de quelques hormones périphériques avec la transmission synaptique dans le système nerveux central.

J. NUNEZ : Modèle biochimique de développement des neurites : effet de la thyroxine.

J.-P. SIGNORET : Déterminisme hormonal des comportements de reproduction chez les ovins.

E. BEAULIEU : Nouveaux aspects des interactions stéroïdes-cerveau.

COMPTE RENDU D'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES  
ANNÉE 1981

Au cours des douze derniers mois, les principaux résultats obtenus sur le thème du récepteur de l'acétylcholine et du développement synaptique sont les suivants :

1. - *STRUCTURE DE LA PROTÉINE RÉCEPTRICE  
DE L'ACÉTYLCHOLINE*

1.a. *Observation de l'organisation en sous-unités de la forme lourde du récepteur de l'acétylcholine par microscopie électronique*  
(BON *et al.*, non publié)

L'organisation en sous-unités des rosettes de récepteur a été étudiée par analyse d'image sur des préparations de forme lourde (H) purifiée réincorporée dans des vésicules lipidiques de grande taille après coloration négative. Les détails d'ultrastructure obtenus à partir de deux reconstructions indépendantes concordent jusqu'à une résolution d'environ 20 Å et révèlent que chaque rosette est subdivisée en deux masses inégales par deux sillons, l'un majeur, l'autre mineur. Chacune de ces deux masses se présente avec une organisation : l'une en deux, l'autre en trois pics inégaux de matériel qui exclut le colorant. Ces images sont en accord avec une organisation pentamérique asymétrique telle qu'elle peut être déduite des études biochimiques.

1.b. *Structure et rôle des chaînes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$*   
(GIRAUDAT, 1981 ; OSWALD et CHANGEUX, 1981 a, b)

Des peptides marqués de manière covalente par des réactifs d'affinité du site récepteur de l'acétylcholine tels que le MPTA, ont été purifiés par chromatographie en phase liquide à haute pression après fragmentation de la chaîne  $\alpha$  par le bromure de cyanogène ou la trypsine. Deux peptides de la partie C-terminale de la chaîne  $\alpha$  ont été aussi isolés et séquencés (GIRAUDAT, 1981).

Un dérivé de photoaffinité de l'anesthésique local, triméthisoquin : le 5-azido-<sup>3</sup>H-triméthisoquin marque, en présence d'inhibiteurs de protéases, la chaîne  $\delta$  de masse moléculaire 66 000 daltons. Le nombre total de sites marqués sur la chaîne  $\delta$  est approximativement 0,3 fois celui des sites pour la toxine  $\alpha$  ; la carbamylcholine et l'érabutoxine b changent l'affinité du 5A<sup>3</sup>HT pour son site en direction opposée. La chaîne  $\alpha$  est aussi marquée au niveau du site récepteur. Approximativement deux fois plus de marqueur se retrouve dans la chaîne  $\alpha$  que dans la chaîne  $\delta$  en accord avec la stoïchiométrie 2 chaînes  $\alpha$  - 1 chaîne  $\delta$ .

La liaison réversible de la phencyclidine (<sup>3</sup>H), un bloquant non compétitif puissant de l'action de l'acétylcholine, ressemble qualitativement et quantitativement au marquage covalent de la chaîne  $\delta$  par le 5A<sup>3</sup>HT. Le 5A<sup>3</sup>HT marque donc au moins une portion du site de liaison des bloquants non compétitifs au niveau de la sous-unité  $\delta$  (OSWALD et CHANGEUX, 1981 b).

L'irradiation UV du récepteur en présence de <sup>3</sup>H triméthisoquin, <sup>3</sup>H phencyclidine ou <sup>3</sup>H perhydrohistrionicotoxine entraîne un marquage de la chaîne  $\delta$  d'une manière similaire au 5A<sup>3</sup>HT. Au contraire, la chlorpromazine <sup>3</sup>H marque de manière intense les quatre chaînes polypeptidiques  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$   $\delta$  et ce marquage est aussi augmenté par la carbamylcholine et décré par l'histrionicotoxine. Plusieurs chaînes polypeptidiques contribuent donc, en plus de la chaîne  $\delta$ , à la structure du site de liaison des bloquants non compétitifs.

1.c. *Tentatives de clonage des gènes codant pour les chaînes du récepteur de l'acétylcholine et pour les polypeptides de 43 000 daltons*  
(GIRAUDAT *et al.*, 1982 ; DEVILLERS-THIERY, GIRAUDAT et BENTABOULET, non publié)

L'ARN polyA a été extrait d'homogénats d'organe électrique de Torpille purifié par chromatographies successives sur cellulose oligo dT en quantités proches de 1 mg/kg d'organe électrique. La traduction *in vitro* de l'ARN polyA, effectuée sur un lysat de reticulocyte en présence de méthionine <sup>35</sup>S, donne des produits qui ont été identifiés par précipitation par des anticorps dirigés contre chaque sous-unité dénaturée en précurseur de la chaîne  $\alpha$  (38 000 daltons), des chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  (50 000 daltons) et de la chaîne  $\delta$  (60 000 daltons) ainsi qu'en matériel polypeptidique de masse moléculaire 43 000. L'ARN polyA a été enrichi en ARN messenger codant pour les sous-unités du récepteur par centrifugation sur des gradients de saccharose et copié sous forme de fraction ADNc, qui, rendu double brin, a été intégré dans le plasmide PBR 322 au site Pst I : 1 004 clones résistant à la tétracycline (tet<sup>r</sup>) ont été isolés.

Parmi ces clones, 600 étaient sensibles à l'ampicilline (Amp<sup>s</sup>) et portaient donc un fragment d'ADNc inséré. Pour caractériser ces clones, des sondes

d'ADNc marqué au  $^{32}\text{P}$  ont été synthétisées, complémentaires de l'ARNm de Torpille isolé à partir du foie (a), de la rate (b) et de l'organe électrique (c). Les clones qui n'hybridaient pas avec la sonde (a) et/ou la sonde (b) mais hybridaient avec la sonde (c) ont été considérés comme « spécifiques » de l'organe électrique. Des 600 clones Amp<sup>s</sup>, 46 étaient spécifiques de l'organe électrique et 23 d'entre eux avaient une taille supérieure à 300 paires de base.

L'ADN purifié à partir de chaque clone fixé sur des filtres de nitrocellulose a été hybridé avec l'ARNm de l'organe électrique. L'ARN déhybridé traduit *in vitro* donne des bandes qui ont été comparées sur gels SDS aux sous-unités du récepteur de l'acétylcholine et des protéines 43 000. Trois clones indépendants codent pour une protéine qui migre sur gel SDS unidimensionnel avec les chaînes de masse moléculaire 43 000 et est reconnue par les anticorps dirigés contre ces protéines.

## 2. - INTERACTIONS ALLOSTÉRIQUES ET TRANSITIONS CONFORMATIONNELLES DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE SOUS FORME MEMBRANAIRE

(HEIDMANN et CHANGEUX, 1981 ; OSWALD *et al.*, 1981 ; HEIDMANN et OSWALD, non publié)

L'effet de composés comme le Triton X-100 ou le Nonidet P 40 sur la stabilisation de l'état de haute affinité du récepteur peut être bloqué par la toxine de grenouille perhydrohistrionicotoxine et réciproquement l'effet de plusieurs anesthésiques locaux comme le diméthisoquin est insensible à la perhydrohistrionicotoxine. Deux catégories distinctes de sites pour les bloquants non compétitifs avec des sélectivités pharmacologiques différentes existent donc au niveau du récepteur de l'acétylcholine. Un site « *primaire* » lie à l'équilibre des bloquants non compétitifs radioactifs et réversibles avec une stœchiométrie d'environ 0,5 site par site de liaison d' $\alpha$ -toxine, est thermolabile et se conserve avec la protéine réceptrice purifiée réincorporée dans des vésicules de lipides.

Les bloquants non compétitifs radioactifs interagissent aussi avec des sites « *secondaires* » avec une stœchiométrie d'environ 20 sites par site de liaison d' $\alpha$ -toxine. Ces sites sont thermostables et leur quantité s'accroît proportionnellement au rapport lipide/protéine dans les vésicules reconstituées contenant le récepteur purifié. Ces deux classes de sites sont concernées par les transitions allostériques du récepteur membranaire. L'ordre de liaison des bloquants non compétitifs au site primaire est perhydrohistrionicotoxine > phencyclidine > meproadifen > chlorpromazine > triméthisoquin > triton

X-100. Celui de la liaison sur les sites secondaires : chlorpromazine > trimethisoquin > phencyclidine > perhydrohistrionicotoxine.

La cinétique d'interaction du bloquant non compétitif  $^3\text{H}$ -phencyclidine a été suivie par une méthode de filtration rapide dans des conditions où ce composé se lie presque exclusivement sur les sites de haute affinité. Les vitesses *d'association* sont réglées par les agonistes cholinergiques (mais pas par les antagonistes) mais d'une manière qui diffère suivant les conditions de mélange avec l'agoniste. Un modèle à trois états rend compte des données expérimentales.

### 3. - TENTATIVES DE RECONSTITUTION D'UN RÉCEPTEUR FONCTIONNEL A PARTIR DE SES SOUS-UNITÉS DISSOCIÉES

(TZARTOS, non publié)

Le rôle de chacune des sous-unités du récepteur a été étudié en essayant de reformer un oligomère fonctionnel à partir des sous-unités dissociées (TZARTOS, non publié). Dans une première étape, la molécule du récepteur a pu être scindée en ses sous-unités dans des conditions où la conformation « native » des sous-unités suivie avec des anticorps monospécifiques dérivés d'animaux immunisés avec le récepteur intact est conservée. Des tentatives sont en cours pour réassocier les sous-unités dissociées « natives » en oligomères fonctionnels.

### 4. - ÉVOLUTION DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE AU COURS DE LA FORMATION DE LA SYNAPSE CHOLINERGIQUE ET DE SA MATURATION

- 4.a. *Changement du point isoélectrique et de l'état de phosphorylation du récepteur de l'acétylcholine pendant la maturation de la jonction neuro-musculaire et de la synapse électromotrice*  
(SAITOH et CHANGEUX, 1981 ; HOLTON, non publié)

Chez le rat (BROCKES et HALL, 1975) comme chez la Torpille (SAITOH et CHANGEUX, 1981), le récepteur de l'acétylcholine focalise à 0,1 unité pH plus alcaline chez l'embryon ou les organismes immatures que chez l'adulte. Cette année, le changement du point de focalisation isoélectrique (de 0,1  $\pm$  0,03 unité pH) pendant la formation de la synapse chez le rat a été confirmé. La transition du point isoélectrique a lieu entre le 14<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour postnatal.

Chez la Torpille, une différence similaire existe entre les molécules de récepteur préparées à partir des organes électriques de poisson adulte et nouveau-né. Le traitement du récepteur de l'acétylcholine adulte par la phosphatase alcaline d'*Escherichia coli* diminue sa stabilité thermique et déplace son point de focalisation vers les pH alcalins. Des traitements identiques n'affectent pas le récepteur de l'acétylcholine purifié à partir de fractions de membranes légères préparées à partir de Torpille nouveau-né. Les chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  du récepteur peuvent être phosphorylées *in vitro* par des protéines kinases endogènes qui copurifient avec des fragments de membrane riches en récepteur. Le traitement de récepteur de l'acétylcholine préparé à partir de membranes légères de Torpille nouveau-né par la phosphatase alcaline d'*Escherichia coli* augmente la phosphorylation des chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  mais dans une moindre mesure que dans le cas du récepteur adulte. Le récepteur adulte apparaît moins phosphorylé que le récepteur de l'acétylcholine préparé à partir de membranes légères de Torpille nouveau-né suggérant que son état de phosphorylation change (s'accroît) au cours du développement.

4.b. *Rôle de la (ou des) protéine(s) 43 000 dans l'immobilisation de la protéine réceptrice de l'acétylcholine*

(CARTAUD *et al.*, 1981)

Après traitement à pH 11, les chaînes de masse moléculaire 43 000 se séparent des fragments de membrane riches en récepteur sans détruire ni le récepteur ni la membrane.

Après fixation par la glutaraldehyde et imprégnation par l'acide tannique, la membrane sous-synaptique native apparaît décorée sur sa face interne, cytoplasmique, par du matériel dense aux électrons. Après traitement alcalin à 4°, ces condensations cytoplasmiques disparaissent complètement de même que, après cryodécapage, l'organisation des rosettes de récepteur en rubans. Ces rubans sont remplacés par un réseau à mailles de grande taille qui n'est pas observé après congélation rapide et qui résulte donc de la redistribution des rosettes pendant la congélation lente. Une dispersion des rosettes dans le plan de la membrane se produit aussi après fusion des membranes traitées à pH 11 avec des vésicules phospholipidiques. L'interaction de la (ou des) protéine(s) 43 000 avec le récepteur de l'acétylcholine sur sa face interne, cytoplasmique, contribue donc à son immobilisation et à sa stabilisation dans la membrane sous-synaptique.

5. - IDENTIFICATION DE FACTEURS DE CROISSANCE  
DE NEURITES AGISSANT SUR LES NEURONES D'EMBRYON  
DE POULET A PARTIR DE MILIEUX CONDITIONNÉS  
PAR LES CELLULES MUSCULAIRES

(HENDERSON *et al.*, 1981 ; HENDERSON, non publié)

Un milieu conditionné par les cellules musculaires provoque l'extension de neurites à partir de cellules en culture résultant de la dissociation de tubes neuraux d'embryon de poulet de 4-5 jours. Le facteur actif est macromoléculaire, détruit par la trypsine et récupéré dans des pics de masse moléculaire apparente 40 000 et 500 000 (HENDERSON *et al.*, 1981).

Bien que les neurones mis en culture en l'absence de milieu conditionné développent un bas niveau de neurites, ils survivent et sont capables de répondre au milieu conditionné ajouté plus d'un jour après la mise en culture. La persistance des neurites requiert cependant la présence continue du milieu conditionné. L'activité du facteur ne dépend pas de son attachement au substrat des cultures. De plus, il n'affecte pas la survie des neurones sensibles et, de ce fait, son mode d'action diffère de celui du NGF (HENDERSON, 1982). Sa purification est en cours.

6. - SYNAPTOGÉNÈSE DANS LE CERVELET DE LA SOURIS  
ET DE QUELQUES-UNS DE SES MUTANTS NEUROPATHOLOGIQUES  
(MARIANI et CHANGEUX, 1981 a, b ; MARIANI, DELHAYE-BOUCHAUD et MULLE,  
non publié)

Chez le jeune rat, une multiinnervation transitoire des cellules de Purkinje par plusieurs fibres grimpantes (environ 4) précède la monoinnervation (1 fibre grimpante - 1 cellule de Purkinje) de l'adulte (CREPEL *et al.*, 1976 ; MARIANI et CHANGEUX, 1980 ; MARIANI et CHANGEUX, 1981 a, b). Cette année, des études semblables effectuées avec trois mutants cérébelleux de souris *weaver*, *staggerer* et *reeler* ont montré que chez ceux-ci les cellules de Purkinje restent multiinnervées à l'état adulte (MARIANI, 1982). Il persiste en moyenne près de 4 fibres grimpantes par cellule de Purkinje. De plus, la décharge spontanée des neurones olivaires chez *weaver* et *reeler* est perturbée de façon comparable à ce qui a déjà été observé chez *staggerer* (MARIANI, 1980).

L'hypothèse suivant laquelle la régression de la multiinnervation grimpante coïncide avec une mort cellulaire des neurones olivaires, méritait d'être considérée. Le comptage des neurones olivaires au moment où la multiinnervation régresse n'a pas permis de mettre en évidence une quelconque mort cellu-

laire qui soit significative (MARIANI et DELHAYE-BOUCHAUD, non publié). La régression de la multiinnervation grimpante correspond donc, en accord avec l'hypothèse de la stabilisation sélective, à une réduction du nombre de collatérales axonales.

#### 7. - MÉCANISME D'ACTION DES ANTI-ÉPILEPTIQUES

(BENOIT et MARIANI, 1982 ; MARIANI, MULLE et BENOIT, non publié)

L'hypothèse que les anti-épileptiques exercent leur effet en accroissant l'inhibition gabaergique centrale a été mise à l'épreuve *in vivo* au niveau du cervelet chez le rat par l'enregistrement électrophysiologique des inhibitions exercées, d'une part par les interneurons corticaux sur les cellules de Purkinje, d'autre part par les cellules de Purkinje sur les neurones des noyaux profonds du cervelet. Parmi les deux anti-épileptiques, l'un, l'acide 1 carboxy 1 méthyl cyclohexane entraîne une potentiation de l'inhibition gabaergique intracorticale, l'autre, le valproate de sodium (dépakine) a un effet semblable associé à une désinhibition des neurones des noyaux profonds (BENOIT et MARIANI, 1982 ; MARIANI *et al.*, 1982).

#### LISTE DES PUBLICATIONS PARUES EN 1981-1982

J.P. CHANGEUX, *The acetylcholine receptor : an « allosteric » membrane protein (Harvey Lectures, 75, 85-254, 1981).*

C.E. HENDERSON, M. HUCHET and J.P. CHANGEUX, *Neurite outgrowth from embryonic chicken spinal neurons is promoted by media conditioned by muscle cells (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 78, 2625-2629, 1981).*

J. CARTAUD, A. SOBEL, A. ROUSSELET, P.F. DEVAUX and J.P. CHANGEUX, *Consequences of alkaline treatment for the ultrastructure of the acetylcholine receptor-rich membranes from Torpedo marmorata electric organ (J. Cell. Biol., 90, 418-426, 1981).*

L.P. WENNOGLE, R. OSWALD, T. SAITOH and J.P. CHANGEUX, *Dissection of the 66,000 daltons subunit of the acetylcholine receptor (Biochemistry, 20, 2492-2497, 1981).*

J.L. POPOT, J. CARTAUD and J.P. CHANGEUX, *Reconstitution of a functional acetylcholine receptor : incorporation into artificial lipid vesicles and pharmacology of the agonist-controlled permeability changes (Eur. J. Biochem., 118, 203-214, 1981).*

J. MARIANI and J.P. CHANGEUX, *Ontogenesis of olivocerebellar relationships : I - Studies by intracellular recordings of the multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the developing rat cerebellum* (*J. Neurosci.*, 1, 696-702, 1981).

J. MARIANI and J.P. CHANGEUX, *Ontogenesis of olivocerebellar relationships : II - Spontaneous activity of inferior olivary neurons and climbing fiber-mediated activity of cerebellar Purkinje cells in developing rats and in adult cerebellar mutant mice* (*J. Neurosci.*, 1, 703-709, 1981).

R. OSWALD and J.P. CHANGEUX, *Ultraviolet light induced labeling by non-competitive blockers of the acetylcholine receptor from Torpedo marmorata* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78, 3925-3929, 1981 a).

T. SAITOH and J.P. CHANGEUX, *Change in the state of phosphorylation of the acetylcholine receptor during maturation of the electromotor synapse in Torpedo marmorata electric organ* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78, 4430-4434, 1981).

T. HEIDMANN, J.B. CUISINIER et J.P. CHANGEUX, *Conservation des propriétés allostériques de la protéine réceptrice de l'acétylcholine en solution détergente sans addition de lipides* (*C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 292, 13-15, 1981).

J.P. CHANGEUX, *Properties of the acetylcholine receptor from fish electric organ* (*In* : « Chemical Transmission - 75 years », 2nd Nobel Conference, L. Stjärne, P. Hedqvist, H. Lagercrantz and A. Wennmalm, eds, Acad. Press, London, 329-345, 1981).

J.P. CHANGEUX, P. COURREGE, A. DANCHIN et J.M. LASRY, *Un mécanisme biochimique pour l'épigénèse de la jonction neuromusculaire* (*C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 292, 449-453, 1981).

M. TOUTANT, J.P. TOUTANT, D. RENAUD, G. LE DOUARIN et J.P. CHANGEUX, *Effet de la stimulation médullaire chronique sur le nombre total de sites d'activité acétylcholinestérasique du muscle Posterior latissimus dorsi de l'embryon de poulet* (*C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 292, 771-775, 1981).

R. OSWALD and J.P. CHANGEUX, *Selective labeling of the  $\delta$  subunit of the acetylcholine receptor by a covalent local anesthetic* (*Biochemistry*, 20, 7166-7174, 1981 b).

T. HEIDMANN and J.P. CHANGEUX, *Stabilization of the high affinity state of the membrane-bound acetylcholine receptor from Torpedo marmorata by non-competitive blockers* (*F.E.B.S. Lett.*, 131, 239-244, 1981).

R. OSWALD, T. HEIDMANN and J.P. CHANGEUX, *The acetylcholine receptor : an allosteric membrane protein* (*In* : « Protides of the Biological Fluids », vol. 29 (H. Peeters, ed.), Pergamon Press Oxford, New York, 351-357, 1981).

J.P. CHANGEUX, *Le développement de la synapse chimique étudié sur la jonction neuromusculaire* (In : « Colloque entre la Classe des Sciences de l'Académie Royale de Belgique et l'Académie des Sciences de l'Institut de France », *C.R. Acad. Sci.*, 67-69, 1981).

J. MARIANI, *L'ontogénèse du cerveau (Rééducation Orthophonique, 19, 489-499, 1981).*

J. MARIANI, *Extent of multiple-innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the olivocerebellar system of weaver, reeler and staggerer mutant mice* (*J. Neurobiol.*, 13, 119-126, 1982).

R. OSWALD and J.P. CHANGEUX, *Crosslinking of  $\alpha$ -bungarotoxin to the acetylcholine receptor from Torpedo marmorata by ultraviolet light irradiation* (*F.E.B.S. Lett.*, 139, 225-229, 1982).

C. HENDERSON, *Roles for retrograde factors in synapse formation at the nerve-muscle junction* (*Prog. Brain Res.*, sous presse, 1981).

J. MARIANI, *Elimination of synapses during the development of the central nervous system* (*Prog. Brain Res.*, sous presse, 1981).

J.P. CHANGEUX, *Remarks about the singularity of nerve cells and its ontogenesis* (*Prog. Brain Res.*, sous presse, 1981).

R. OSWALD, *The acetylcholine receptor and its membrane environment* (In : « Membrane in Growth and Development », sous presse, 1982).

P. BENOIT and J. MARIANI, *Effect of sodium methyl-1-cyclohexane carboxylate on electrical activity of Purkinje cells in rat : evidence for a potentiation of intercerebellar inhibition* (*Neuropharmacology*, sous presse, 1982).

J.L. POPOT, *Functional studies of purified integral membrane proteins reintegrated into lipid vesicles : the case of the acetylcholine receptor* (*I.N.S.E.R.M. Symposia Series* (édition des Colloques de l'I.N.S.E.R.M.), sous presse, 1982).

A. ROUSSELET, J. CARTAUD, P. DEVAUX and J.P. CHANGEUX, *The rotational diffusion of the acetylcholine-receptor in Torpedo marmorata membrane fragments studied with a spin-labelled  $\alpha$ -toxin. Importance of the 43 K protein* (*E.M.B.O. J.*, 4, 439-445, 1982).

C. BON and G. MARLAS, *Relationship between the pharmacological action of crotoxin and its phospholipase activity* (*Eur. J. Biochem.*, 1982).

J. GIRAUDAT, A. DEVILLERS-THIERY, C. AUFRAY, F. ROUGEON and J.P. CHANGEUX, *Identification of a cDNA clone coding for the acetylcholine binding subunit of Torpedo marmorata acetylcholine receptor* (*E.M.B.O. J.*, 1982).

J.P. BOURGEOIS and M. TOUTANT, *Innervation of avian Latissimus dorsi muscles and axonal outgrowth pattern in the Posterior latissimus dorsi motor nerve during embryonic development (J. Comp. Neurol., 1982).*

J. CARTAUD, R. OSWALD, G. CLEMENT and J.P. CHANGEUX, *Evidence for a skeleton in acetylcholine-receptor rich membranes from Torpedo marmorata electric organ (F.E.B.S. Lett., 1982).*

### THÈSE

Thèse de Doctorat de 3<sup>e</sup> cycle soutenue en décembre 1981 : J. GIRAUDAT, *Contribution à l'étude des propriétés structurales du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, Université Paris VI.*

### CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION A DES CONGRÈS, COLLOQUES ET SYMPOSIA INTERNATIONAUX

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Colloque des Académies des Sciences de France et de Belgique, Paris, 28 avril 1981.

— Inauguration de l'Institute of Anatomy and Special Embryology, Université de Fribourg (Suisse), 16 juin 1981.

— Conférence de l'Institut de la Vie : « De la Physique théorique à la Biologie », Versailles, 21-27 juin 1981.

— 4th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins, Marseille, 24-27 juin 1981.

— Cornell Symposium : « Physiology : the Next Decade », Cornell University, Ithaca, New York (U.S.A.), 21-24 juillet 1981.

— VII International Biophysics Congress and II Pan-American Biochemistry Congress, Mexico City (Mexique), 23-29 août 1981.

— 9th Meeting of International Neurobiology Society : « Molecular and Cellular Interactions underlying Higher Brain Functions », Fontevraud, 1-4 septembre 1981.

— EMBO Course on Membrane Traffic in the Animal Cell, Heidelberg (R.F.A.), 5-8 octobre 1981.

— Forty-second Stated Meeting of NRP Associates, La Jolla, Californie (U.S.A.), 14-17 octobre 1981.

— Journées de Bobigny : « Neurobiologie, Ethologie, Comportements humains », 1<sup>er</sup> novembre 1981.

— Réunion prospective Roussel-Uclaf : « Biotique », Fontainebleau, 15 décembre 1981.

— Conférence devant la Société Française de Physique, Marseille, 11 février 1982.

— Table Ronde Roussel-Uclaf : « Molecular Mechanisms in the Formation of the Nerve-Muscle Junction », Paris, 4-5 mars 1982.

— Forty-third Stated Meeting of NRP Associates, Boston, Massachusetts (U.S.A.), 14-17 mars 1982.

— 33th Mosbach Colloquium : « Biochemistry of Differentiation and Morphogenesis », Mosbach (R.F.A.), 25-27 mars 1982.

— Colloque Monaco 4 : « Naissance du Cerveau », Monaco, 22-23 avril 1982.

— Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences : « L'Homme et la Science », Paris, 29 avril 1982.

— Conférence à la soirée-débat « Naissance du Cerveau », Paris, 4 mai 1982.

Pierre BENOIT :

— Second European Winter Conference on Brain Research, Chamonix, 7-13 mars 1982.

Thierry HEIDMANN :

— 9th Meeting of International Neurobiology Society : « Molecular and Cellular Interactions underlying higher Brain Functions », Fontevraud, 1-4 septembre 1981.

— Rencontres C.E.A.-Pasteur, Paris, 29-30 septembre 1981.

— 6th European Symposium on Hormones and Cell Regulation, I.N.S.E.R.M., Bischolsheim, 5-8 septembre 1981.

— Conférence au cours de Perfectionnement Scientifique du C.N.R.S., Gif-sur-Yvette, 18 septembre 1981.

Christopher HENDERSON :

— 9th Meeting of International Neurobiology Society, Fontevraud, 1-4 septembre 1981.

— Colloque I.N.S.E.R.M., Rencontre de Biologie et Pathologie Musculaires, Paris, 2 novembre 1981.

— Table Ronde Roussel-Uclaf, 3-4 mars 1982.

— Séminaire dans le cadre du Cours du P<sup>r</sup> J.P. Changeux, Collège de France, Paris, 26 avril 1982.

— Conférence au XXX Colloquium Protides of the Biological Fluids, Bruxelles (Belgique), 4 mai 1982.

**Béatrice HOLTON :**

— European Brain and Behaviour Society Workshop, Groningen (Pays-Bas), 25-27 mars 1982.

**Jean MARIANI :**

— 9th Meeting International Neurobiology Society, Fontevraud, 1-4 septembre 1981.

— European Brain and Behaviour Society Workshop, Groningen (Pays-Bas), 25-27 mars 1982.

— Second European Winter Conference on Brain Research, Chamonix, 7-13 mars 1982.

**Robert OSWALD :**

— XXIXth Colloquium Protides of the Biological Fluids, Bruxelles (Belgique), 4-7 mai 1981.

— International Conference on Biological Membranes, Crans-sur-Sierre, Valais (Suisse), 15-19 juin 1981.

**Jean-Luc POPOT :**

— Rencontres de Biologie et Pathologie Musculaires, Hôpital de la Salpêtrière, novembre 1981.

— Séminaire Technologie I.N.S.E.R.M. « La Méthodologie des Liposomes appliquée à la Pharmacologie et à la Biologie cellulaire ». Deux conférences : 1) Protéines, Lipides et Détergents, 2) « Reconstitution » d'une Protéine membranaire et intégrale, le Récepteur de l'Acétylcholine, Marseille, mai 1981.

— Symposium « Basic Mechanisms of Neuronal Hyperexcitability », Montréal (Canada), mai 1982.

— Institut de Biochimie cellulaire et Neurochimie, Bordeaux, juin 1982.

Socrates TZARTOS :

— Séminaire à l'Institut Pasteur : « Use of monoclonal antibodies as probes to study the biochemistry and pathogenicity of the acetylcholine receptor », 9 décembre 1981.

— Séminaire à l'Université de Genève : « Biochemistry and Pathogenicity of the Acetylcholine Receptor studied by monoclonal antibodies », Sciences II, Université de Genève (Suisse), 24 mars 1982.

— Séminaire au Max Planck Institute für Psychiatrie : « Biochemistry and Pathogenicity of the Acetylcholine receptor studied by monoclonal antibodies », Martinsried (R.F.A.), 26 avril 1982.

— Séminaire à l'Hôpital Necker : « Study of the Biochemistry and Pathogenicity of the Acetylcholine Receptor using as probes monoclonal antibodies », Paris, 10 juin 1982.

#### DISTINCTION

Jean-Pierre CHANGEUX

Prix Lounsbery de l'Académie des Sciences et de la National Academy of Sciences de Washington (U.S.A.), le 21 juin 1982.